



**НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023
(ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006, MOD)**

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
НАСТАНОВА ЩОДО ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У
РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ НА ЛІКАРСЬКИЙ
ЗАСІБ**

Видання офіційне

**Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2023**



**НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023
(ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006, MOD)**

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
НАСТАНОВА ЩОДО ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У
РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ НА ЛІКАРСЬКИЙ
ЗАСІБ**

Видання офіційне

**Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2023**

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»)
- 2 ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:
О. Безугла, канд. фарм. наук, **М. Бабенко**, канд. фарм. наук, **Р. Ісаєнко**, **М. Ляпунов**, доктор фарм. наук (керівник розробки), **С. Осадченко**, канд. фарм. наук, **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук, **Н. Ткаченко**, канд. фарм. наук
- 3 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2023-09-07 № 1592

Ця настанова відповідає документу EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» («Настанова щодо допоміжних речовин у досьє для заяви на отримання торгової ліцензії на лікарський засіб»)

- 4 Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 5 Ця настанова розроблена згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України

НА ЗАМІНУ Настанови 42-3.6:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини», затвердженої Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 р. № 637

Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2023

ЗМІСТ

	С.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	3
Позначення та скорочення	3
Резюме	4
1. Вступ	4
2. Пояснення щодо сфери застосування	5
3. Правова основа	6
4. Основні положення настанови.....	6
4.1. Опис і склад лікарського засобу (3.2.P.1)	6
4.2. Фармацевтична розробка (3.2.P.2)	6
4.3. Специфікації (3.2.P.4.1)	7
а) Допоміжні речовини, що описані в Європейській Фармакопеї або в фармакопеї держави ЄС, або в Державній Фармакопеї України	7
б) Допоміжні речовини, що описані в фармакопеях третіх країн.....	7
с) Допоміжні речовини, що не описані в жодній фармакопеї	8
4.4. Обґрунтування специфікацій (3.2.P.4.4).....	8
4.5. Допоміжні речовини людського або тваринного походження (3.2.P.4.5).....	9
4.6. Нові допоміжні речовини (3.2.P.4.6).....	9
4.7. Контроль лікарського засобу (3.2.P.5).....	10
4.8. Стабільність (3.2.P.8).....	11
4.9. Маркування.....	11
Додаток 1 (обов'язковий) Різні види допоміжних речовин і вимоги до них..	12
Додаток 2 (обов'язковий) Антиоксиданти та антимікробні консерванти...	14
Додаток 3 (обов'язковий) Солюбілізатори та підсилювачі проникнення...	16
Додаток 4Н (довідковий) Бібліографія	18
Додаток 5Н (довідковий) Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень	19

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023 «Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб» прийнята методом перекладу і частково модифікована відносно нормативного документа ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» [1], де це пов'язано з законодавством України.

Організація, відповідальна за цю настанову в Україні, – Міністерство охорони здоров'я України.

Цю настанову прийнято на заміну Настанови 42-3.6:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини» [2], що обумовлено актуалізацією відповідного нормативного документа в Європейському Союзі (ЄС) [1].

Ця настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рискою на березі сторінки, а у разі зміни або доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

- титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [3];

- порівняно з документом ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» назву цієї настанови дано згідно з законодавством України: «Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб». Груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4]. Згідно із законодавством України у назві цієї настанові слова «... dossier for application for marketing authorisation ...» («досьє для заявки для торгової ліцензії») замінено на слова *«реєстраційне досьє»*;

- позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

- додатково введені такі структурні елементи, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні позначення», «Терміни та визначення понять», «Позначення та скорочення», а також довідкові національні додатки: додаток 4Н «Бібліографія» і додаток 5Н «Перелік та пояснен-

ня редакційних змін і доповнень», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [4] та ДСТУ 1.7-2015 [3]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [4]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів відповідно до документа ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» [1]. Додатки, позначено цифрами, а не буквами, щоб зберегти у цій настанові їх нумерацію як у документі ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006. Ключові слова наведено не на першій сторінці (титульному аркуші), а в кінці настанови згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– розділ «Definitions» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1] замінено на розділ «Терміни та визначення понять»), в якому крім терміна «Novel excipient» («нова допоміжна речовина») та визначення його поняття додатково для інформації наведено термін «Excipient» («допоміжна речовина») та два його визначення з інших нормативних документів [6, 7];

– розділ «References» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1] замінено на розділ «Нормативні посилання». Нормативні документи, які увійшли до розділу «References» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1] і на які є посилання в тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання» у тій самій послідовності; бібліографічний опис трьох НД ЄС актуалізовано. В розділі «Нормативні посилання» в національних поясненнях додатково наведено переклад назв міжнародних НД українською мовою [3, 4]. В розділі «Нормативні посилання» додатково наведений бібліографічний опис тих НД МОЗ України, які гармонізовані із міжнародними НД, зазначеними у тексті настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1]. В тексті цієї настанови на них зроблено посилання поряд з посиланнями на міжнародні НД. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ», «Терміни та визначення понять», а також деяких документів, що стосуються тексту настанови, додатково наведено в додатку 4Н «Бібліографія»;

– згідно із законодавством України у цій настанові слова «dossier» («досьє») та «application for marketing authorisation» («заявка для торгової ліцензії») замінено на слова «реєстраційне досьє»;

– у розділі 3 «Правова основа» додатково зазначено, що відповідно до законодавства України реєстраційне досьє на лікарський засіб має містити інформацію про допоміжні речовини та, при необхідності, про контроль їх якості;

– усі редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у розділі «Національний вступ» та додатку 5Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

В цій настанові встановлено положення (рекомендації) стосовно інформації про всі допоміжні речовини в лікарських засобах для людини, яку слід

включати в модуль 3 реєстраційного дос'є у форматі загального технічного документа (Common Technical Document – CTD), а також при внесенні змін стосовно допоміжних речовин у зареєстрованих лікарських засобах. Ця настанова входить до системи нормативних документів МОЗ України.

Цю настанову регулярно переглядатимуть відповідно до актуалізації нормативного документа ЕМЕА/СНМР/СВР/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product», з яким її гармонізовано [1].

НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ****Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на
лікарський засіб****MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION
MEDICINAL PRODUCTS****Guideline on excipients in the registration dossier for
a medicinal product**

Чинна від 2023-__ - __

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

В цій настанові установлені положення (рекомендації) стосовно інформації про всі допоміжні речовини в лікарських засобах для людини, що слід включати в модуль 3 реєстраційного досьє у форматі загального технічного документа (STD), а також при внесенні змін стосовно допоміжних речовин у зареєстрованих лікарських засобах.

