

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.0006

Взамен ОФС.1.1.0006

ОФС.1.1.0041

СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического применения представляют собой органические или неорганические вещества, используемые в качестве действующих (активных) веществ или вспомогательных веществ при производстве, изготовлении лекарственных препаратов.

Они могут быть природного происхождения или получены путём экстракции, ферментации или синтеза.

Данная общая фармакопейная статья не распространяется на:

- лекарственное растительное сырьё;
- субстанции для фармацевтического применения растительного происхождения;
- матричные настойки для гомеопатических препаратов;
- химические предшественники для радиофармацевтических препаратов.

Если в лекарственном препарате, изготовленном индивидуально для пациента, используется субстанция для фармацевтического применения, не описанная в фармакопейной статье, необходимость её соответствия требованиям данной общей фармакопейной статьи определяют на основании оценки риска с учётом приемлемого качества субстанции и её предполагаемого применения.

Если при производстве лекарственных препаратов используют субстанции для фармацевтического применения, получаемые из органов и тканей человека или животного происхождения, то они должны соответствовать требованиям *ОФС «Вирусная безопасность»*.

В зависимости от состава лекарственного препарата, некоторые субстанции могут применяться как действующие вещества или как вспомогательные вещества. Твёрдые субстанции могут быть уплотнены, покрыты оболочкой, гранулированы, измельчены до определённых размеров или обработаны другим способом. Фармакопейная статья применима к субстанции, обработанной с использованием вспомогательных веществ, только если такая обработка указана в разделе *Определение* в фармакопейной статье.

Субстанции для фармацевтического применения специальных категорий. Субстанция для фармацевтического применения должна иметь надлежащее качество для производства/изготовления всех лекарственных форм, в которых она может быть использована, при отсутствии других указаний в фармакопейной статье.

Полиморфизм. В фармакопейных статьях обычно не указывают кристаллические или аморфные формы, если это не влияет на биодоступность. При отсутствии иных указаний, все формы субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать требованиям фармакопейной статьи.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанции для фармацевтического применения производят в условиях, которые обеспечивают качество и соответствие требованиям фармакопейной статьи или установленным требованиям.

Производство действующих веществ должно осуществляться в условиях надлежащей производственной практики.

Контроль родственных примесей в субстанциях для фармацевтического применения должен осуществляться в соответствии с *ОФС «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»*.

Независимо от того, указано в фармакопейной статье или нет, субстанции для фармацевтического применения должны отвечать следующим

требованиям:

– рекомбинантные белки или другие субстанции, полученные путём генной модификации, должны соответствовать требованиям *ОФС «Лекарственные средства, получаемые с использованием технологии рекомбинантной ДНК»*, если применимо;

– субстанции, полученные от животных, восприимчивых к трансмиссионной губчатой энцефалопатии, за исключением экспериментально вызванных заболеваний, должны соответствовать требованиям *ОФС «Лекарственные средства с риском контаминации возбудителя губчатой энцефалопатии животных»*, если применимо;

– субстанции, полученные в результате процесса ферментации, независимо от того, модифицированы ли соответствующие микроорганизмы традиционными методами или технологией рекомбинантной ДНК (рДНК), должны также соответствовать требованиям *ОФС «Лекарственные средства, получаемые путём ферментации»*, если применимо.

Используемые в процессе производства растворители, должны быть надлежащего качества. Кроме того, учитывается их токсичность и остаточное содержание (*ОФС «Остаточные органические растворители»*). Вода, используемая в процессе производства тоже должна быть надлежащего качества.

Элементные примеси, образующиеся в результате прибавления катализаторов и реактивов, должны быть идентифицированы соответствующими методами, с использованием принципов управления рисками (*ОФС «Элементные примеси»*).

Субстанции для фармацевтического применения, произведённые или обработанные с целью получения необходимой формы или других характеристик, должны выдерживать требования фармакопейной статьи.

Для контроля показателей, способных повлиять на пригодность субстанции для фармацевтического применения и качество лекарственных форм, произведённых и(или) изготовленных из них, в фармакопейной статье

должны быть описаны необходимые функциональные характеристики.

Порошкообразные субстанции для фармацевтического применения могут подвергаться обработке для получения определённой степени измельчённости (ОФС «Измельчённость порошков»).

Уплотнённые субстанции для фармацевтического применения получают для увеличения размера частиц или получения частиц специфической формы и(или) для получения субстанции с более высокой насыпной плотностью.

Покрытые оболочкой субстанции состоят из частиц действующих веществ, покрытых одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами.

