

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО по фармацевтической разработке лекарственных средств

I. Общие положения

1. Раздел «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье лекарственного препарата дает возможность представить знания, полученные при применении научных подходов и управления рисками для качества к разработке лекарственного препарата и его процесса производства. Раздел является частью регистрационного досье лекарственного препарата, подаваемого на регистрацию и впоследствии может обновляться держателем регистрационного удостоверения на основании новых данных и сведений, полученных в течение жизненного цикла препарата. Раздел «Фармацевтическая разработка» позволяет обеспечить всестороннее понимание характеристик лекарственного препарата и процесса его производства для экспертов уполномоченных органов (экспертных организаций) и инспекторов фармацевтических инспекторов. Руководство также определяет области, в которых демонстрация углубленного понимания научных фармацевтических знаний и знаний о производстве лекарственного препарата помогает создать основу для применения более гибких

подходов со стороны уполномоченных органов (экспертных организаций) при оценке регистрационного досье. Степень гибкости решений, принимаемых уполномоченными органами определяется уровнем предоставленных научных знаний.

2. Настоящее Руководство описывает принципы проектирования качества (QbD) и не направлено на установление новых стандартов или введение новых требований. Оно показывает, как заявитель может на практике применить концепции и инструменты (например, проектное поле) в отношении различных лекарственных форм. Если фармацевтическая компания решает применить проектирование качества и управление рисками для качества, установленные частью III Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г, № 77 (далее – Правила производственной практики), то у нее появляются дополнительные возможности для углубления научных и риск-ориентированных подходов к управлению качеством лекарственного препарата.

II. Сфера применения

3. Настоящее Руководство содержит указания по составлению раздела 3.2.P.2 «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье для лекарственных препаратов в формате Общего технического документа (ОТД). Руководство не применяется к составлению досье лекарственных препаратов, находящихся на этапах клинической разработки. Вместе с тем принципы настоящего Руководства допускается учитывать и на этих этапах. Настоящее Руководство может быть также применимо к другим видам лекарственных препаратов.

Чтобы определить применимость настоящего Руководства к конкретному виду лекарственного препарата, заявители могут проконсультироваться с соответствующими уполномоченными органами.

III. Определения

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

«выпуск в реальном времени» – способность оценивать и обеспечивать качество промежуточной продукции и (или) лекарственного препарата на основании данных о технологическом процессе, которые как правило включают в себя надежную комбинацию измеренных характеристик лекарственного препарата (материалов) и видов контроля в процессе производства;

«доказанный приемлемый диапазон» – охарактеризованный диапазон параметра технологического процесса, работа в пределах которого (при неизменности остальных параметров) будет приводить к получению материала, соответствующего релевантным критериям качества;

«жизненный цикл» – все фазы разработки и обращения лекарственного препарата от его первоначальной разработки, на протяжении нахождения на рынке и до вывода с рынка;

«качество лекарственного средства» – пригодность активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата для целевого назначения, в том числе по таким показателям как идентификация, количественное определение и примеси;

«планирование эксперимента (дизайн эксперимента)» – структурированный, организованный метод для определения зависимости между факторами, влияющими на процесс и результатом такого процесса;

«проектирование качества (QbD)» – систематический подход к разработке основанный на строгих научных принципах и управлении рисками для качества, начинающийся с предварительного определения целей и делающий акцент на понимание предназначения лекарственного препарата и технологического процесса, а также внутрипроизводственный контроль;

«проектное поле» – многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, характеристик материалов) и параметров технологического процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество продукции;

«процессно-аналитическая технология (PAT)» – система проектирования, анализа и контроля процесса производства посредством своевременных измерений (то есть во время обработки) критических показателей качества и функциональных характеристик сырья и внутрипроизводственных материалов, находящихся в процессе обработки, а также технологических процессов в целях обеспечения качества продукта (в том числе лекарственного препарата);

«робастность (устойчивость) процесса» – способность технологического процесса выдерживать вариабельность материалов, а также изменений процесса и оборудования без негативного влияния на качество продукта (в том числе лекарственного препарата);

«стратегия контроля» – спланированный комплекс средств контроля, составленный на основании известных на данном этапе характеристик и свойств лекарственного препарата и технологического

процесса, который обеспечивает надлежащее осуществление этого технологического процесса и качество лекарственного препарата;

«целевой профиль качества лекарственного препарата (ЦПКП)» – планируемая совокупность показателей качества лекарственного препарата, которые в идеале будут достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность лекарственного препарата.