Цю настанову застосовують суб'єкти господарювання, які здійснюють розробку, реєстрацію та виробництво лікарських засобів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, науково-експертні організації, регуляторні і наглядові органи, а також експерти, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, та інспектори, які інспектують виробництво готових лікарських засобів та перевіряють виробничу документацію на відповідність реєстраційним матеріалам.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові наведено посилання на такі нормативні документи:

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Настанова 42-3.2:2004 Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

Настанова 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

Державна Фармакопея України. 5.4. Залишкові кількості органічних розчинників

Державна Фармакопея України. Загальні монографії. Субстанції для фармацевтичного застосування

Державна Фармакопея України. Загальні тексти. 5.1.3. Ефективність антимікробних консервантів

Державна Фармакопея України. Загальні тексти. 5.1.7. Вірусна безпека

Державна Фармакопея України. Загальні тексти. 5.2.8. Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії

Державна Фармакопея України. Індивідуальні монографії

Національне пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено нормативні документи (НД) МОЗ України, що були гармонізовані з відповідними міжнародними НД, на які є посилання в НД ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product», з яким гармонізовано цю настанову.

СРМР/ІСН/367/96 corr (Q6A) Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

Національне пояснення. СРМР/ІСН/367/96 corr (Q6A) Керівні вказівки зі специфікацій: методики випробувань і критерії прийнятності для нових лікарських речовин і нових лікарських засобів: хімічні речовини

ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006 ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents

Національне пояснення. ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006 ICH Настанова Q3C (R8) щодо домішок: настанова стосовно залишкових кількостей розчинників

СРМР/ІСН/2736/99 corr (Q1A R) Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products

Національне пояснення. СРМР/ІСН/2736/99 corr (Q1A R) Керівні вказівки з випробувань стабільності нових лікарських речовин та лікарських засобів

ЕМА/454576/2016 Guideline on the Chemistry of New Active Substances

Національне пояснення. ЕМА/454576/2016 Настанова щодо хімії нових діючих речовин

European Pharmacopoeia. General Monographs. Substances for Pharmaceutical Use

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. Загальні монографії. Субстанції для фармацевтичного застосування.

European Pharmacopoeia. General Texts. 5.1.3. Efficacy on Antimicrobial Preservation

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. Загальні тексти. 5.1.3. Ефективність антимікробного консерванту

European Pharmacopoeia. General Texts. 5.1.7. Viral Safety

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. Загальні тексти. 5.1.7. Вірусна безпека

European Pharmacopoeia. General Texts. 5.2.8. Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. Загальні тексти. 5.2.8. Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії через лікарські засоби для людини та для застосування у ветеринарії

European Pharmacopoeia. Individual monographs

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. Індивідуальні монографії

CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals

Національне пояснення. CPMP/QWP/155/96 Керівні вказівки з фармацевтичної розробки

EMA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development)

Національне пояснення. EMA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Частина I: Керівні вказівки з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 (R2) Фармацевтична розробка). – Частина II: Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 Додаток до фармацевтичної розробки).

The Rules governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants. Volume 3B. Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use (EudraLex 3BС7А)

Національне пояснення. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Вказівки для заявників. Том 3В – «Допоміжні речовини на етикетці та листку-вкладці лікарських засобів для людини» (EudraLex 3BС7А)

CPMP/QWP/159/96 corr Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution

Національне пояснення. CPMP/QWP/159/96 corr Керівні вказівки щодо максимального терміну придатності для стерильних лікарських засобів для людини після першого відкриття або після підготовки для застосування

CPMP/QWP/2934/99 Note for Guidance on in-use Stability Testing of Human Medicinal Products

Національне пояснення. CPMP/QWP/2934/99 Керівні вказівки щодо випробування стабільності лікарських засобів для людини під час їх використання

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1, 6, 7].

Допоміжна речовина (*excipient*)

1. Будь-які компоненти лікарського засобу, крім діючої речовини та пакувальних матеріалів [6].

2. Будь-яка речовина лікарської форми за винятком діючої речовини [7].

Нова допоміжна речовина (*novel excipient*)

Нова допоміжна речовина – це допоміжна речовина, яку вперше використовують в лікарському засобі або при новому шляху введення (ICH). Вона може бути новою хімічною сполукою або добре відомою речовиною, яку ще не використовували для введення людині та/або при певному шляху введення людині в ЄС та/або поза межами ЄС [1].

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ – національний стандарт України
ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄС	– Європейський Союз
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
НД	– нормативний документ
СТ МОЗУ	– стандарт МОЗ України
СТ-Н МОЗУ	– галузевий стандарт МОЗ України у вигляді настанови
ВНТ	– Butylhydroxytoluene (бутилгідрокситолуол)
СНМР (СРМР)	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для людини)
СТД	– Common Technical Document (загальний технічний документ)
ЕМА (ЕМЕА)	– European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
FAO	— Food and Agriculture Organization (Організація з харчових продуктів та сільського господарства)
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
ICH	– International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини)
JECFA	— Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Сумісний експертний комітет FAO/WHO з харчових добавок)
QWP	– Quality Working Party (робоча група з якості)
SPC	— Summary of the Product Characteristics (коротка характеристика лікарського засобу)
TSE	– Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (губчаста енцефалопатія тварин)
WHO	– World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

Резюме

В цій настанові описано інформацію щодо допоміжних речовин (у тому числі антиоксидантів та антимікробних консервантів), яку необхідно включати в *реєстраційні досьє* на лікарські засоби або надавати при внесенні змін стосовно допоміжних речовин у *зареєстрованих* лікарських засобах.

1. Вступ

Допоміжні речовини – це компоненти лікарського засобу за винятком діючої речовини.

До допоміжних речовин відносять, наприклад, наповнювачі, дезінтегранти, лубриканти, барвники, антиоксиданти, консерванти, ад'юванти, стабілізатори, загусники, емульгатори, солюбілізатори, підсилювачі проникнення, коригенти смаку та ароматичні речовини тощо, а також компоненти зовнішнього покриття лікарських засобів, наприклад, желатинові капсули.

Приклади різних типів допоміжних речовин наведено в додатку 1. Інформацію про допоміжні речовини, які використовують в лікарському засобі, необхідно надавати в пунктах 3.2.Р.1, 3.2.Р.2, 3.2.Р.4 и 3.2.А.3 реєстраційного досьє.

Допоміжні речовини для використання у лікарських формах для дітей необхідно вибирати з особливою ретельністю. Слід брати до уваги можливу чутливість пацієнтів різних вікових груп. Зокрема, барвники, для яких документально підтверджено ризики стосовно безпеки, наприклад, азобарвники, а також інші синтетичні барвники, не слід використовувати в лікарських засобах для застосування в педіатрії, якщо вони призначені лише для надання естетичного вигляду.

