

УТВЕРЖДЕНЫ  
Решением Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО**  
**по валидации процесса производства**  
**лекарственных препаратов: информация и данные**  
**для представления в регистрационном досье**

I. Введение

1. Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье является руководством по документированию того, что процесс в пределах установленных параметров может выполняться эффективно и воспроизводимо приводить к получению лекарственного препарата, соответствующего установленным спецификациям и показателям качества.

2. Введением непрерывной верификации процесса определен альтернативный подход к валидации процесса на основе непрерывного мониторинга пригодности процесса производства. Этот подход основан на знании продукта и процесса, полученном при их разработке и (или) на опыте предыдущего производства. Непрерывная верификация процесса может быть применима как при традиционном, так и расширенном подходе к фармацевтической разработке. Для оценки пригодности процесса могут использоваться методы непрерывного мониторинга и (или) контроля. Предполагается, что совокупность рекомендаций, приведенных в руководствах по фармацевтической

разработке и настоящем Руководстве охватывает все критические этапы технологического процесса, подлежащие включению в регистрационное досье лекарственного препарата для медицинского применения. Несмотря на то, что настоящее Руководство не распространяется на ветеринарные лекарственные препараты, описанные в нем принципы могут быть применимы к ветеринарным лекарственным препаратам, в случае применения заявителем ветеринарных лекарственных препаратов расширенного подхода к фармацевтической разработке и валидации процесса.

3. Валидация процессов не должна рассматриваться как разовое событие. Подход к валидации на основе жизненного цикла включает разработку продукта и процесса, валидацию коммерческого производственного процесса, поддержание процесса в контролируемом состоянии в ходе рутинного промышленного производства.

## II. Область применения

4. Настоящее Руководство определяет состав информации и данных о валидации процесса, которые должны быть предоставлены при регистрации готовой лекарственной формы химической природы для медицинского применения. Общие принципы, касающиеся валидации, применимы также к активным фармацевтическим субстанциям. Информация о валидации процессов производства нестерильных фармацевтических субстанций в регистрационном досье, как правило, не требуется. Требования к валидации производства активных фармацевтических субстанций более подробно изложены в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH Q11 «Разработка и производство

фармацевтических субстанций (химических объектов и биотехнологических (биологических объектов)»).

Приведенные в настоящем Руководстве принципы применимы также к биологическим лекарственным препаратам. Тем не менее, вследствие присущей биологической субстанции сложности и изменчивости, такие лекарственные препараты должны быть рассмотрены в индивидуальном порядке.

5. Предполагается, что предписываемые настоящим руководством данные и информация будут представлены в регистрационное досье на момент подачи заявления на регистрацию.

6. Валидация производственного процесса, изложенная в настоящем Руководстве, рассматривается как второй этап жизненного цикла процесса. Первый этап (разработка процесса) рассматривается в документах по фармацевтической разработке, третий этап (непрерывная верификация процесса) рассматривается в рамках Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

### III. Определения

7. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«валидация процесса» (process validation) – документально оформленное доказательство того, что процесс, протекающий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство лекарственного препарата, соответствующего предварительно заданным спецификациям и показателям качества;

«жизненный цикл продукции» (product lifecycle) – все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции;

«критический параметр процесса» (critical process parameter; CPP) – параметр процесса, изменчивость которого влияет на критические показатели качества и который, следовательно, подлежит мониторингу или контролю для обеспечения требуемого качества в результате осуществления процесса;

«критические показатели качества» (critical quality attribute; CQA) – физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые для обеспечения необходимого качества продукции должны находиться в соответствующих пределах, соответствующем диапазоне или иметь соответствующее распределение;

«контроль «в потоке» (in-line) – метод измерения, при котором образец анализируется непосредственно в технологическом потоке и не удаляется из него;

«контроль «вне потока» (off-line) – метод измерения, при котором образец отбирается из технологического потока и более в производственный процесс не возвращается;