Понятия «критический показатель качества», «критический параметр процесса» и «непрерывная верификация процесса» используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Правилами производственной практики.

IV. Фармацевтическая разработка

5. Целью фармацевтической разработки является создание качественного лекарственного препарата и процесса его производства, которые будут постоянно обеспечивать заданные характеристики лекарственного препарата. Сведения и знания, получаемые из исследований по фармацевтической разработке и производственного опыта, позволяют достичь научного понимания для обоснования установления проектного поля, спецификаций и подходов к производственному контролю.

6. Сведения из исследований по фармацевтической разработке могут стать основой управления рисками для качества. Поскольку невозможно гарантировать качество лекарственного препарата путем только проведения тестирования этого лекарственного препарата, его качество закладывается в препарат при проектировании (дизайне). Изменения в составе (производственной рецептуре) и в процессах

производства во время разработки и управления жизненным циклом лекарственного препарата следует рассматривать в качестве возможностей для получения дополнительных знаний и дальнейшего обоснования создания проектного поля. Целесообразно также включение релевантных данных, полученных из экспериментов, давших неожиданные результаты. Проектное поле предлагается заявителем в составе регистрационного досье и подлежит экспертной оценке при регистрации лекарственного препарата или внесении изменений в его регистрационное досье.

Работа производителя в пределах проектного поля не рассматривается в качестве изменения в регистрационное досье. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения и, как правило влечет за собой процесс внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

7. В раздел «Фармацевтическая разработка» включаются сведения, подтверждающие, что выбранный вид лекарственной формы, а также предлагаемые состав и технология подходят для целевого назначения лекарственного препарата. В этот раздел следует включать сведения в каждой части, чтобы позволить надлежащим образом представить разработку лекарственного препарата и его технологического процесса, обобщающие таблицы и схемы (если они повышают уровень понимания и облегчают экспертизу).

8. По меньшей мере следует определить те аспекты фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, систем упаковки (укупорки) и технологических процессов, которые критичны для качества лекарственного препарата и обосновать стратегии контроля. Критичные показатели состава и параметры технологического процесса, как правило, выявляются при помощи

оценки того, насколько их вариабельность может влиять на качество лекарственного препарата.

9. Заявитель вправе принять решение о проведении исследований по фармацевтической разработке, результаты которых могут дать более обширные сведения о функциональных характеристиках лекарственного препарата в более широком диапазоне показателей качества материалов, вариантов обработки и параметров технологического процесса. Включение таких дополнительных сведений в этот раздел дает возможность продемонстрировать большую степень понимания характеристик материалов, технологических процессов и их контроля. Такое научное понимание облегчает установление расширенного проектного поля. В таких ситуациях существуют возможности для разработки более гибких подходов к регулированию обращения лекарственных средств, например, чтобы способствовать:

риск-ориентированным решениям уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз);

совершенствованию процесса производства в пределах одобренного проектного поля, описанного в регистрационном досье без проведения экспертизы уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена при внесении изменений в регистрационное досье;

снижению количества заявлений о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата;

внедрению внутрипроизводственного контроля качества в реальном времени, приводящему к сокращению испытаний

выпускающего контроля готового продукта (в том числе лекарственного препарата).

10. При выборе подхода, указанного в пункте 9 заявителю следует представить более обширные сведения о функциональных характеристиках лекарственного препарата в диапазоне показателей качества материалов, возможностях технологического процесса и его параметрах. Такие сведения можно получить с применением, например, планирования эксперимента, процессно-аналитической технологии (РАТ) и (или) предварительных знаний. Соответствующее использование принципов управления рисками для качества может оказаться полезным при выборе приоритетов при принятии решений о необходимости проведения дополнительных исследований по фармацевтической разработке, чтобы получить такие знания.