Антиоксиданти – це допоміжні речовини, які використовують для підвищення стабільності ліків за рахунок уповільнення окиснення діючих речовин та інших допоміжних речовин. Антимікробні консерванти, як правило, додають, щоб запобігти мікробній проліферації, яка може виникати в умовах використання *та зберігання*. Ці властивості зумовлені певними хімічними групами, які, зазвичай, небезпечні для живих клітин і, отже, можуть обумовлювати певні ризики при застосуванні людиною. Таким чином, для включення до складу лікарського засобу антимікробних консервантів або антиоксидантів необхідне спеціальне обґрунтування. Якщо можливо, слід уникати використання таких речовин, особливо у разі лікарських засобів для застосування у педіатрії. Їх слід використовувати у можливо найнижчих концентраціях. Подальшу інформацію наведено у додатку 2.

Не допускається введення антимікробних консервантів до лікарських засобів для інфузійної терапії. Антимікробні консерванти не можна додавати до лікарських засобів, призначених для будь-якого способу введення, що забезпечує їх доступ до спинномозкової рідини, або до лікарських засобів, що призначені для ретроокулярного введення.

Підсилювачі проникнення є допоміжними речовинами, що мають здатність змінювати проникнення діючих речовин крізь шкіру і, таким чином, можуть суттєво впливати *in vivo* на функціональні характеристики трансдермальних лікарських засобів. Інформація про ці речовини та про їх контроль є дуже важливою у разі будь-яких трансдермальних лікарських засобів, якщо для досягнення терапевтичного ефекту необхідне безперервне вивільнення діючих речовин на постійному рівні протягом кількох годин або навіть днів. Подальшу інформацію наведено в додатку 3.

2. Пояснення щодо сфери застосування

Цю настанову застосовують щодо всіх допоміжних речовин у лікарських засобах для людини при складанні *реєстраційного досьє* з метою *державної реєстрації лікарського засобу*, а також при внесенні змін, що стосуються допоміжної речовини в *зареєстрованих* лікарських засобах.

Ця настанова не поширюється на допоміжні речовини, що використовують в лікарських засобах для клінічних досліджень на етапах розробки лікарських засобів. Однак, і на цих етапах також важливо враховувати принципи цієї настанови.

Дані слід представляти відповідно до стандартного формату, описаного в розділах Р.1, Р.2, Р.4, Р.5, Р.8 та А.3 модуля 3 загального технічного документа (CTD).

3. Правова основа

Відповідно до законодавства України *реєстраційне досьє* на лікарський засіб має містити інформацію про допоміжні речовини та, при необхідності, про контроль їх якості. В цій настанові містяться детальні відомості про інформацію, яку слід надавати в *реєстраційному досьє* стосовно допоміжних речовин.

Примітка. Правовою основою для настанови EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» [1] в ЄС є Директива 2001/83/EC [6].

4. Основні положення настанови

4.1. Опис і склад лікарського засобу (3.2.Р.1¹)

Необхідно навести перелік допоміжних речовин із зазначенням їх загальної назви, вмісту, функції та посиланням на відповідний стандарт. Якщо для визначення функціональних властивостей недостатньо загальної назви, необхідно навести торгову назву із зазначенням товарного сорту. У разі допоміжних речовин, що є сумішшю сполук, необхідно надати детальну інформацію стосовно якісного та кількісного складу. Однак для ароматизаторів допускається вказувати тільки якісний склад.

4.2. Фармацевтична розробка (3.2.Р.2)

Згідно з настановами з фармацевтичної розробки (ЕМЕА/СНМР/167068/2004, *СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011*, СРМР/СНМР/155/96, *42-3.1:2004*) цей розділ має містити пояснення щодо вибору допоміжної(их) речовини (речовин) (і, при необхідності, сорту). Слід встановити сумісність допоміжних речовин з діючими речовинами і, якщо необхідно, з іншими допоміжними речовинами. З урахуванням відповідної функції кожної допоміжної речовини слід обґрунтувати вибір допоміжних речовин та їх концентрацій, а також показники їх якості, що можуть вплинути на функціональні характеристики лікарського засобу (наприклад, стабільність, біоеквівалентність) або на виробничий процес. В п. 3.2.Р.4.2 та п. 3.2.Р.4.3 слід описати випробування, що проводили під час розробки на додаток до фармакопейних тестів.

¹ Тут і далі позначено номер структурного елемента реєстраційного досьє в форматі CTD.

4.3. Специфікації (3.2.Р.4.1)

Барвники в усіх випадках мають відповідати вимогам чинних в Україні відповідних нормативно-правових актів і нормативних документів. В лікарських засобах можуть бути використані барвники, дозволені для застосування в харчових продуктах згідно з чинним законодавством України. Ці барвники мають відповідати спеціальним критеріям чистоти стосовно барвників, використовуваних у харчових продуктах.

Примітка. 1. В ЄС барвники в усіх випадках мають відповідати вимогам Директиви 78/25/ЕЕС зі змінами [9] та/або 94/36/ЕС [10] (барвники для харчових продуктів). Крім того, барвники в лікарських засобах мають відповідати специфікаціям додатка до Директиви 95/45/ЕС [11], що встановлює спеціальні критерії чистоти стосовно барвників для використання в харчових продуктах.

2. Посилання в Директиві 78/25/ЕЕС [9] зі змінами трактується таким чином, що в лікарських засобах дозволено використання усіх барвників, наведених у додатку І до Директиви 94/36/ЕС [10].

Для допоміжних речовин, що використовують при виробництві стерильних лікарських засобів, необхідно зазначити біологічне навантаження та, при необхідності, межі вмісту ендотоксинів. Однак, якщо перед стерилізацією визначають біологічне навантаження / вміст ендотоксинів у нерозфасованому розчині в рамках контролю в процесі виробництва, випробування щодо кожної окремої допоміжної речовини можна не проводити.

Дані, що стосуються залишкових розчинників у допоміжних речовинах, слід надавати відповідно до документа ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents» та/або загального тексту 5.4 «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України (ДФУ).

а) Допоміжні речовини, що описані в Європейській Фармакопеї або в фармакопеї держави ЄС, або в Державній Фармакопеї України

В реєстраційному досьє слід навести посилання на чинне видання фармакопеї. Якщо монографія поширюється на групу речовин з подібною будовою (наприклад, полімерів), необхідно надати окрему специфікацію, вибрану для конкретної допоміжної речовини, разом із обґрунтуванням її вибору. Якщо використовують тести, що відрізняються від зазначених у фармакопеї, слід надати докази того, що ці методи випробування, як мінімум, еквівалентні методам, описаним у фармакопеї (див. «European Pharmacopoeia. 1.1. General Statements» та/або «ДФУ. 1.1. Загальні положення»). Залежно від призначення допоміжної речовини може бути необхідним доповнити фармакопейну специфікацію випробуваннями та критеріями прийнятності (щодо функціональних характеристик).