«контроль «вблизи потока» (at-line) – метод измерения, при котором образец отбирается из технологического потока, изолируется от него и анализируется в непосредственной близости;

«непрерывная верификация процесса» (continuous process verification) – альтернативный подход к валидации процесса, при котором пригодность производственного процесса постоянно контролируется и оценивается;

«проектное поле» (design space) – многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество продукта. Работа в пределах проектного поля не рассматривается как изменение. Выход за пределы проектного поля считается изменением и обычно требует утверждения изменений, согласованного с регуляторным органом. Проектное поле предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению;

«выбор крайних вариантов (брекетинг)» (bracketing) – изложенный в плане (протоколе) валидации процесса научный и основанный на оценке риска подход, обосновывающий возможность при валидации процесса испытывать только серии с крайними значениями некоторых факторов, например с определенной дозировкой, размером серии и (или) размером упаковки. Такой подход предполагает, что валидация каких-либо промежуточных уровней представлена валидацией крайних значений. Выбор крайних вариантов (брекетинг) может быть применим для ряда дозировок, подлежащих валидации, если такие дозировки совпадают или очень близки по составу, например, для таблеток, полученных

с различным усилием прессования из аналогичного гранулята или для ряда капсул разных размеров и с различным объемом наполнения тем же самым основным составом. Выбор крайних вариантов (брекетинг) может быть применен к различным размерам контейнеров или разным объемам наполнения одной и той же системы «контейнер-укупорка»;

«непрерывная (постоянная) верификация процесса» (ongoing process verification) – документальное подтверждение того, что во время

промышленного производства процесс находится в контролируемом состоянии;

«расширенный подход» (enhanced approach) – подход к разработке процесса на основе использования предварительных знаний, результатов исследований и оценки рисков для выявления и понимания характеристик материалов и параметров процесса, влияющих на критические показатели качества продукта;

«стратегия контроля» (control strategy) – запланированный комплекс элементов контроля, разработанный на основании текущего понимания продукта и процессов, который обеспечивает пригодность процесса и качество продукции. Элементы контроля могут включать параметры и характеристики, связанные с фармацевтическими субстанциями и лекарственными препаратами, материалами и компонентами, условиями функционирования помещений и оборудования, контролем в процессе производства, спецификациями на готовый продукт, методиками и периодичностью мониторинга и контроля;

«традиционный подход» (traditional approach) – подход к разработке продукта, при котором устанавливаются заданные значения и рабочие диапазоны параметров процесса для обеспечения воспроизводимости;

«фармацевтическая система качества» (pharmaceutical quality system; PQS) – система управления для направления и контроля фармацевтической компании в отношении качества.

## VI. Общие положения

8. Независимо от используемого при разработке лекарственного препарата подхода, традиционного или расширенного, до начала

реализации лекарственного препарата на рынке необходимо валидировать процесс его производства. В исключительных случаях допускается проведение сопутствующей валидации.

9. Валидация процесса должна подтвердить, что процесс правильно разработан и способен обеспечивать качество продукции. Валидация должна охватывать все предназначенные для реализации дозировки и все производственные участки, используемые для производства товарного продукта. Для различных дозировок, размеров серии и размеров упаковки может быть приемлем выбор крайних вариантов (брекетинг), тем не менее, валидация должна выполняться на всех предлагаемых производственных участках. Данные по валидации процесса должны подтверждать пригодность процесса для всех продуктов и на каждом производственном участке. Валидация должна проводиться в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, полученные данные должны быть собраны по месту производства и доступны для инспекции, если предоставление их в регистрационное досье не требуется (как это указано в разделе VIII настоящего Руководства).

10. Независимо от подхода, принятого при разработке процесса, его валидация может выполняться традиционным способом. Допускается возможность использования непрерывной верификации процесса, если его разработка выполнена с использованием расширенного подхода или если на основании ретроспективных данных и производственного опыта получен значительный объем знаний и глубокое понимание продукта и процесса. Можно использовать сочетание традиционной валидации и непрерывной верификации процесса. Применение мониторинга «в линии», «у линии»

и «вне линии», часто используемых при непрерывной верификации процесса (как это указано в подразделе 2 раздела V настоящего Руководства) обеспечивает значительно больше информации и знаний о процессе и может способствовать улучшению процесса.