11. Планирование и проведение исследований по фармацевтической разработке выполняется исходя из планируемой научной цели. Уровень полученных знаний (а не объем данных) является основой для формирования научно-обоснованных сведений, включаемых в материалы регистрационного досье и проведения его последующей экспертизы уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена.

1. Компоненты лекарственного препарата

Активная фармацевтическая субстанция

12. Для активной фармацевтической субстанции следует определить и изучить:

а) физико-химические и биологические свойства активной фармацевтической субстанции, способные влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата;

б) пригодность активной фармацевтической субстанции для технологического процесса;

в) свойства, которые были целенаправленно встроены в активную фармацевтическую субстанцию (например, свойства твердой фазы).

13. Примеры физико-химических и биологических свойств, которые могут требовать изучения, включают растворимость, содержание воды, размер частиц, кристаллические свойства, биологическую активность и проникающую способность.

14. Свойства, указанные в подпунктах «а» – «в» пункта 12 могут быть взаимосвязаны и их следует рассматривать в совокупности.

15. Чтобы оценить потенциальное влияние физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции на поведение лекарственного препарата, следует выполнить исследования на лекарственном препарате. Обстоятельства, при которых рекомендуются исследования на лекарственном препарате, приводятся в приложении № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утвержденному Решением Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 (далее соответственно – Руководство по нормативному документу) (например, дерево решений № 6 и 7). Эти же обстоятельства допускается применять в целях проектирования качества и разработки спецификаций биологических лекарственных препаратов, предусмотренных главой 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Комиссии от 3 ноября 2016 г.

№ 89 (далее – Правила исследований биологических лекарственных средств). Результаты исследований по изучению потенциального влияния свойств активной фармацевтической субстанции на функциональные характеристики лекарственного препарата, можно использовать (исходя из обстоятельств) для обоснования спецификации на активную фармацевтическую субстанцию в разделе 3.2.S.4.5 регистрационного досье.

16. Следует оценить совместимость активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами, перечисленными в разделе 3.2.P.1 регистрационного досье. В отношении лекарственных препаратов, содержащих более одной активной фармацевтической субстанции, следует также оценить их совместимость друг с другом.

Вспомогательные вещества

17. Следует рассмотреть выбранные вспомогательные вещества, их содержание (концентрацию) и характеристики, способные влиять на функциональные показатели (например, стабильность, биодоступность) или пригодность для технологического процесса лекарственного препарата с точки зрения соответствующей функции каждого вспомогательного вещества. Это применимо ко всем веществам, используемым в производстве лекарственного препарата, независимо от того, попадают ли они в лекарственный препарат (например, технологические добавки). Следует установить совместимость вспомогательных веществ с другими вспомогательными веществами в тех случаях, когда это важно (например, комбинирование двойной системы консервантов). Следует также подтвердить способность вспомогательных веществ (например, антиоксидантов, усилителей

проницаемости, дезинтеграторов, средств, контролирующих высвобождение) обеспечивать целевую функциональность и сохранять ее на протяжении всего планируемого срока годности (срока хранения) лекарственного препарата. При необходимости сведения о функциональных характеристиках вспомогательных веществ следует использовать для обоснования выбора вспомогательного вещества и показателей его качества, а также для обоснования спецификации на лекарственный препарат в разделе 3.2.P.5.6 регистрационного досье лекарственного препарата.

18. Следует привести ссылки на сведения, обосновывающие безопасность вспомогательных веществ в разделе 3.2.P.4.6 регистрационного досье (если применимо).

2. Лекарственный препарат

Разработка лекарственной формы

19. Следует предоставить резюме, описывающее разработку состава, в том числе отметить те показатели, которые критичны для качества лекарственного препарата, принимая во внимание его планируемое применение и путь введения (способ применения). Для выявления критических или взаимодействующих переменных, потенциально важных для обеспечения качества лекарственного препарата, следует использовать сведения, полученные во время планирования эксперимента.

20. В резюме следует описать процесс изменения состава, лекарственной формы и формы выпуска (дизайн лекарственного препарата), начиная с первоначальной версии и заканчивая окончательным составом, а также обосновать выбор компонентов

лекарственного препарата (например, свойства активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, системы упаковки (укупорки) и любое релевантное дозирующее устройство), процесс производства и, при необходимости, сведения полученные при разработке аналогичного лекарственного препарата.