б) Допоміжні речовини, що описані в фармакопеях третіх країн

Якщо допоміжна речовина не описана ні в Європейській Фармакопеї, а ні у фармакопеї держави ЄС, а ні у ДФУ, може бути прийнятною відповід-

ність вимогам монографії фармакопеї третьої країни (наприклад, United States Pharmacopoeia/National Formulary та Japanese Pharmacopoeia).

Заявник має обґрунтувати посилання на таку фармакопею та надати обґрунтовані специфікації відповідно до загальної монографії European Pharmacopoeia «Substances for Pharmaceutical Use» або загальної монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування».

с) Допоміжні речовини, що не описані в жодній фармакопеї

Для допоміжної речовини необхідно встановити відповідну специфікацію на основі таких видів випробувань:

- Випробування фізичних властивостей.
- Тести з ідентифікації.
- Випробування на чистоту, включаючи межі для загального вмісту та вмісту окремих домішок, що мають бути визначені, наприклад, за допомогою посилання на відносний час утримування при хроматографуванні. Для випробування на чистоту можуть бути застосовані фізичні, хімічні, біологічні та, за необхідності, імунологічні методи.
- Кількісне визначення або випробування на граничний вміст, якщо це необхідно, і відповідні дані з валідації аналітичних методик.
- Інші відповідні тести, наприклад, випробування (кількісні) стосовно показників, які було визначено як такі, що впливають на функціональні характеристики лікарської форми.

4.4 Обґрунтування специфікацій (3.2.P.4.4)

При обґрунтуванні специфікації слід враховувати вибір і конкретне призначення допоміжної речовини (див. настанову СРМР/ІСН/367/96 «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances» та/або настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Специфікації і контрольні випробування готової продукції»).

У разі допоміжних речовин, описаних у Європейській Фармакопеї або у фармакопеї держави ЄС, або у ДФУ, обґрунтування специфікацій, як правило, не є обов'язковим. Однак слід обґрунтувати будь-які специфічні критерії прийнятності щодо показників, як визначено в п. 3.2.P.2.1.2 «Допоміжні речовини» (наприклад, визначення розміру частинок мікронізованої речовини). Крім того, обґрунтування специфікації не є обов'язковим на систематичній основі у разі добре відомих допоміжних речовин. Наприклад, воно не потрібно у разі допоміжних речовин, які використовували в подібних лікарських засобах протягом тривалого часу, і коли їх показники та властивості не зазнали суттєвих змін.

Якщо це критично, в обґрунтуванні специфікацій слід надати інформацію про показники допоміжної речовини, що пов'язані з функціональними характеристиками лікарського засобу. Наприклад, у разі твердих і м'яких лікарських форм можуть бути необхідними спеціальні випробування для доказу здатності

допоміжної речовини забезпечувати емульгування та диспергування або належну в'язкість (характеристики, пов'язані з функціональним призначенням).

4.5. Допоміжні речовини людського або тваринного походження (3.2.P.4.5)

Слід задокументувати дані щодо вірусної безпеки та ризику TSE згідно з відповідними нормативними документами (див. European Pharmacopoeia: General Chapters 5.1.7 «Viral Safety» та 5.2.8 «Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» та/або загальні тексти ДФУ 5.1.7 «Вірусна безпека» та 5.2.8 «Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії»).

4.6. Нові допоміжні речовини (3.2.P.4.6)

У разі нових допоміжних речовин слід надати повну інформацію про виробництво, характеристику та контроль із перехресними посиланнями на дані, що підтверджують безпеку, аналогічно формату даних стосовно лікарської речовини.

а) Необхідно надати детальний опис допоміжної речовини, її функцій та умов використання. Якщо допоміжна речовина є комплексною або містить суміш сполук, слід зазначити її якісний та кількісний склад.

б) У разі нових допоміжних речовин і допоміжних речовин, що є сумішшю сполук, слід враховувати таку інформацію:

- Будь-які бібліографічні дані щодо хімії та токсикологічних властивостей, а також галузь, де продукт уже використовують.

- Положення Співтовариства (ЄС) та України щодо добавок до харчових продуктів: будь-які критерії, що базуються на токсикологічних даних, із перехресними посиланнями на ці дані.

Викладені в директивах або у відповідних нормативно-правових актах України специфікації якості вважають задовільними, поки використовувані рутинні контрольні випробування є валідованими.

- Міжнародні специфікації (FAO/WHO/JECFA) та інші документи, такі як Food Chemical Codex.

- У разі лікарських засобів для нанесення на шкіру дані стосовно компонентів, використовуваних в косметичних засобах (див. Директиву 76/768/ЕЕС з поправками [12]).

- Дані щодо токсикологічних властивостей нової допоміжної речовини з огляду на лікарську форму та спосіб введення лікарського засобу (залежно від обставин) у модулі 4 реєстраційного досьє.

с) Документація щодо хімічного складу допоміжних речовин необхідна для всіх нових допоміжних речовин і за основними вимогами документа ЕМА ЕМА/454576/2016 «Guideline on the Chemistry of New Active Substances» має містити таку інформацію:

- Походження допоміжної речовини, включаючи назву та адресу виробника.
- Загальний опис процедур виробництва та очищення.
- Структура.
- Фізичні, хімічні властивості, тести з ідентифікації та випробування на чистоту.
- Валідовані методи аналізу з результатами аналізів серій.
- Різна інформація (мікробіологічні випробування тощо).
- Норми щодо контамінації, наявності сторонніх речовин, залишкових кількостей розчинників тощо.
- У разі допоміжної речовини, отримуваної як суміш кількох компонентів, слід надати опис якості кожного компонента та випробувань фізико-хімічних властивостей суміші.
- Слід надати дані про стабільність відповідно до вимог щодо випробування стабільності нових діючих речовин, викладених у настанові СРМР/ІСН/2736/99 «Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products» [8] *та/або настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».*

На підставі документації, представленої в *реєстраційному досьє*, слід встановити рутинні методики випробувань і межі.

4.7 Контроль лікарського засобу (3.2.P.5)

Окрім випадків, передбачених в настанові «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances» (СРМР/ІСН/367/96) *та/або настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Специфікації і контрольні випробування готової продукції»*, не є необхідним здійснювати ідентифікацію та кількісне визначення допоміжних речовин у лікарському засобі при випуску. Однак контроль щодо антиоксидантів і антимікробних консервантів має відповідати вимогам, викладеним у зазначених вище настановах.

У специфікацію при випуску лікарського засобу слід включити випробування з ідентифікації та кількісного визначення з критеріями прийнятності та межами для кожного антиоксиданту та антимікробного консерванту, включеного до складу. У специфікацію протягом терміну придатності лікарського засобу також слід включити межі вмісту антимікробних консервантів у разі їх присутності.