## V. Валидация процесса

### 1. Традиционная валидация процесса

11. Традиционная валидация процесса, как правило, выполняется по завершении фармацевтической разработки и (или) разработки процесса, после масштабирования производственного процесса и до начала реализации готовой продукции. В рамках жизненного цикла процесса некоторые исследования по валидации могут быть выполнены на опытно-промышленных сериях до масштабирования процесса. Следует отметить, что размер опытно-промышленной серии должен соответствовать, по меньшей мере, 10 % от размера серии промышленного масштаба (то есть коэффициент масштабирования должен быть не более 10). Для твердых пероральных лекарственных форм размер опытно-промышленной серии, как правило, должен быть не менее 10 % от максимального размера серии промышленного масштаба или 100 000 единиц в зависимости от того, что больше (при этом для ветеринарных препаратов при предоставлении обоснования минимальный размер опытно-промышленной серии может быть меньше, чем 100 000 единиц).

Если предполагаемый размер промышленной серии менее 100 000 единиц, прогностическое значение результатов валидации, полученных на опытно-промышленных сериях может быть ограничено, и использование такого подхода должно быть обосновано. Для других

лекарственных форм размер опытно-промышленной серии должен быть обоснован с учетом риска для пациента, обусловленного несоответствием качества для данной лекарственной формы.

12. Проведение полных валидационных исследований на опытно-промышленных сериях, в целом, считается нецелесообразным, поэтому для каждого лекарственного препарата должен быть разработан план валидации процесса (как это указано в приложении № 1 к настоящему Руководству) для последующего выполнения валидации на сериях промышленного масштаба; может быть приемлемым также выбор крайних вариантов (брекетинг). План валидации процесса должен быть включен в регистрационное досье. В план валидации включают описание производственного процесса, перечень выполняемых испытаний и критерии приемлемости, описание дополнительных элементов контроля в процессе, данные, которые должны быть собраны. Обоснование плана валидации, выбранного для процесса, должно быть представлено в подразделе 2.3 модуля 2 «Резюме общего технического документа» регистрационного досье лекарственных препаратов. Сведения по валидации процесса на момент подачи заявления на регистрацию должны быть представительны для предлагаемого процесса в промышленном масштабе для нестандартных продуктов, например, для биологических (биотехнологических) продуктов или если заявителем предлагается нестандартный метод производства (как это приведено в разделе VIII и приложении № 2 к настоящему Руководству).

В таких случаях данные на ряд последовательных серий промышленного масштаба должны быть представлены до утверждения регистрационного досье. Количество серий должно быть обосновано, исходя из изменчивости процесса, сложности процесса (продукта),

знаний о процессе, полученных в ходе разработки, подтверждающих данных, полученных в промышленном масштабе при переносе (трансфере) технологий и общего опыта производителя. Должны быть представлены данные по валидации как минимум трех серий промышленного масштаба, если не обосновано иное количество серий. Может оказаться достаточным данных по одной или двум сериям промышленного масштаба, при наличии данных по опытно-промышленным сериям и соответствующего обоснования, как изложено выше.

13. Валидационные исследования должны включать критические этапы процесса, включая, при необходимости, проведение дополнительных испытаний.

## 2. Непрерывная верификация процесса

14. В качестве альтернативы традиционной валидации процесса может быть использован подход непрерывной верификации процесса, при котором пригодность процесса постоянно контролируется и оценивается. Подход непрерывной верификации процесса может быть использован дополнительно к традиционной валидации процесса или заменять ее.

