

ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(нормативная документация: контрольные испытания
и критерии приемлемости)

Настоящее приложение рекомендуется применять при разработке нормативной документации (спецификаций) на ветеринарные лекарственные препараты, а также при составлении соответствующих разделов регистрационного досье.

Приложение устанавливает единый набор показателей, критериев приемлемости и методик испытаний для включения в нормативную документацию на ветеринарные лекарственные препараты.

Соответствие нормативной документации означает, что ветеринарный лекарственный препарат будет соответствовать приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно указанным в этой нормативной документации аналитическим методикам. Нормативная документация представляет собой необходимые стандарты качества, которые предлагает и обосновывает производитель ветеринарного лекарственного препарата, а согласовывают уполномоченные органы государств-членов.

Критерии приемлемости - числовые пределы, интервалы или другие подходящие пределы результатов аналитических процедур.

Нормативная документация является одним из элементов общей стратегии безопасности ветеринарных лекарственных средств, разработанная с целью гарантии качества и постоянства характеристик ветеринарного лекарственного препарата.

Выбор набора показателей и методов испытаний в нормативной документации определяется лекарственной формой и обеспечением безопасности и эффективности ветеринарного лекарственного препарата и включает такие методики и критерии приемлемости, которые играют ведущую роль в обеспечении качества ветеринарного лекарственного препарата при его выпуске в обращение и в течение срока годности.

Методики испытаний должны быть описаны настолько подробно, чтобы предоставить возможность любой официальной лаборатории контролировать качество ветеринарного лекарственного препарата в период его обращения.

Во всех случаях, когда это целесообразно, следует использовать фармакопейные методики и методики, рекомендуемые МЭБ для иммунологических ветеринарных лекарственных препаратов.

Альтернативными являются такие методики, которые можно использовать для определения какого-либо показателя, если они позволяют контролировать качество ветеринарного лекарственного препарата так же, как официальная методика или лучше ее.

Методы, отличающиеся от фармакопейных, могут быть использованы для контроля при условии, что они валидированы относительно официального метода, и что при использовании этих методов можно сделать однозначное заключение о соответствии ветеринарного лекарственного препарата установленным требованиям так же, как и при применении официальных методов.

Общие фармакопейные методы могут быть использованы для ветеринарных лекарственных препаратов, не описанных в фармакопее, или для показателей качества, не приведенных в фармакопейной монографии. Использование этих методов требует соответствующей валидации для каждого конкретного случая.

В процедуре испытаний должен быть использован или международный стандартный образец (разработанный компетентной организацией), или государственный стандартный образец, или рабочий стандартный образец, или стандартный образец предприятия, при условии, что последний стандартизован по официальному или государственному стандартному образцу.

Как правило, нет необходимости проводить испытания лекарственной формы относительно показателей качества, однозначно относящихся к действующему веществу, за исключением компонентного состава. Например, обычно не следует проводить испытание ветеринарного лекарственного препарата на наличие примесей, которые контролируют в действующем веществе и которые связаны с процессом синтеза, а не являются продуктами разложения.

Определение содержания микроорганизмов (микробная чистота) в лекарственной форме, как правило, рекомендуется проводить, за исключением тех случаев, когда компоненты ветеринарного лекарственного препарата подвергались испытаниям на микробную чистоту до начала производства, а сам

производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или размножения микроорганизмов. Следует установить критерии приемлемости в отношении общего количества микроорганизмов, в том числе дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требование отсутствия определенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Микробную чистоту следует определять, используя фармакопейные методики. При выборе вида испытания (испытаний) на микробную чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу действующего вещества, способ производства и назначение ветеринарного лекарственного препарата. При наличии удовлетворительного научного обоснования можно не проводить определение микробной чистоты относительно жидких и твердых лекарственных форм (кроме иммунологических) для орального применения.

Если полученные в ходе разработки и изучения стабильности данные свидетельствуют о том, что в процессе хранения ветеринарного лекарственного препарата количество экстрагируемых из первичной упаковки веществ постоянно ниже таких уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то, как правило, допустимо исключение этого испытания из спецификации. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний относительно веществ, экстрагируемых из первичной упаковки (например, из резиновых пробок, прокладок, пластиковых флаконов и т.д.), то введение испытаний и критериев приемлемости в спецификацию следует считать целесообразным в случае растворов для парентерального и орального применения, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла, или которые помещают в стеклянные контейнеры с резиновыми укупорочными элементами.