Якщо під час виробництва лікарського засобу використовують антиоксиданти, слід обґрунтувати межі прийнятності при випуску на підставі даних щодо серій; або, якщо у запропоновану специфікацію не включено тести ідентифікації та кількісного визначення антиоксиданту, цьому необхідно надати вагоме обґрунтування. При необхідності слід обґрунтувати адекватність встановлених меж на підставі результатів вивчення стабільності за контрольованих умов і (умов використання), щоб переконатися, що залишається достатня

кількість антиоксиданту для захисту лікарського засобу протягом усього терміну придатності та протягом запропонованого періоду використання.

4.8 Стабільність (3.2.P.8)

Збереження фізико-хімічних властивостей лікарського засобу частково залежить від властивостей і стабільності допоміжних речовин.

У разі *реєстраційного досьє* на лікарський засіб слід дотримуватись вимог чинних настанов СРМР/ІСН щодо стабільності [8] *та/або настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності»* і гарантувати, що вміст антимікробних консервантів і, якщо це стосується справи, антиоксидантів періодично кількісно визначають протягом усього терміну придатності. Вміст антимікробних консервантів слід контролювати протягом усього терміну придатності, щоб переконатися, що вміст антимікробних консервантів залишається вищим за рівень, який є проблемним для ефективності консервантів, і знаходиться в межах, визначених у специфікації.

У разі лікарських засобів, які не є твердими лікарськими формами, містять консерванти та представлені у багатодозових контейнерах, слід встановити ефективність антимікробного консерванту в умовах, що моделюють використання лікарського засобу. Випробування слід проводити в умовах, які імітують дозування відповідно до рекомендацій, зазначених в короткій характеристиці лікарського засобу (SPC) *або інструкції для медичного застосування*.

4.9 Маркування

Маркування лікарських засобів, що стосуються переліку допоміжних речовин, які слід зазначати на етикетці лікарського засобу, та способу їх зазначення мають відповідати вимогам чинного законодавства. На вторинній упаковці лікарського засобу, а за її відсутності – на первинній упаковці слід зазначати перелік допоміжних речовин, про які відомо, що вони спричиняють певну дію або вплив. Якщо лікарський засіб призначений для парентерального введення, є препаратом для місцевого застосування або офтальмологічним препаратом, мають зазначатися всі допоміжні речовини.

Примітка. Щодо всіх допоміжних речовин, які входять до складу лікарського засобу, рекомендується враховувати положення відповідних нормативних документів: «Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use (EudraLex 3BC7A)», а також СРМР/2612/99 «СРМР Position Paper on Thiomersal. Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation» [13].

ДОДАТОК 1 (обов'язковий)

РІЗНІ ВИДИ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН І ВИМОГИ ДО НИХ

1. До допоміжних речовин, що є індивідуальними хімічними сполуками, належать, наприклад, органічні й неорганічні кислоти та їх солі, цукри та спирти.

Їх можуть піддавати фізичній обробці (наприклад, мікронізації), що надає їм особливі технологічні характеристики.

2. До хімічно модифікованих допоміжних речовин належать допоміжні речовини, що зазнали спеціальної хімічної обробки з метою надання їм певних технологічних характеристик (наприклад, модифікований крохмаль).

Назву та якість таких допоміжних речовин необхідно визначити таким чином, щоб уникнути плутанини з немодифікованою допоміжною речовиною.

3. До сумішей компонентів з подібною хімічною будовою належать, наприклад, естери поліолів (суміш моно-, ди- та триестерів), сироп гідрогенізованої глюкози, сироп мальтиту.

Для цих допоміжних речовин у *реєстраційному досьє* слід вказати такі характеристики:

- природа та вміст кожного компонента із зазначенням прийнятних меж;
- технологічні критерії (відповідні критерії для забезпечення функціональних характеристик лікарської форми);
- будь-які добавки, що можуть бути присутні, та їх якість, якщо необхідно.

4. Змішані допоміжні речовини – це готові до використання продукти, що використовують, наприклад, для прямого пресування або плівкового покриття.

• Необхідно навести якісний та кількісний склад змішаної допоміжної речовини та надати специфікації для суміші в цілому та для кожного компонента.

5. Допоміжні речовини природного походження, так звані «натуральні» продукти, часто піддають певній хімічній обробці.

Як правило, і якщо це стосується контролю якості лікарського засобу, слід навести опис операцій, здійснюваних для отримання та очищення продукту, а також будь-які особливі характеристики: продукти розкладання, специфічні домішки, хімічні речовини, використовувані під час обробки із межами щодо їх залишкових кількостей, методи стерилізації або деконтамінації з описом впливу цих процесів на допоміжну речовину (наприклад, модифікація фізичної структури).

6. Коригенти смаку та ароматизатори є або натуральними продуктами, та/або продуктами, отриманими шляхом хімічного синтезу. Через їх багато-

компонентний склад необхідно навести лише загальний якісний склад із зазначенням основних компонентів і відповідного процесу їх ідентифікації, щоб гарантувати постійність складу (зокрема, ідентифікація основних компонентів і, за необхідності, носіїв). Для більшості компонентів штучних коригентів смаку / ароматизаторів встановлено міжнародні критерії чистоти для їх застосування в харчових продуктах (FAO/WHO). У разі лікарських засобів є прийнятним посилення на ці стандарти.

7. Ад'ювант – це речовина, що сприяє прояву фармакологічного ефекту лікарського засобу та підсилює його або підвищує здатність антигену стимулювати імунну систему.

ДОДАТОК 2 (обов'язковий)

АНТИОКСИДАНТИ ТА АНТИМІКРОБНІ КОНСЕРВАНТИ

Щодо кожного антиоксиданту та антимікробного консерванту у *реєстраційному досьє* слід навести таку інформацію:

- причини введення до складу та обґрунтування вмісту;
- підтвердження безпеки та ефективності;
- метод контролю в лікарському засобі (не є необхідним для синергістів, наприклад, динатрію едетату);
 - межі вмісту при зберіганні в нерозкритому контейнері та контейнері після його першого відкриття;
 - відомості про маркування лікарського засобу.

Безпеку антиоксидантів або антимікробних консервантів слід підтверджувати бібліографічними та/або експериментальними даними, якщо тільки антиоксидант або антимікробний консервант не є добре відомим і, як правило, його використовують в тих самих концентраціях і при тому самому шляху введення.

АНТИОКСИДАНТИ

Антиоксиданти застосовують для зниження швидкості окиснення діючих і допоміжних речовин в лікарському засобі. Антиоксиданти не слід використовувати для приховування недоліків погано розроблених лікарських засобів або неадекватно обраної упаковки. Необхідність включення антиоксиданту слід пояснити та повністю обґрунтувати. Розкладання внаслідок окиснення може прискорюватись під впливом світла та за наявності домішок мінералів або металів через утворення вільних радикалів.

Ефект антиоксиданту залежить від його природи, стадії, на якій його додано до лікарського засобу, природи контейнера та складу лікарського засобу.