Гранулированные субстанции представляют собой частицы определённого размера и(или) формы, полученные из действующего вещества путём прямого гранулирования или гранулирования с одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами.

Если действующее вещество обрабатывают вспомогательными веществами, последние должны выдерживать требования испытания соответствующей фармакопейной статьи или, при её отсутствии, утверждённым требованиям.

Процесс проводят в условиях надлежащей производственной практики в том случае, когда действующее вещество подвергают обработке вспомогательными веществами для получения, например, покрытых оболочкой или гранулированных субстанций.

N-Нитрозамины. Поскольку многие *N*-нитрозамины классифицируют как вероятные канцерогены для человека, производители действующих (активных) веществ должны оценивать потенциальный риск загрязнения *N*-нитрозаминов данными примесями в процессе их производства и при хранении. При подтверждении риска производители должны минимизировать присутствие *N*-нитрозаминов, например, путём изменения

процесса производства, и внедрить алгоритм обнаружения и контроля этих примесей (*ОФС «Примеси N-нитрозамин»*).

При необходимости, метод производства должен быть валидирован в отношении возможности получения лекарственного средства, выдерживающего испытание на аномальную токсичность. Данное требование применимо для действующих веществ, получаемых из органов, тканей человека или сырья животного происхождения, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Метод производства должен быть валидирован в отношении возможности получения лекарственного средства, выдерживающего испытание на гистамин или депрессорные вещества. Данное требование применимо для получаемых из сырья животного происхождения или микроорганизмов субстанций для фармацевтического применения, которые могут содержать примеси, обладающие депрессорным действием.

СВОЙСТВА

Сведения, приведённые в данном разделе фармакопейной статьи (например, растворимость или температура разложения), могут не рассматриваться в качестве обязательных показателей и носят информационный характер.

Если субстанция для фармацевтического применения обладает полиморфизмом, это должно быть указано в разделе *Свойства* с целью учёта данной характеристики при производстве лекарственных препаратов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Фармакопейная статья может содержать подразделы *Первая идентификация* и *Вторая идентификация*. Испытания, описанные в подразделе *Первая идентификация*, могут быть использованы во всех случаях. Испытания, описанные в подразделе *Вторая идентификация*, могут быть

использованы только в аптеках, если качество субстанции для фармацевтического применения данной серии полностью прослеживается на соответствие всем другим требованиям фармакопейной статьи.

В некоторых фармакопейных статьях приведены два или более видов испытаний для первой идентификации, которые являются равноценными и могут использоваться независимо друг от друга. В одном или нескольких таких показателях содержится перекрёстная ссылка на испытание, указанная в фармакопейной статье в разделе *Испытания*, что может быть использовано для упрощения работы специалиста, проводящего идентификацию и предусмотренные испытания. Например, если в одном из испытаний для идентификации есть перекрёстная ссылка на определение энантиомерной чистоты, а в другом – на определение удельного оптического вращения: цель двух испытаний одна и та же – подтвердить присутствие соответствующего энантиомера.

ИСПЫТАНИЯ

Полиморфизм (ОФС «Полиморфизм»). Если кристаллическая или аморфная форма субстанции для фармацевтического применения накладывает ограничения на её использование в лекарственных препаратах, то природу данных форм идентифицируют, её морфологию контролируют соответствующим образом и указывают в маркировке.

Родственные примеси. Данное испытание контролирует продукты деструкции действующих веществ и технологические примеси, обусловленные технологией производства. Родственные примеси подразделяются на идентифицированные, то есть соединения с установленным химическим строением, и неидентифицированные – соединения, строение которых не установлено.

Если иное не указано в фармакопейной статье или не обосновано, родственные примеси в действующих веществах должны контролироваться,

должны быть идентифицированы (если применимо) и квалифицированы согласно таблице 1 или таблице 2 для синтетических пептидов.

Таблица 1 – *Пределы содержания родственных примесей в действующих веществах*

Максимальная суточная доза	Доля от действующих веществ, выше которой примесь должна контролироваться	Доля от действующих веществ, выше которой примесь должна быть идентифицирована	Доля от действующих веществ, выше которой должна быть установлена биологическая безопасность примеси
≤ 2 г/сут	> 0,05 %	> 0,1 % или > 1,0 мг/сут (в зависимости от того, что меньше)	> 0,15 % или 1,0 мг/сут (в зависимости от того, что меньше)
> 2 г/сут	> 0,03 %	> 0,05 %	> 0,05 %

Таблица 2 – *Пределы содержания, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных синтетическим путём*

Доля от действующих веществ, выше которой примесь должна контролироваться	Доля от действующих веществ, выше которой примесь должна быть идентифицирована	Доля от действующих веществ, выше которой должна быть установлена биологическая безопасность примеси
> 0,1 %	> 0,5 %	> 1,0 %

Для примесей, обладающих повышенной токсичностью или вызывающих непредвиденное фармакологическое действие, могут быть установлены иные пределы.