21. Следует обосновать любые диапазоны содержания вспомогательных веществ, включенных в производственную рецептуру. Данное обоснование допускается основывать на опыте, полученном во время разработки или производства лекарственного препарата.

22. Следует представить резюме составов, использованных в клинических исследованиях безопасности и эффективности и в любых соответствующих исследованиях биодоступности или биоэквивалентности. Следует подробно описать любые изменения между составом и лекарственной формой лекарственного препарата для промышленного производства и, составом и лекарственной формой серий, использованных в опорных клинических исследованиях, а также составом и лекарственной формой первичных серий, произведенных для изучения стабильности, промышленными сериями и представить обоснования таких изменений.

23. Следует обобщить сведения из сравнительных исследований *in vitro* (например, тест сравнительной кинетики растворения) или сравнительных исследований *in vivo* (например, исследование биоэквивалентности), которые связывают состав и лекарственную форму серий лекарственных препаратов для клинических исследований с предлагаемым составом и лекарственной формой лекарственного препарата для промышленного производства, описанных в разделе 3.2.P.1 регистрационного досье, и представить перекрестные ссылки на исследования (с указанием номеров исследований).

Если предпринимались попытки установления корреляции *in vitro* – *in vivo*, в указанном разделе регистрационного досье следует представить результаты таких исследований и перекрестные ссылки на них (с указанием номеров исследований). Успешная корреляция может способствовать выбору соответствующих критериев приемлемости для теста «растворение» и может потенциально снижать необходимость в проведении дальнейших исследований биоэквивалентности после любых значимых изменений лекарственного препарата (например, состава, лекарственной формы, физических характеристик лекарственной формы и др.) или процесса его производства.

24. Следует отметить любые специфичные особенности дизайна лекарственного препарата (например, наличие линии разлома (риски) на таблетке, избыток массы или объема наполнения единицы дозирования лекарственного препарата, меры против фальсификации, если эти особенности дизайна влияют на лекарственный препарат) и представить обоснование их использования.

Производственные избытки

25. Не рекомендуется использовать производственные избытки активной фармацевтической субстанции для компенсации ее деградации во время процесса производства или в течение срока годности лекарственного препарата либо для продления его срока годности (срока хранения).

26. Любые избытки при производстве лекарственного препарата, попадают они в окончательный состав препарата или нет, следует обосновывать с позиций безопасности и эффективности лекарственного препарата. Следует представить сведения относительно:

количества производственных избытков;
причины избытка (например, создание избытка, чтобы компенсировать ожидаемые и документированные производственные потери);
обоснования количества избытка.

Избыток следует включить в количественный состав лекарственного препарата, указанный в производственной рецептуре серии (в раздел 3.2.P.3.2 регистрационного досье).

Физико-химические и биологические свойства

27. Следует отметить и рассмотреть физико-химические и биологические свойства, влияющие на безопасность, функциональные характеристики или пригодность для технологического процесса лекарственного препарата. Указанные свойства включают в себя связь показателей качества действующего вещества и лекарственной формы с их биологическим действием. Исследования могут включать, например, разработку испытания на респирабельную фракцию ингаляционного лекарственного препарата. В разделе 3.2.P.2.2.3 регистрационного досье допускается представить сведения, обосновывающие выбор между испытанием на растворение или распадаемость либо другими способами обеспечения высвобождения действующего вещества, а также разработку и пригодность выбранного испытания, с учетом требований приложения № 1 к Руководству по нормативному документу (дерево решений № 7 (часть 3) и дерево решений № 3 (часть 1)) и положений главы 6 Правил исследований биологических лекарственных средств. В обосновании разработки лекарственного препарата следует представить ссылки на любые относящиеся к

процессу разработки данные исследований стабильности, включенные в раздел 3.2.P.8.3 регистрационного досье.