Таблиця 2.1 – Види антиоксидантів

Вид	Визначення	Приклад
Справжні антиоксиданти	Вважають, що вони блокують ланцюгові реакції шляхом реакції з вільними радикалами	Бутилгідрокситолуол (ВНТ)
Відновники	Мають нижчий окисно-відновний потенціал, ніж лікарська або допоміжна речовина, яку вони захищають	Аскорбінова кислота
Синергісти антиоксидантів	Посилюють дію антиоксидантів	<i>Динатрію едетат</i>

АНТИМІКРОБНІ КОНСЕРВАНТИ

Антимікробні консерванти застосовують для запобігання або пригнічення росту мікроорганізмів, які можуть становити ризик інфікування або розкладання лікарського засобу. Ці мікроорганізми можуть розмножуватися за звичайних умов використання лікарського засобу пацієнтом, особливо у разі багатодозових лікарських засобів.

Антимікробні консерванти ні в якому разі не можна використовувати як альтернативу належній виробничій практиці (GMP) [14, 15].

Лікарські засоби, що містять воду, піддаються найбільшому ризику контамінації; це – розчини, суспензії та емульсії для орального застосування, розчини для зовнішнього застосування, креми та стерильні лікарські засоби для багаторазового використання (наприклад, багатодозові лікарські засоби для ін'єкцій та очні краплі).

Рівень ефективності антимікробного консерванту буде різним залежно від його хімічної структури, концентрації, фізико-хімічних властивостей лікарського засобу (особливо рН), а також залежно від виду та рівня початкової мікробної контамінації. Дизайн упаковки та температура зберігання лікарського засобу також впливатимуть на активність будь-яких присутніх антимікробних консервантів.

Антимікробну ефективність антимікробного консерванту в лікарському засобі слід оцінити на етапі розробки лікарського засобу та наприкінці запропонованого терміну придатності за допомогою методу, описаного у загальному тексті 5.1.3 Європейської Фармакопеї *та/або* ДФУ.

Якщо лікарські засоби, що не є твердими лікарськими формами, не містять антимікробних консервантів і не мають здатності до самоконсервації, або якщо система закупорки контейнера не придатна для запобігання проникненню мікробів до його вмісту, такі лікарські засоби не слід поміщати у багатодозові контейнери без ретельного обґрунтування.

ДОДАТОК 3 (обов'язковий)

СОЛЮБІЛІЗАТОРИ ТА ПІДСИЛЮВАЧІ ПРОНИКНЕННЯ

Солюбілізатори та підсилювачі проникнення, що введені до складу трансдермальних лікарських засобів (наприклад, трансдермального гелю або пластирю), модифікують доставку діючої речовини у системний кровообіг шляхом трансдермального проникнення. Способи хімічного підсилення або модифікації потоку *in vivo* пов'язані з порушенням структури рогового шару (вплив на дифузію), зміною розчинності діючої речовини в роговому шарі (вплив на розподіл) або впливом на термодинамічну активність діючої речовини (рушійну силу процесу пасивної дифузії) у лікарському засобі (основі). Хімічні підсилювачі проникнення можуть змінювати бар'єрну функцію шкіри, і цей ефект може бути зворотним або незворотним.

Відомі різні види речовин, що здатні підсилювати проникнення крізь шкіру, і які широко використовують в трансдермальних лікарських засобах.

Хоча механізми зміни рогового шару цими речовинами частково різняться (наприклад, екстракція ліпідів із подвійного ліпідного шару, розподілення у подвійні шари та порушення їх впорядкованості або розрідження ліпідної структури), ці речовини мають одну спільну властивість: вони підвищують проникність діючої речовини крізь шкіру.

Допоміжні речовини, що здатні модулювати функціональні властивості трансдермального лікарського засобу *in vivo*, часто не ідентифікують та не зазначають як речовини, що мають характерний вплив на проникнення (наприклад, масла, що містять терпени, декларують як ароматизатори; пропіленгліколь декларують як солюбілізатор, хоча може спостерігатися ефект посилення проникнення).

До груп хімічних речовин, що відомі своєю здатністю діяти як підсилювачі проникнення або солюбілізатори в трансдермальних лікарських засобах, належать, наприклад, поверхнево-активні речовини, жирні кислоти та їх солі, естери жирних кислот, алкіламіни, спирти, азоподібні сполуки, піролідони, сульфоксиди і терпени (перелік не є вичерпним).

При введенні однієї із зазначених вище хімічних речовин до трансдермального лікарського засобу можна очікувати посилення проникнення або впливу на бар'єрну функцію рогового шару, якщо експериментальними даними не доведено інше. Необхідність введення підсилювача проникнення або солюбілізатора та його кількість, потрібну для забезпечення відповідної швидкості потоку, слід детально пояснити та обґрунтувати на підставі досліджень проникнення крізь шкіру на етапі фармацевтичної розробки. Ступінь посилення, забезпечувана підсилювачем проникнення, залежить від його концентрації, інших допоміжних речовин у лікарському засобі та фізико-хімічних властивостей відповідної діючої речовини. Необхідно оцінювати ці

ефекти в кожному конкретному випадку; будь-які узагальнення щодо певної групи допоміжних речовин є неприйнятними.

Щоб забезпечити відтворювані *in vivo* функціональні характеристики відповідного лікарського засобу необхідно встановити специфікації при випуску та протягом терміну зберігання на підставі результатів клінічних випробувань або, як мінімум, досліджень проникнення.

ДОДАТОК 4Н
(довідковий)
БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product, London, 19 June 2007
2. Настанова 42-3.6:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. – Київ, МОЗ України, 2004. – 12 с.
3. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів
4. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів
5. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)
7. Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка
8. CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products
9. Council Directive 78/25/EEC of 12 December 1977 on the approximation of the laws of the Member States relating to the colouring matters which may be added to medicinal products (OJ № L 11 of 14.1.1978, p. 18)
10. European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs (OJ № L 237/13, 10.9.94)
11. Commission Directive 95/45/EC of 26 July 1995 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs (OJ № L 226/1, 22.9.95)
12. Council Directive of 27 July 1976 on the approximation of the Member States relating to cosmetic products (76/768/EEC) (OJ № L 262/169, 27.9.76)
13. CPMP/2612/99 CHMP Position Paper on Thiomersal. Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation
14. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. Good Manufacturing Practice. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

**ДОДАТОК 5Н
(довідковий)****ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ
РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ**

До цієї настанови було внесено окремі редакційні зміни і доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і доповнення у цій настанові позначені вертикальною рисою на березі сторінки, а у разі зміни чи доповнення одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

Редакційні зміни та доповнення. Титульний аркуш цієї настанови МОЗ України відрізняється від титульного аркушу настанови ЕМЕА.