Допустимые пределы для различных показателей безопасности в нормативной документации устанавливают с учетом всех существенных элементов, имеющих отношение к качеству ветеринарного лекарственного препарата. С учетом этого в спецификациях необходимо указать конкретные минимальные и/или максимальные пределы, чтобы гарантировать воспроизводимость качества продукции при производстве.

Максимально допустимое отклонение в содержании действующего вещества в готовом ветеринарном лекарственном препарате на момент его производства не должно превышать ± 5 % за исключением соответствующим образом обоснованных случаев. На основании проведенных испытаний стабильности

производитель должен предложить и обосновать допустимые пределы содержания действующего вещества в готовом ветеринарном лекарственном препарате в течение рекомендуемого срока хранения.

Предусмотренные при выпуске пределы, превышающие $\pm 5\%$, необходимо обосновать с представлением экспериментальных результатов, как правило, при уровне доверительной вероятности 95 %. Более широкие пределы также могут быть обоснованы вариабельностью, как технологического процесса, так и методики количественного определения.

Применение неадекватных производственных процедур или неадекватных методик испытаний (с низкой точностью) не является обоснованием для установления более широких пределов.

Если производитель применяет корректировку количества действующего вещества при производстве готовой продукции (факторизация), то его обязанностью является выполнение требований относительно пределов $\pm 5\%$.

Допустимые пределы содержания вспомогательных веществ составляют $\pm 10\%$. Нижний предел содержания antimicrobных консервантов в течение срока хранения может быть снижен при условии подтверждения эффективности более низкой концентрации antimicrobных консервантов. Для антиоксидантов нижний предел в течение срока хранения может быть снижен вследствие их разложения для сохранения стабильности других компонентов ветеринарного лекарственного препарата.

Для готового ветеринарного лекарственного препарата заявитель должен установить такие пределы в спецификации, применяемой при выпуске, которые будут гарантировать соответствие ветеринарного лекарственного препарата предлагаемой спецификации в течение срока его годности.

Приведенные ниже испытания и критерии приемлемости, как правило, применимы ко всем лекарственным формам:

а) Описание.

Следует представить качественное описание лекарственной формы (например, запах, форма, цвет). Критерии приемлемости должны включать окончательный приемлемый внешний вид. Если во время хранения наблюдается изменение окраски, то может быть целесообразным включение количественной методики определения цвета.

б) Идентификация.

Испытания при идентификации должны устанавливать подлинность действующего (их) вещества (веществ), в том числе штаммов микроорганизмов, в ветеринарном лекарственном препарате и давать возможность разграничить близко родственные по структуре соединения, которые, возможно, могут присутствовать. Испытания при идентификации должны быть специфичными для действующего вещества, и как правило устанавливаться с использованием нескольких специфичных химических или биологических методов, желательно в сочетании с физико-химическим методом.

в) Количественное определение.

С целью установления содержания (активности) действующего вещества, а при необходимости и вспомогательного в ветеринарном лекарственном препарате следует использовать специфичную методику количественного определения, позволяющую получать стабильные результаты.

В нормативную документацию в зависимости от лекарственной формы следует включать дополнительный приведенный ниже перечень испытаний и критериев приемлемости.

1. Лекарственные формы для инъекций.

Показатель	Примечание
Стерильность	-
Пирогенность или бактериальные эндотоксины (ЛАЛ тест)	-
Объем заполнения	-
Прозрачность	для растворов, растворимых порошков и пористых масс
Цветность (окраска)	
Наличие механических включений	кроме суспензий и эмульсий
Концентрация водородных ионов (рН)	для водных растворов, суспензий и эмульсий; растворимых порошков и пористых масс
Номинальный объем	кроме порошков и пористых масс
Плотность	кроме порошков, пористых масс, водных растворов
Вязкость*	
Растворимость	для порошков и пористых масс
Средняя масса или однородность дозирования	
Массовая доля влаги	

Ресуспендируемость	для суспензий
Седиментационная устойчивость	
Прохождение через иглу	
Токсичность*	растворы для внутривенного введения

* - является необязательным и его включение в спецификацию зависит от состава и назначения ветеринарного лекарственного средства.

