

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.0006

СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. 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 могут быть получены путём экстракции, ферментации или синтеза.

Данная общая фармакопейная статья не распространяется на:

- лекарственное растительное сырьё;
- растительные фармацевтические субстанции;
- лекарственное растительное сырьё для гомеопатических лекарственных препаратов;
- экстракты из лекарственного растительного сырья;
- настойки гомеопатические матричные;
- 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 животного или человеческого происхождения, то они должны соответствовать требованиям *ОФС «Вирусная безопасность»*.

В зависимости от состава лекарственного препарата некоторые субстанции могут применяться как действующие (активные) вещества или как вспомогательные вещества. Твёрдые субстанции могут быть спрессованы, 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* фармакопейной статьи.

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

Полиморфизм. В фармакопейных статьях, как правило, не указывают кристаллическую или аморфную формы, если это не влияет на биодоступность. Все формы субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать требованиям фармакопейной статьи, если не указано иное.

2. ПРОИЗВОДСТВО

Производство субстанций для фармацевтического применения должно обеспечивать стабильное качество и соответствие требованиям фармакопейной статьи или установленным требованиям.

Производство действующих (активных) веществ должно осуществляться в условиях надлежащей производственной практики.

Контроль 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 заражённых, должны соответствовать требованиям *ОФС «Лекарственные средства с риском контаминации возбудителями 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 соответствовать требованиям *ОФС «Лекарственные средства, получаемые путём ферментации»*, если применимо.

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

Элементные примеси, образующиеся при прибавлении катализаторов и реагентов, должны быть идентифицированы соответствующими методами с использованием принципов управления рисками (*ОФС «Элементные примеси»*).

Субстанции для фармацевтического применения, произведённые или обработанные с целью получения определённых характеристик или определённой формы, должны соответствовать требованиям 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»*).

Прессованные 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 (активных) веществ, покрытых одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами.

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

Если действующее (активное) вещество обрабатывают вспомогательными веществами, последние должны соответствовать требованиям испытаний соответствующей фармакопейной статьи или, при её отсутствии, утверждённым требованиям.

Если действующее (активное) вещество подвергают обработке вспомогательными веществами для получения, например, покрытых оболочкой или гранулированных субстанций, процесс должен проводиться в условиях надлежащей производственной практики.

N-Нитрозамины. Поскольку многие *N*-нитрозамины классифицируют как вероятные канцерогены для человека, производители действующих (активных) веществ должны оценивать потенциальный риск загрязнения данными примесями и их образования в процессе 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-нитрозаминов»*).

Когда применимо, метод производства должен быть валидирован в отношении возможности получения лекарственного средства, выдерживающего испытание на аномальную токсичность. Данное требование применимо для действующих (активных) веществ (предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения) животного или человеческого происхождения или получаемых из микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

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

3. 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.

4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Фармакопейная статья может содержать подразделы *Первая идентификация* и *Вторая идентификация*. Испытания, описанные в подразделе *Первая идентификация*, могут быть использованы при любых условиях, но обязательны на фармацевтических предприятиях. Испытания,

описанные в подразделе *Вторая идентификация*, могут быть использованы только в аптечных организациях при условии, что субстанция для фармацевтического применения полностью прослеживается до серии, соответствующей всем другим требованиям фармакопейной статьи.

В некоторых фармакопейных статьях приведены два или более наборов испытаний для идентификации, которые могут быть использованы независимо друг от друга. Например, в одном наборе испытаний для подтверждения присутствия предписанного энантиомера может быть предусмотрено определение энантиомерной чистоты методом хроматографии, а в другом – определение удельного оптического вращения.

5. ИСПЫТАНИЯ

5.1. 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.

5.2. РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ

Данное испытание контролирует продукты деструкции действующих (активных) 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 (активных) веществах должны контролироваться, должны быть идентифицированы (если применимо) и квалифицированы согласно таблице 1 или таблице 2.

Таблица 1 – *Пределы содержания родственных примесей в действующих (активных) веществах*

Максимальная суточная доза	Доля от действующих (активных) веществ, выше которой примесь должна контролироваться	Доля от действующих (активных) веществ, выше которой примесь должна быть идентифицирована	Доля от действующих (активных) 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 родственных примесей в пептидах, полученных синтетическим путём*

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

Для примесей, обладающих аномально повышенной активностью или 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 испытания для контроля новой примеси, его необходимо разработать и включить в спецификацию на субстанцию для фармацевтического применения.

Приведённые выше требования не распространяются на действующие (активные) вещества биологического происхождения, включая биотехнологические, а также олигонуклеотиды, продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты, сырьё животного происхождения.

5.3. ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРИМЕСИ

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

5.4. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Содержание регламентируют в соответствии с *ОФС «Остаточные органические растворители»* или с помощью другого подходящего метода. Если проводят количественное определение остаточных органических растворителей и не проводят определение потери 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 доказано, что остаточные органические растворители не используются и не образуются в процессе производства субстанции для фармацевтического применения, то нет необходимости их контролировать.

5.5. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА

Субстанция для фармацевтического применения должна соответствовать требованиям испытания на микробиологическую чистоту (*ОФС «Микробиологическое качество нестерильных лекарственных препаратов и субстанций для фармацевтического применения»*).

В зависимости от природы субстанции для фармацевтического применения и её применения в фармакопейной статье могут быть приведены другие обоснованные критерии приемлемости микробиологического качества.

5.6. 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 испытание на стерильность.

5.7. ИСПЫТАНИЯ НА ПИРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Субстанция для фармацевтического применения должна выдерживать подходящее испытание на пирогенные вещества, если она предназначена для производства лекарственных препаратов для парентерального применения или для производства 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 «Испытание на активацию моноцитов»*.

Субстанция для фармацевтического применения должна соответствовать требованиям испытания:

Бактериальные эндотоксины (*ОФС «Бактериальные эндотоксины»*).

Если для субстанции указано «Не содержит бактериальные эндотоксины».

Или

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

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

5.8. 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.

6. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

7. ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

В информации на субстанцию для фармацевтического применения обязательно указывают 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;*
- имеет определённую степень измельчённости;*
- прессованная;*
- покрыта оболочкой;*
- гранулированная;*
- стерильно;*
- не содержит бактериальных эндотоксинов;*
- не содержит пирогенных веществ;*
- апирогенна;*
- содержит скользящие вещества.*

Если применимо, указывают:

- степень гидратации;*
- наименование и концентрацию всех вспомогательных веществ.*

Данный список не является исчерпывающим.