Подход непрерывной верификации процесса является научным и основанным на оценке рисков подходом для проверки и подтверждения в режиме реального времени того, что процесс, проводимый в рамках установленных параметров, по утвержденной документации, постоянно приводит к получению продукции, соответствующей всем критическим показателям качества (CQAs) и требованиям стратегии контроля.

15. Применение подхода непрерывной верификации процесса для производителя (заявителя) означает проведение обширного мониторинга процесса методами «в линии», «у линии» или «вне линии» и контроль качества продукции и пригодности процесса для каждой серии. Должны быть собраны соответствующие данные по показателям качества исходных материалов или компонентов, промежуточных продуктов и готовой продукции. Также данные должны включать верификацию и оценку критических показателей качества и критических параметров процесса (CPP), в том числе оценку тенденций. В качестве инструментов для практической реализации непрерывной верификации процесса могут быть использованы процессно-аналитические технологии (PAT), такие как спектроскопия в ближней инфракрасной области спектра (например, для определения однородности при смешивании, площади поверхности гранул, однородности содержания для выборок большого размера) и многомерный статистический контроль процессов (SPC).

16. Для внедрения и поддержания непрерывной верификации процесса требуются знание и понимание процесса. Масштаб и степень применения непрерывной верификации процесса будут зависеть от ряда факторов, включая следующие:

а) наличие предварительных знаний по разработке и производству для аналогичных продуктов и (или) процессов;

б) степень понимания процесса, полученная в ходе исследований при его разработке и в результате опыта коммерческого производства;

в) сложность продукта и (или) производственного процесса;

г) уровень автоматизации процессов и используемых аналитических технологий;

д) сведения (при необходимости), основанные на жизненном цикле продукта, устойчивости процесса и опыте коммерческого производства для существующих продуктов.

17. Обоснование пригодности и целесообразности подхода непрерывной верификации процесса должно быть включено в раздел 3.2.P.2. «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье лекарственного препарата и подтверждено данными по крайней мере лабораторных или опытно-промышленных серий. Описание системы непрерывной верификации процесса, включая подлежащие контролю параметры процесса и показатели материалов, применяемые для контроля аналитические методики, должно быть включено в регистрационное досье с перекрестной ссылкой на раздел «Валидация» (как это указано в приложении № 1 к настоящему Руководству). Фактические данные, получаемые в ходе непрерывной верификации процесса промышленного масштаба, должны быть доступны при проведении инспекции производственного участка. Заявитель должен определить и обосновать выбор критических стадий процесса и завершить валидационные исследования до начала реализации продукции. Должно быть представлено обоснование количества серий, которые будут использованы для валидации в зависимости от сложности и ожидаемой изменчивости процесса и имеющегося опыта производственного участка. Непрерывная верификация процесса считается наиболее подходящим методом валидации непрерывных процессов.

18. Непрерывная верификация процесса может быть введена на любом этапе жизненного цикла продукта. Этот подход может быть использован при первоначальном коммерческом производстве, для

проверки валидированных процессов как часть процедуры управления изменениями или в поддержку процесса постоянного улучшения.

19. Выполнение непрерывной верификации процесса осуществляют с соблюдением принципов и требований правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Фармацевтические системы качества (PQS) могут дополнять требования правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Тем не менее, вопросы, относящиеся к самой процедуре соблюдения Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и фармацевтической системы качества не должны включаться в регистрационное досье, поскольку оценка данных вопросов выполняется при инспектировании промышленного производства лекарственных препаратов на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

### 3. Комбинированный подход

20. Допускается использование также комбинированного подхода, заключающегося в применении традиционного подхода к валидации и непрерывной верификации процесса для различных стадий производства. В регистрационном досье должно быть четко определено, какой подход к валидации используется на различных стадиях производственного процесса. Количество серий и размер серий, требуемых для валидации, будут зависеть от степени использования непрерывной верификации процесса. К нестандартным процессам (как это указано в разделе VIII настоящего Руководства), для критических операций которых не используется непрерывная верификация процесса,

должны применяться требования к валидации процесса, приведенные в подразделе 1 раздела V настоящего Руководства, при отсутствии другого обоснования.