2. Таблетки, драже, болюсы, капсулы:

- а) средняя масса и однородность по массе;
- б) растворение или распадаемость;
- в) микробная чистота;
- г) однородность дозирования;
- д) потеря в массе при высушивании или вода.

(при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится).

3. Таблетки (свечи) пенообразующие:

- а) размер;
- б) средняя масса и однородность по массе;
- в) растворение или распадаемость;
- г) продолжительность пенообразования;
- д) объем и стабильность пены;
- е) микробная чистота;
- ж) однородность дозирования;
- з) потеря в массе при высушивании или вода.

(при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится).

4. Порошки и гранулы:

- а) микробная чистота;
- б) однородность дозирования;
- в) потеря в массе при высушивании или вода;
- г) растворимость (для водорастворимых порошков и гранул);
- д) распадаемость (для гранул);
- е) масса содержимого упаковки

5. Гранулы (крупинки) гомеопатические:

- а) микробная чистота;

- б) количество штук в массе 2 г;
- в) распадаемость;
- г) масса содержимого упаковки и отклонения в массе;
- д) потеря в массе при высушивании или вода.

6. Мягкие лекарственные формы (мази, кремы, гели, линименты, пасты):

- а) однородность или размер частиц;
- б) микробная чистота или стерильность;
- в) масса содержимого упаковки

7. Суппозитории:

- а) средняя масса и однородность по массе;
- б) размер;

в) температура плавления, или время полной деформации, или время растворения;

- г) микробная чистота;
- д) однородность дозирования.

(при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится).

8. Жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения (растворы, суспензии, эмульсии):

- а) кислотность или щелочность (рН);
- б) плотность;
- в) вязкость;
- д) номинальный объем;
- е) микробная чистота или стерильность;
- ж) ресуспендируемость

(плотность – для форм, содержащих органические растворители; вязкость – для вязких форм; ресуспендируемость для суспензий).

9. Глазные и ушные капли

- а) прозрачность;
- б) цветность;
- в) кислотность или щелочность (рН);
- г) механические включения;
- д) осмоляльность;
- е) плотность;
- ж) вязкость;

з) номинальный объем;

и) стерильность.

(плотность – для форм, содержащих органические растворители; вязкость – для вязких форм).

10. Глазные пленки:

а) размер;

б) средняя масса и однородность по массе;

в) растворимость;

г) стерильность;

д) однородность дозирования.

(при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится).

11. Пленки адгезивные:

а) размер;

б) средняя масса и однородность по массе;

в) растворимость;

г) микробная чистота;

д) однородность дозирования.

(при наличии испытания однородность дозирования, испытание однородность по массе не проводится).

12. Аэрозоли

а) проверка давления;

б) проверка герметичности баллона;

в) испытание вентильного устройства;

г) масса дозы;

д) количество доз в баллоне;

е) определение выхода содержимого упаковки;

ж) номинальный объем;

з) микробная чистота или стерильность.

13. Настойки, эликсиры:

а) тяжелые металлы;

б) содержание спирта;

в) кислотность или щелочность (рН);

г) плотность;

- д) сухой остаток;
- е) номинальный объем;
- ж) микробная чистота или стерильность

14. Экстракты (жидкие, густые, сухие):

- а) тяжелые металлы;
- б) содержание спирта (в жидких спиртосодержащих экстрактах) ;
- в) плотность (в жидких экстрактах);
- г) сухой остаток;
- д) потеря в массе при высушивании (в густых и сухих экстрактах) ;
- е) номинальный объем;
- ж) средняя масса (в дозированных экстрактах);
- з) гранулометрический состав (в сухих экстрактах);
- и) микробная чистота.

15. Шампуни лечебные и профилактические:

- а) сухой остаток;
- б) плотность;
- в) кислотность или щелочность (рН);
- г) номинальный объем.

16. Ошейники лечебные и профилактические:

- а) размеры

17. Действующее вещество (субстанция)

- а) растворимость;
- б) температура плавления (разложения), или температура затвердевания, или температура кипения;
- в) плотность;
- г) удельное вращение;
- д) удельный показатель поглощения;
- е) показатель преломления;
- ж) прозрачность раствора;
- з) цветность раствора;
- и) кислотность или щелочность (рН);
- к) механические включения;
- л) посторонние примеси (родственные соединения) ;
- м) показатели чистоты (хлориды, сульфаты, сульфатная зола, тяжелые металлы и т.п.);

н) потеря в массе при высушивании или вода;

о) остаточные органические растворители (в случае их использования на последней стадии технологического процесса);

п) пирогенность или содержание бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ тест);

р) токсичность;

с) микробная чистота или стерильность.