3. Разработка производственного процесса

28. Следует обосновать выбор, систему контроля и любое усовершенствование производственного процесса, описанного в разделе 3.2.P.3.3 регистрационного досье (то есть предназначенного для промышленных серий). Следует рассматривать критичные показатели вместе с доступными вариантами производственного процесса, чтобы объяснить выбор этого процесса и подтвердить целесообразность компонентов. Следует описать пригодность оборудования, используемого для планируемых к производству лекарственных препаратов. Исследования по разработке технологического процесса должны служить основой для совершенствования процесса производства, валидации этого процесса, непрерывной верификации процесса производства (если применимо) и любых требований в части контроля процесса производства. При целесообразности, такие исследования должны включать в себя изучение микробиологических, а также физических и химических показателей. Сведения, полученные из исследований по разработке технологического процесса, можно использовать (при необходимости) для обоснования спецификации лекарственного препарата в разделе 3.2.P.5.6 регистрационного досье.

29. В программе разработки процесса производства или программе совершенствования процесса производства следует определить любые критические параметры технологического процесса, требующие мониторинга или контроля (например, конечная точка гранулирования), чтобы обеспечить желаемое качество лекарственного препарата.

30. В отношении лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными, следует выбрать подходящий метод стерилизации лекарственного препарата и материала первичной упаковки и обосновать такой выбор.

31. Следует описать и проанализировать существенные различия между производственными процессами, использованными для производства серий для опорных клинических исследований (безопасности, эффективности, биодоступности, биоэквивалентности) или первичных исследований стабильности, и технологическим процессом, описанным в 3.2.P.3.3 регистрационного досье. Анализ должен обобщать влияние различий на функциональные характеристики, возможность производства и качество. Информацию следует представлять таким образом, чтобы облегчить сравнение процессов производства и соответствующих данных анализов серий (3.2.P.5.4). Такая информация включает в себя например:

идентификацию (например, номер серии) и назначение произведенных серий (например, номер серии для исследования биоэквивалентности);

наименование производственной площадки;

размер серии;

любые существенные различия в оборудовании (например, разный дизайн, принцип работы, размер).

32. Чтобы обеспечить гибкость для будущего совершенствования технологического процесса, при описании разработки процесса производства следует описывать системы измерений, позволяющие вести мониторинг критических показателей или конечных точек процесса производства. Сбор данных мониторинга технологического процесса во время разработки процесса производства может позволить

получить полезную информацию для лучшего понимания процесса. Следует описать стратегии контроля процесса производства, дающие возможность корректировать процесс производства, чтобы обеспечить контроль всех критических показателей.

33. Допускается представить оценку способности процесса производства надежно производить лекарственный препарат с планируемым качеством (например, функционирование процесса производства в разных рабочих условиях, при разных масштабах или с разным оборудованием). Понимание робастности (устойчивости) процесса производства может быть полезно для оценки и снижения риска и обосновывать будущее совершенствование производства и технологического процесса, особенно в сочетании с использованием инструментов управления рисками, в соответствии с главой 2 части III Правил производственной практики.

4. Система упаковки (укупорки)

34. Следует описать выбор и основания выбора системы упаковки (укупорки) для промышленной серии лекарственного препарата (описанной в разделе 3.2.P.7 регистрационного досье). Следует рассмотреть планируемое назначение лекарственного препарата и пригодность системы упаковки (укупорки) для его хранения и транспортировки (перевозки), включая оценку упаковки для нефасованного лекарственного препарата (где применимо).

35. Следует обосновать выбор материалов первичной упаковки, в том числе описать исследования, выполненные для подтверждения целостности контейнера и укупорки. Следует рассмотреть возможное

взаимодействие между лекарственным препаратом и контейнером или его маркировкой.

36. При выборе первичной упаковки следует учитывать, например, выбор материалов упаковки, защиту от влаги и света, совместимость материалов конструкции с лекарственной формой (включая сорбцию контейнером и вымывание) и безопасность материалов конструкции. В соответствующих случаях следует обосновать выбор материалов вторичной упаковки.

37. Если используется дозирующее устройство (например, пипетка-капельница, шприц-ручка, ингалятор) следует продемонстрировать воспроизводимую и точную доставку дозы лекарственного препарата в условиях испытаний, которые насколько возможно максимально имитируют применение лекарственного препарата.