#### 4. Верификация проектного поля

21. Проектное поле обычно разрабатывается на основе лабораторных или опытно-промышленных серий. При масштабировании коммерческий процесс, как правило, проводят и валидируют в определенной области проектного поля, которая определена как целевой интервал или нормальный рабочий диапазон. В течение жизненного цикла продукта изменение параметров и характеристик процесса в пределах проектного поля (то есть в пределах рабочих диапазонов процесса и показателей качества материалов) может привести к появлению более высоких или не выявленных при разработке неизвестных рисков. По этой причине, а также в зависимости от того, как изначально было определено проектное поле и валидирован процесс, может понадобиться подтверждение пригодности новой области в рамках проектного поля (путем предоставления доказательств того, что все показатели качества продукции все еще соответствуют установленным критериям), то есть «верификация проектного поля».

22. Если не было показано что параметры, изученные при разработке проектного поля, масштабируются независимо от масштаба производства, а процесс был валидирован с использованием традиционного подхода, потребуется верификация проектного поля и включение в регистрационное досье плана верификации. Применение непрерывной верификация процесса может способствовать подтверждению пригодности проектного поля в течение жизненного

цикла продукта. В этом случае верификация проектного поля должна рассматриваться как часть системы непрерывной верификации процесса.

23. В зависимости от изменчивости параметров и характеристик процесса и их перемещения по проектному полю (то есть колебаний в пределах оптимальных рабочих параметров (валидированных диапазонов) или в новой области проектного поля с появлением более высокого или неизвестного риска) план верификации может включать показатели качества (QA) и параметры процессов (PP's), не включенные в систему рутинного контроля процесса (например, мониторинг или испытания тех QA и PP's, которые, как ожидается, будут зависеть от масштаба производства и, если применимо, от оборудования). Нет необходимости верифицировать все области проектного поля или допустимые пределы проектного поля.

24. В принципе, должно быть верифицировано более одной области проектного поля, но поэтапный подход для корректировки утвержденного проектного поля в течение жизненного цикла продукта также является приемлемым.

## VI. Масштабирование

25. Во избежание повторения длительных и дорогостоящих испытаний необходимо должным образом организовать сбор информации и данных о ходе исследований при разработке, оптимизации и масштабировании процесса. Данную информацию представляют для обоснования того, что масштабирование процесса может быть достигнуто без потери качества при проведении промышленного процесса. Те части процесса, которые с большой вероятностью являются критическими при его масштабировании,

должны быть приведены в соответствующей части регистрационного досье лекарственного препарата: разделах 3.2.P.2 и 3.2.P.3 модуля 3.

26. Если размеры серий предлагаются в определенных диапазонах, следует привести обоснование того, что изменение размера серии не окажет отрицательного влияния на критические показатели качества готовой продукции. Предполагается, что эти параметры, изложенные в плане валидации процесса (как это указано в приложении № 1 к настоящему Руководству), при изменении размера серии будут проверены повторно, если не предоставлены доказательства того, что процесс независим от масштаба, или если не используется непрерывная верификация процесса.

#### VI. Пострегистрационный контроль изменений

27. Необходимо установить четкие процедуры для управления изменениями, предлагаемыми для производственного процесса. Такие процедуры являются частью требований правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и в регистрационном досье обычно не указываются. Процедуры контроля изменений должны обеспечивать получение достаточного количества данных, собранных с помощью утвержденной стратегии контроля, для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества и обеспечивать тщательное документирование и утверждение всех элементов, связанных с изменением, включая оценку необходимости внесения изменений в регистрационное досье.