Порівняно з документом ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» введено інше позначення розробленої настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023, а цю настанову названо «Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб». В назві додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова. У назві цієї настанові слова «... dossier for application for marketing authorisation ...» («досьє для заявки для торгової ліцензії») замінено на слова «реєстраційне досьє». Ключові слова наведено не на першій сторінці, а в кінці настанови. Додатково зазначені такі ключові слова: *лікарський засіб, реєстраційне досьє, специфікація, фармацевтична розробка.*

Пояснення. Титульний аркуш цієї настанови оформлено за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [3].

Позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5]. Груповий складник «Лікарські засоби» додатково введено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4]. Слова «... dossier for application for marketing authorisation ...» («досьє для заявки для торгової ліцензії») замінено на слова «реєстраційне досьє» згідно з законодавством України стосовно державної реєстрації лікарських засобів. Ключові слова наведено в кінці настанови за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Доповнення. До цієї настанови додатково введені такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначення та скорочення», національний додаток 4Н «Бібліографія» і національний додаток 5Н «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

Пояснення. Зазначені структурні елементи цієї настанови введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [3]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено у порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [4]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів документа ЕМЕА/СНМР/СНМР/396951/2006 «Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product» [1]. Додатки позначено цифрами, а не буквами, щоб зберегти у цій настанові їх нумерацію як у документі ЕМЕА/СНМР/СНМР/396951/2006. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів.

Доповнення. В розділі «Зміст» додатково зазначено, що додатки 1, 2 та 3 є обов'язковими, а також наведено їх назви.

Пояснення. Доповнення зроблено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Доповнення. В розділі «Сфера застосування» наведено узагальнені дані про положення (рекомендації) цієї настанови та суб'єктів господарювання, які мають її застосовувати в певних видах своєї діяльності.

Пояснення. Розділ «Сфера застосування» введено за вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4].

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» додатково наведено позначення та назви нормативних документів МОЗ України, що не входять до розділу «References» настанови ЕМЕА/СНМР/СНМР/396951/2006 [1].

Пояснення. До розділу «Нормативні посилання» додатково включено позначення та назви нормативних документів МОЗ України, гармонізованих із відповідними міжнародними НД, на які є посилання в тексті настанови ЕМЕА/СНМР/СНМР/396951/2006 [1], з якою гармонізовано цю настанову.

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» цієї настанови після бібліографічного опису кожного міжнародного документа наведено національне пояснення, де викладено переклад назви цього документа українською мовою.

Пояснення. Національні пояснення зроблені за правилами національної стандартизації [3, 4].

Редакційні зміни. В розділі «Нормативні посилання» актуалізовано бібліографічний опис трьох НД: 1) замість посилання на СРМР/ІСН/283/95 наве-

дено посилання на документ ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents»; 2) замість посилання на СРМР/QWP/130/96 – на документ ЕМА/454576/2016 «Guideline on the Chemistry of New Active Substances»; 3) замість посилання на СРМР/ІСН/167068/2004 – на документи ЕМЕА/СНМР/167068/2004 – ІСН. – Part I: «Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development)». – Part II: «Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development)».

Пояснення. Бібліографічний опис зазначених НД актуалізовано в зв'язку з актуалізацією цих нормативних документів.

Доповнення. У розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено термін «допоміжна речовина» та два його визначення з різних нормативних документів [6, 7]».

Пояснення. У розділі «Definitions» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1] відсутнє визначення терміна «допоміжна речовина», якому присвячена ця настанова. Тому доцільно було зробити зазначене доповнення.

Доповнення. До цієї настанови додатково введено розділ «Позначення та скорочення», де наведено акроніми (скорочення), що застосовані в тексті цієї настанови, а також їх визначення.

Пояснення. Розділ введено за правилами національної стандартизації [3, 4], оскільки він полегшує роботу з цією настановою.

Редакційні зміни. В розділі «Резюме», що відповідає розділу «Executive Summary» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1], і далі за текстом слова «application for marketing authorisations» («заявка для отримання торгової ліцензії») та «authorised medicinal product» («ліцензований лікарський засіб») замінено відповідно на слова «реєстраційне досьє» та «зареєстрований лікарський засіб».

Пояснення. Зазначені редакційні зміни зроблені відповідно до законодавства України.

Редакційні зміни. В розділі 1 «Вступ», що відповідає розділу «Introduction (Background)» настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1], і далі за текстом слово «dossier» («досьє») замінено на слова «реєстраційне досьє».

Пояснення. Зміну внесено відповідно до законодавства України.

Доповнення. Стосовно запобігання мікробній проліферації в розділі 1 (абзац 5) додатково зазначено, що вона може виникати також в умовах зберігання лікарських засобів.

Пояснення. Доповнення внесено в зв'язку з положеннями розділу 3.2.P.8 CTD, оскільки мікробіологічну чистоту лікарських засобів слід контролювати в процесі їх зберігання.

Редакційні зміни. Розділ 2. «Score» («Сфера застосування») назвали: 2. *Пояснення щодо сфери застосування.*

Пояснення. За вимогами ДСТУ 1.5-2015 [4] у цій настанові першим має бути розділ «Сфера застосування». Зазначену редакційну зміну внесли для уникнення плутанини та зберігання нумерації розділів цієї настанови відповідно до настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 [1].

Редакційні зміни та доповнення. В розділі 3 «Правова основа» зазначили, що *реєстраційне досьє* на лікарський засіб має містити інформацію про допоміжні речовини та, при необхідності, про контроль їх якості відповідно до законодавства *України*. В примітку винесено інформацію щодо правової основи настанови ЕМЕА/СНМР/QWP/396951/2006 в ЄС з посиланням на Директиву 2001/83/ЕС [див. 6 у Додатку 4Н].

Пояснення. Зазначені редакційні зміни та доповнення зроблено згідно з законодавством України, оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення. До заголовку підрозділу 4.1 «Опис і склад лікарського засобу (3.2.P.1¹)» зроблено виноску в кінці сторінки: «¹Тут і далі позначено номер структурного елемента реєстраційного досьє в форматі CTD».

Пояснення. Виноска є твердженням – положенням, що наводить інформацію.

Доповнення. У підрозділі 4.2 поряд з посиланням на настанову ЕМЕА/СНМР/167068/2004 зроблено посилання на настанову *СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011*.

Пояснення. Настанова *СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011* гармонізована з настановою ЕМЕА/СНМР/167068/2004.

Доповнення та редакційні зміни. В п. 4.3 додатково зазначено: «Барвники в усіх випадках мають відповідати вимогам чинних в Україні відповідних нормативно-правових актів і нормативних документів. В лікарських засобах можуть бути використані барвники, дозволені для застосування в харчових продуктах згідно з чинним законодавством України. Ці барвники мають відповідати спеціальним критеріям чистоти стосовно барвників, використовуваних у харчових продуктах». Положення щодо барвників в ЄС винесено в дві примітки з посиланнями на відповідні директиви, бібліографічний опис яких надано в Додатку 4Н.

Пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни зроблено тому, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни та доповнення. В останньому абзаці підрозділу 4.3 наведено посилання на актуалізований документ «ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents» (ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006), а також додатково на загальний текст 5.4 «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Пояснення. Наведено посилання на чинний документ ЕМА/СНМР/ІСН/82260/2006. Додатково наведено посилання на загальний текст 5.4 ДФУ, що постійно актуалізують із зазначеним документом ІСН щодо залишкових кількостей органічних розчинників.

Доповнення. У назві пункту 4.3.а поряд з Європейською Фармакопеєю та фармакопеями держав ЄС зазначено *Державну Фармакопею України*, а у тексті поряд з посиланням на «European Pharmacopoeia. 1.1. General Statements» наведено посилання на «ДФУ. 1.1. Загальні положення».

Пояснення. *Державна Фармакопея України* гармонізована з Європейською Фармакопеєю.

Доповнення. У пункті 4.3.б поряд з Європейською Фармакопеєю та фармакопеями держав ЄС зазначено *Державну Фармакопею України*, а поряд з посиланням на загальну монографію European Pharmacopoeia «Substances for Pharmaceutical Use» наведено посилання на загальну монографію ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування».

Пояснення. *Державна Фармакопея України* гармонізована з Європейською Фармакопеєю.

Доповнення. У підрозділі 4.4 поряд з посиланням на настанову СРМР/ІСН/367/96 наведено посилання на *настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004*, а поряд з посиланням на Європейську Фармакопею та фармакопеї держав ЄС наведено посилання на ДФУ.

Пояснення. *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004* гармонізовано з настановою СРМР/ІСН/367/96, а ДФУ – з Європейською Фармакопеєю.

Доповнення. В підрозділі 4.5 поряд з посиланням на European Pharmacopoeia: General Chapters 5.1.7 «Viral Safety» та 5.2.8 «Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products» наведено посилання на загальні тексти ДФУ 5.1.7 «Вірусна безпека» та 5.2.8 «Мінімізація ризику передачі збудників губчастой енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії».

Пояснення. *Державна Фармакопея України* гармонізована з Європейською Фармакопеєю.

Доповнення. У підрозділі 4.6 поряд зі словом «Співтовариство» («The Community») додатково у дужках зазначено (ЄС).

Пояснення. Доповнення зроблено з метою уточнення.

Доповнення. У підрозділі 4.6 поряд з положеннями Співтовариства (ЄС) йдеться про положення *України* щодо добавок у харчових продуктах, а поряд зі специфікаціями якості, викладеними в директивах ЄС, про специфікації, викладені у *відповідних нормативно-правових актах України*.

Пояснення. Ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У підрозділі 4.6 поряд з посиланням на настанову СРМР/ІСН/2736/99 «Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products» наведено посилання на *настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності»*.

Пояснення. Настанова СРМР/ІСН/2736/99 повністю гармонізована з певною частиною настанови *СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004*.

Редакційні зміни. У пункті 4.6.с посилання на настанову СРМР/QWP/130/96 замінено посиланням на нормативний документ ЕМА «Guideline on the Chemistry of New Active Substances» (ЕМА/454576/2016).

Пояснення. Посилання змінено в зв'язку зі скасуванням документа СРМР/QWP/130/96 і прийняттям настанови ЕМА/454576/2016.

Доповнення. У підрозділі 4.7 поряд з посиланням на настанову СРМР/ІСН/367/96 наведено посилання на *настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004*.

Пояснення. *Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004* гармонізовано з настановою СРМР/ІСН/367/96.

Доповнення. У підрозділі 4.8 поряд з посиланням на настанову СРМР/ІСН/2736/99 наведено посилання на *настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004*.

Пояснення. Настанова СРМР/ІСН/2736/99 повністю гармонізована з певною частиною настанови *СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004*.

Доповнення. У підрозділі 4.8 поряд з посиланням на коротку характеристику лікарського засобу (SPS) наведено посилання на *інструкцію для медичного застосування*.

Пояснення. Доповнення наведено відповідно до законодавства України. Інформація в *інструкції для медичного застосування* стосовно умов дозування ідентична аналогічній інформації в SPS.

Доповнення та редакційні зміни. У підрозділі 4.9 стосовно зазначення допоміжних речовин у маркуванні лікарських засобів додатково зазначено: «Маркування лікарських засобів, що стосуються переліку допоміжних речо-

вин, які слід зазначати на етикетці лікарського засобу, та способу їх зазначення мають відповідати вимогам чинного законодавства. На вторинній упаковці лікарського засобу, а за її відсутності – на первинній упаковці слід зазначати перелік допоміжних речовин, про які відомо, що вони спричиняють певну дію або вплив. Якщо лікарський засіб призначений для парентерального введення, є препаратом для місцевого застосування або офтальмологічним препаратом, мають зазначатися всі допоміжні речовини». Посилання на нормативні документи ЄС ЗВСТА та СРМР/2612/99 винесено у примітку.

Пояснення. Доповнення та редакційні зміни внесено відповідно до законодавства України, оскільки Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6/1:2023 «Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб» призначена для застосування в Україні.

Доповнення. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ», «Терміни та визначення понять», а також нормативно-правових актів та нормативних документів, про які йдеться в тексті цієї настанови, додатково наведено в додатку 4Н «Бібліографія».

Пояснення. Бібліографічний опис зазначених документів наведено в додатку 4Н «Бібліографія», оскільки це не суперечило принципам гармонізації нормативних документів. В тексті настанови їх номери дані у квадратних дужках.

Редакційні зміни. У додатку 2 таблицю наведено під номером 2.1, де 2 – номер додатка, а 1 – номер таблиці.

Пояснення. За вимогами ДСТУ 1.5:2015 таблиці у додатках мають бути певним чином пронумеровані.

Редакційні зміни. В тексті додатка 2 та в таблиці 2.1 замість «Sodium edetate» зазначено «Динатрію едетат» («Disodium edetate»), що відповідає назві цієї речовини в монографіях ДФУ та Європейської Фармакопеї.

Пояснення. Наведено фармакопейну назву допоміжної речовини.

Доповнення. У додатку 2 рекомендований метод оцінки ефективності антимікробного консерванту в лікарському засобі за загальним текстом 5.1.3 Європейської Фармакопеї та ДФУ.

Пояснення. Загальні тексти 5.1.3 Європейської Фармакопеї та ДФУ є ідентичними.

Доповнення. Додатково наведені ключові слова: лікарський засіб, реєстраційне досьє, специфікація, фармацевтична розробка.

Пояснення. Зазначені ключові слова відповідають тексту цієї настанови.

Ключові слова: допоміжна речовина, лікарський засіб, людина, нова допоміжна речовина, антиоксидант, консервант, реєстраційне досьє, специфікація, фармацевтична розробка