Для мутагенных примесей должны быть применимы соответствующие требования.

Если фармакопейная статья не предусматривает подходящего контроля новой примеси, его необходимо разработать и включить в спецификацию на субстанцию.

Приведённые выше требования не распространяются на действующие (активные) вещества биологического происхождения, в том числе биотехнологические, олигонуклеотиды, радиофармацевтические, продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты, сырьё животного происхождения.

Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.). Выбор контролируемых анионов определяется технологией производства субстанции. Если неорганические анионы входят в состав субстанции для фармацевтического применения (например, субстанция является гидрохлоридом или сульфатом), то этот показатель не контролируют.

Элементные примеси. Оценку элементных примесей, в том числе их допустимые суточные дозы, проводят в соответствии с *ОФС «Элементные примеси»*. Идентификация элементных примесей и стратегии их контроля должны быть разработаны с использованием принципов управления рисками.

Остаточные органические растворители. Содержание регламентируют в соответствии с *ОФС «Остаточные органические растворители»* или другого подходящего метода. Если проводят количественное определение остаточных растворителей и не проводят испытание *Потеря в массе при высушивании*, то содержание остаточных количеств органических растворителей учитывают в расчёте количественного содержания субстанции для фармацевтического применения, удельного оптического вращения и удельного поглощения. Если остаточные органические растворители не используются и не образуются в процессе производства субстанции для фармацевтического применения, то этот показатель может не контролироваться.

Микробиологическая чистота. Субстанция для фармацевтического применения должна выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

В фармакопейной статье могут быть приведены или могут быть обоснованы другие критерии приемлемости по микробиологическим показателям в соответствии с требованиями *ОФС «Микробиологическая чистота»*. В зависимости от природы субстанции для фармацевтического применения и её применения могут быть обоснованы другие критерии приемлемости по микробиологическим показателям.

Стерильность (ОФС «Стерильность»). Если субстанция для фармацевтического применения предназначена для производства стерильных лекарственных препаратов без дальнейшей стерилизации или выпускается под категорией «Стерильно», она должна выдерживать требования испытания на стерильность.

Испытания на пирогенные вещества. Субстанция для фармацевтического применения должна выдерживать подходящее испытание на пирогенные вещества, если она предназначена для производства парентеральных лекарственных препаратов или для лекарственных препаратов для орошения без последующего удаления пирогенных веществ. При отсутствии указаний в фармакопейной статье предел содержания пирогенных веществ определяют в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Тест активации моноцитов».

Субстанция для фармацевтического применения должна выдерживать испытание:

Бактериальные эндотоксины (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Если для субстанции указано «Не содержит бактериальные эндотоксины».

Или

Испытание на активацию моноцитов (ОФС «Тест активации моноцитов»). Если для субстанции указано «Не содержит пирогенных веществ».

Пирогенность (ОФС «Пирогенность»). Если для субстанции указано «Апирогенно».

Дополнительные показатели качества. Контроль дополнительных показателей качества (например, функциональные характеристики и т.д.) может быть необходим для конкретного производственного процесса или конкретной лекарственной формы. Субстанции для фармацевтического применения разных категорий (например, «стерильно», «не содержит бактериальных токсинов», «не содержит пирогенных веществ», «апирогенно») могут быть предназначены для производства лекарственных

препаратов для парентерального применения или других лекарственных препаратов; соответствующие требования могут быть указаны в фармакопейной статье.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение действующего вещества в субстанции для фармацевтического применения проводят подходящим методом.

В информации на субстанцию для фармацевтического применения указывают лишь те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия или несоответствия субстанции для фармацевтического применения требованиям фармакопейной статьи.

Если применимо указывают, что субстанция для фармацевтического применения:

- предназначена для определённого применения;*
- имеет отчётливую кристаллическую форму;*
- определённой степени измельчённости;*
- уплотнённая;*
- покрыта оболочкой;*
- гранулированная;*
- стерильно;*
- не содержит бактериальных эндотоксинов;*
- не содержит пирогенных веществ;*
- апирогенно;*
- содержит скользящие вещества;*
- степень гидратации;*
- наименование и концентрацию всех вспомогательных веществ.*

Данный список не является исчерпывающим.