Подробнее информация об изменениях, требующих внесения в регистрационное досье, приведена в приложениях №№ 19 и 20

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

### VIII. Стандартные и нестандартные процессы производства

28. Настоящий раздел применим только к процессам, которые были валидированы с использованием традиционного подхода, а не к процессам, где используется непрерывная верификация процесса (как это указано в подразделах 1 и 2 раздела V настоящего Руководства). В соответствии с подразделом 1 раздела V настоящего Руководства данные при масштабировании производства должны предоставляться в регистрационное досье для нестандартных продуктов или нестандартных процессов, валидированных с использованием традиционного подхода. Заявителем может быть обосновано, что процесс производства продукта является стандартным для конкретного производителя (производственного участка) с учетом риска для пациента, обусловленного несоответствием качества лекарственного препарата или процесса. Оценка таких обоснований выполняется в каждом конкретном случае, но информация, предоставленная заявителем (для каждого производственного участка) должна включать в себя:

опыт работы с тем же или подобным продуктом или процессом (перечень продуктов, зарегистрированных (реализуемых) на территории государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) и количество произведенных серий (включая размер);

наименование продуктов (количество регистрационных удостоверений) в соответствующем государстве-члене;

объем знаний, накопленный при разработке продукта (количество и размер серий, произведенных на каждом производственном участке);

ретроспективные данные о соответствии производственных участков требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза для этого типа процесса.

29. В новом заявлении на регистрацию заявитель должен указать (в разделе 3.2.P.3.5 регистрационного досье лекарственного препарата) категорию производственного процесса (стандартный или нестандартный процесс) и обосновать свое решение.

Дополнительная информация о продуктах (процессах), рассматриваемых как нестандартные, приведена в приложении № 2 к настоящему руководству.

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по валидации процесса  
производства лекарственных препаратов:  
информация и данные для представления  
в регистрационном досье

### **ПЛАН валидации процесса**

#### I. Традиционная валидация процесса

1. Если предполагается традиционная валидация процесса при недостаточности данных, полученных на сериях промышленного масштаба (как это указано в подразделе 1 раздела V Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье), то заявитель должен представить план валидации процесса. В нем следует изложить объем и порядок выполнения валидационных исследований, которые будут проводиться на сериях промышленного масштаба (количество серий для валидации будет зависеть от изменчивости процесса, сложности процесса и продукта и опыта производителя, но, как правило, должно быть не менее 3 последовательных серий). Информация по этим исследованиям должна быть доступна для пострегистрационной инспекции регуляторным органом. План валидации процесса должен быть представлен в регистрационном досье и включать, по крайней мере, следующее:

а) краткое описание процесса с указанием критических стадий производства или критических параметров процесса, подлежащих контролю во время валидации;

б) спецификацию для выпуска готовой продукции (ссылки на соответствующий раздел регистрационного досье лекарственного препарата, где она располагается);

в) подробные сведения об аналитических методиках испытаний (ссылки на методики в регистрационном досье);

г) контроль в процессе производства и критерии приемлемости;

д) предлагаемые дополнительные испытания (с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик, при необходимости);

е) план отбора проб (где, когда и как будут отбираться пробы);

ж) методы учета и оценки результатов;

з) предлагаемый график выполнения исследований.

2. Результаты выполнения валидации должны быть документированы, подписаны соответствующим уполномоченным лицом и доступны для проверки. Отчет по результатам выполнения валидации должен содержать следующую информацию:

а) данные испытания серий;

б) сертификаты анализа;

в) протоколы производства серий;

г) сведения о полученных неожиданных результатах, отклонениях или внесенных изменениях с соответствующими обоснованиями;

д) выводы.

3. При получении значительных отклонений от ожидаемых результатов заявитель должен незамедлительно информировать об этом регуляторные органы. Кроме того, должны быть предложены

корректирующие действия, и любые предлагаемые изменения в производственном процессе должны получить предварительное одобрение путем внесения изменения в регистрационное досье.