(перечень испытаний, включаемых в спецификацию, зависит от агрегатного состояния действующего вещества и назначения субстанции).

18. Лекарственное растительное сырье и сборы (фасованная продукция: брикеты, пакеты, фильтр - пакеты, резано - прессованное и др.):

а) потеря в массе при высушивании или вода;

б) зола общая;

в) зола нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной;

г) допустимые примеси: измельченного (ситовой анализ), частицы сырья, изменившие окраску, другие части растения, не подлежащие заготовке, органическая примесь, минеральная примесь;

д) микробная чистота

19. Вакцины и анатоксины

а) растворимость (для сухих препаратов);

б) цветность;

в) отсутствие механических включений (примесей);

г) кислотность или щелочность (рН);

д) потеря в массе при высушивании или вода;

е) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

ж) стерильность для инактивированных вакцин или отсутствие посторонних микроорганизмов для живых вакцин;

з) микробная чистота (для неинъекционных форм);

и) наличие генетического маркера (для генноинженерных и биотехнологических ветеринарных лекарственных препаратов);

к) безвредность;

л) инфекционная активность (для живых вакцин);

м) иммуногенность;

н) антигенная активность;

о) полнота инактивации для инактивированных вакцин;

п) содержание консерванта и инактиванта для инактивированных вакцин.

20. Иммуноглобулины:

а) растворимость (для сухих препаратов);

б) прозрачность;

в) цветность;

г) отсутствие механических включений (примесей);

д) кислотность или щелочность (рН);

е) потеря в массе при высушивании или вода;

ж) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

з) белок;

и) электрофоретическая однородность;

к) фракционный состав;

л) термостабильность;

м) стерильность;

н) реактогенность

о) пирогенность или бактериальные эндотоксины;

п) токсичность;

р) специфическая активность (для специфических противовирусных, антибактериальных или антитоксических Ig-содержание антител, выраженное в МЕ, титрах и т.п.

21. Сыворотки гипериммунные:

а) подлинность;

б) растворимость (для сухих ветеринарных лекарственных средств);

в) цветность;

г) отсутствие механических включений (примесей);

д) кислотность или щелочность (рН);

е) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);

ж) потеря в массе при высушивании или вода (для сухих ветеринарных лекарственных средств);

з) белок;

и) стерильность;

к) пирогенность или бактериальные эндотоксины;

л) токсичность;

- м) активность;
- н) специфичность (для диагностических сывороток);
- о) содержание консерванта (для лечебно-профилактических сывороток).

22. Бактериофаги

- а) литическая активность;
- б) токсичность;
- в) стерильность (для парентеральных лекарственных форм) или микробная чистота (для таблеток, свечей, мазей);
- г) средняя масса (для таблеток и свечей)
- д) распадаемость - для таблеток;
- е) растворимость - для свечей;
- ж) специфичность (для диагностических фагов).

23. Аллергены

- а) активность;
- б) специфичность;
- в) реактогенность;
- г) токсичность;
- д) стерильность;
- е) белковый азот;
- ж) кислотность или щелочность (рН);
- з) содержание белка;
- и) содержание консервантов.

24. Пробиотики

- а) количество жизнеспособных бактерий;
- б) антагонистическая активность;
- в) растворимость (распадаемость) для таблеток, свечей, капсул;
- г) средняя масса;
- д) номинальный объем (для жидких ветеринарных лекарственных форм);
- е) кислотность или щелочность (рН);
- ж) потеря в массе при высушивании или вода;
- з) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);
- и) отсутствие посторонних микроорганизмов или микробная чистота;
- ж) безвредность.

25. Диагностические препараты, в том числе тест-системы иммуноферментные и на основе полимеразной цепной реакции:

- а) растворимость (для сухих ветеринарных лекарственных форм);
 - б) кислотность или щелочность (рН);
 - в) вакуум или содержание остаточного кислорода (при герметизации первичной упаковки);
 - г) потеря в массе при высушивании или вода;
 - д) стерильность или микробная чистота;
 - е) специфичность;
 - ж) чувствительность.
 - з) активность
-