5. Микробиологические характеристики

38. Если применимо в разделе 3.2.P.2.5 регистрационного досье следует описать микробиологические показатели лекарственного препарата. Описание включает в себя, например:

обоснование проведения или непроведения испытаний на микробиологическую чистоту для нестерильных лекарственных препаратов (например, дерево решений № 2 приложения № 1 к Руководству по нормативному документу и положения главы 6 Правил исследований биологических лекарственных средств);

выбор и эффективность систем консервантов в лекарственных препаратах, содержащих антимикробный консервант, или

антимикробную эффективность лекарственных препаратов, которые сами по себе обладают противомикробным действием;

в отношении стерильных лекарственных препаратов – целостность системы упаковки (укупорки), поскольку она затрагивает предотвращение микробной контаминации.

39. Несмотря на то что химическое испытание на содержание консерванта как правило является показателем, который включается в спецификацию лекарственного препарата, во время разработки, следует подтвердить эффективность антимикробного консерванта. Используя испытание на эффективность антимикробного консерванта, следует подтвердить, что наименьшая установленная концентрация антимикробного консерванта эффективна в отношении контроля содержания микроорганизмов. Используемую концентрацию следует обосновать с позиций эффективности и безопасности для того, чтобы использовалась минимальная концентрация консерванта, обеспечивающая требуемый уровень эффективности на протяжении всего планируемого срока годности (срока хранения) лекарственного препарата. Если целесообразно во время разработки следует выполнить микробную провокационную пробу в условиях испытаний, которые на сколько это возможно максимально имитируют применение пациентом, и представить ее результаты в разделе 3.2.P.2.5 регистрационного досье.

6. Совместимость

40. Для обоснования необходимой и подтверждающей информации о лекарственном препарате следует изучить и включить в раздел 3.2.P.2.6 регистрационного досье сведения о совместимости лекарственного препарата с жидкостями для восстановления (например,

осаждение, стабильность). Эти сведения должны охватывать рекомендуемый срок годности (срок хранения) готового к применению лекарственного препарата при рекомендуемой температуре хранения и в вероятных крайних значениях концентрации. Также может потребоваться изучение смешивания или разведения лекарственных препаратов перед введением (например, добавление лекарственного препарата в инфузионные контейнеры большого объема).

IV. Подходы к фармацевтической разработке

41. Во всех случаях лекарственный препарат следует проектировать таким образом, чтобы удовлетворить потребности пациентов и обеспечить соответствие лекарственного препарата целевым функциональным характеристикам. Стратегии разработки лекарственного препарата варьируются у разных компаний и для разных препаратов. Подход к разработке и ее масштаб могут также варьировать и подлежат включению в материалы регистрационного досье. Заявитель может выбрать эмпирический подход или более систематизированный подход к разработке лекарственного препарата либо их комбинации. В приложении № 1 проиллюстрированы возможные различия между этими подходами. Более систематизированный подход к разработке (также определяемый как проектирование качества) может включать, например, использование предварительных знаний, результаты исследований с использованием дизайна экспериментов, использование управления рисками для качества и использование управления знаниями на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. Подобный систематический подход может способствовать получению желаемого

качества лекарственного препарата и помогает экспертам уполномоченного органа (экспертной организации) лучше понять стратегию фармацевтической разработки проведенной компанией. Понимание характеристик лекарственного препарата и процесса производства может углубляться по мере накопления сведений, полученных в течение жизненного цикла лекарственного препарата.

42. Более глубокое понимание свойств лекарственного препарата и процесса его производства могут создать основу для более гибких подходов к регулированию обращения таких лекарственных препаратов. Степень гибкости решений, принимаемых уполномоченными органами основывается на уровне релевантных научных знаний, представленных в регистрационном досье. Основой для научных и риск-ориентированных оценок регистрационного досье и экспертизы, выполняемой уполномоченным органом (экспертной организацией) являются сведения полученные и представленные уполномоченному органу (экспертной организации), а не сам объем этих собранных сведений. В каждом регистрационном досье следует представить соответствующие данные, подтверждающие, что эти знания основаны на достоверных научных принципах.