## II. Непрерывная верификация процесса

4. Если предполагается использование непрерывной верификации процесса (как это указано в подразделе 2 раздела V Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье), заявителем должен быть представлен план непрерывной верификации процесса, включающий описание мониторинга промышленных серий. Предоставленная информация должна быть доступна для пострегистрационной проверки регуляторным органом. План непрерывной верификации процесса должен быть включен в регистрационное досье, и содержать, при необходимости, следующую информацию:

а) подробное описание использования мониторинга для контроля параметров процесса методами «в линии» («у линии», «вне линии»), включая, в том числе, периодичность мониторинга, количество и размеры проверяемых образцов;

б) сведения об аналитических методиках (ссылки на регистрационное досье);

в) критерии приемлемости;

г) информацию (данные), включающие, в соответствующих случаях, обоснование способности данных непрерывной верификации поддерживать контроль воспроизводимости процесса при производстве продукта промышленного масштаба, а также информацию о применяемых статистических инструментах для обработки данных;

д) при разработке проектного поля обоснование того, каким образом предлагаемый мониторинг будет способствовать верификации проектного поля.

---

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по валидации процесса  
производства лекарственных препаратов:  
информация и данные для представления  
в регистрационном досье

### УКАЗАНИЯ по определению стандартных и нестандартных процессов

#### I. Общие положения

1. Для целей данного руководства отнесение процесса к стандартным или нестандартным определяется на основе оценки природы фармацевтической субстанции, природы готового продукта, собственно процесса производства и производственного опыта производителя. Все биологические продукты рассматриваются как нестандартные.

2. Ниже приведены примеры продуктов или процессов, которые могут рассматриваться в качестве нестандартных и для которых в регистрационном досье должны быть приведены данные по валидации серий промышленного масштаба, при отсутствии другого обоснования:

производство особых (специфических) лекарственных форм;

включение в обычный процесс некоторых новых технологий;

(высоко) специализированные процессы с использованием новых технологий или процессы, о которых известно или предполагается, что они сложные, и, следовательно, требующие особой осторожности;

нестандартные методы стерилизации.

3. Кроме того, технологические операции в процессе производства лекарственных препаратов, ранее не одобренные в ЕАЭС, как правило, рассматриваются как нестандартные.

## II. Особые (специфические) лекарственные формы

4. Ниже приведен примерный (открытый) перечень видов продукции, которые могут быть рассмотрены в качестве «особых»:

а) лекарственные препараты для дозированного введения в легкие, например, аэрозольные дозирующие ингаляторы и сухие порошковые ингаляторы;

б) стерильные суспензии, эмульсии или другие диспергированные жидкости;

в) лекарственные препараты с модифицированным высвобождением;

г) однократные лекарственные препараты с низким содержанием действующего вещества ( $\leq 2$  % от состава);

д) другие особые (специфические) лекарственные формы, например, парентеральные депо на основе биоразлагаемых полимеров, липосом, мицелл, наночастиц.

## III. Обычные фармацевтические процессы, включающие новые технологии

5. Надлежащим образом разработанные и утвержденные обычные процессы, могут, например, включать такие стадии, как таблетирование с использованием влажной грануляции. Тем не менее, введение в такой обычный процесс новой технологической операции, например, новой технологии сушки, обычно не используемой в фармацевтической промышленности, может привести к необходимости проведения

всесторонней валидации на основе данных, полученных при разработке процесса и продукта.

#### IV. Специализированные или комплексные процессы

6. К специализированным или комплексным процессам относят следующие:

а) процессы, включающие такие критические стадии как лиофилизация, микрокапсулирование;

б) процессы, в которых физико-химические свойства активной фармацевтической субстанции или ключевого вспомогательного вещества (например, лубрикантов, агентов для нанесения оболочки) могут привести к трудностям при обработке или масштабировании, или проблемам, связанным со стабильностью при проведении процесса в промышленном масштабе;

в) асептические процессы.

#### V. Нестандартные способы стерилизации

7. К нестандартным способам стерилизации относят следующие:

а) конечная стерилизация влажным теплом с использованием нефармакопейных режимов стерилизации;

б) конечная стерилизация ионизирующим излучением при величине поглощенной дозы менее 25 кГр.

---