43. Фармацевтическая разработка включает в себя по меньшей мере следующие элементы:

формулировку целевого профиля качества лекарственного препарата (ЦПКП), поскольку он относится к качеству, безопасности и эффективности, исходя из таких факторов как например, путь введения, лекарственная форма, биодоступность, дозировка и стабильность;

выявление потенциальных критических показателей качества (КПК) лекарственного препарата, чтобы можно было изучить и

проконтролировать те характеристики лекарственного препарата, которые влияют на его качество;

определение критических показателей качества активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ и др., и выбор вида и количества вспомогательных веществ для получения лекарственного препарата желаемого качества;

выбор подходящего процесса производства;

формулировку стратегии контроля.

44. Углубленный, основанный на проектировании качества подход к разработке лекарственного препарата дополнительно включает следующие элементы:

а) систематическую оценку, понимание и совершенствование состава и процесса производства, в том числе:

выявление характеристик материалов и параметров технологического процесса, которые могут влиять на критические показатели качества лекарственного препарата (например, при помощи, предварительных знаний, экспериментальных работ и оценки риска);

определение функциональных зависимостей, связывающих характеристики материалов и параметры технологического процесса с критическими показателями качества лекарственного препарата;

б) использование углубленного понимания характеристик лекарственного препарата и процесса производства совместно с управлением рисками для качества, чтобы создать соответствующую стратегию контроля, которая может, например, включать предложение проектного поля (проектных полей) и (или) выпускающих испытаний в реальном времени.

45. Более систематический подход способствует непрерывному совершенствованию и инновациям на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата.

V. Элементы фармацевтической разработки

46. Описанные в настоящем разделе возможные подходы к получению более систематического, углубленного понимания характеристик разрабатываемого лекарственного препарата и процесса его производства, а также приведенные примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для создания новых требований к регулированию обращения лекарственных средств.

1. Целевой профиль качества лекарственного препарата

47. Целевой профиль качества лекарственного препарата является основой планирования разработки лекарственного препарата. Факторы целевого профиля качества лекарственного препарата могут включать в себя:

планируемое назначение лекарственного препарата в клинических условиях, путь введения (способ применения), лекарственную форму, системы доставки;

дозировку (дозировки);

систему упаковки (укупорки);

высвобождение или доставку активной части действующего вещества и показатели, влияющие на фармакокинетические характеристики (например, растворение, аэродинамические свойства), соответствующие разрабатываемой лекарственной форме лекарственного препарата;

соответствующие критерии качества лекарственного препарата (например, стерильность, чистота, стабильность, высвобождение действующего вещества) для планируемого к обращению на рынке лекарственного препарата.

2. Критические показатели качества

48. Критические показатели качества, как правило, связаны с активной фармацевтической субстанцией, вспомогательными веществами, промежуточными продуктами (внутрипроизводственными материалами) и лекарственным препаратом.

49. Критические показатели качества твердых лекарственных форм для приема внутрь – это показатели, которые влияют на чистоту, дозировку, высвобождение действующего вещества и стабильность. Критические показатели качества других систем доставки могут дополнительно включать в себя больше специфических характеристик лекарственных препаратов таких, как аэродинамические свойства ингаляционных лекарственных препаратов, стерильность парентеральных лекарственных препаратов и адгезионные свойства трансдермальных пластырей. В отношении фармацевтических субстанций, исходного сырья и промежуточных продуктов критические показатели качества могут дополнительно включать те свойства, которые влияют на критические показатели качества лекарственного препарата (например, распределение частиц по размеру (гранулометрический состав), насыпная плотность).

50. Потенциальные критические показатели качества лекарственного препарата, полученные из целевого профиля качества лекарственного препарата и (или) предварительных сведений,

используются в качестве ориентира для разработки лекарственного препарата и процесса его производства. Перечень потенциальных критических показателей качества может модифицироваться после выбора состава и процесса производства, а также по мере накопления информации о лекарственном препарате и понимания процесса его производства. Для приоритизации перечня потенциальных критических показателей качества с целью их последующей оценки можно использовать управление рисками для качества. Соответствующие критические показатели качества можно выявить при помощи итеративного процесса управления рисками для качества и экспериментальных исследований, которое оценивает, в какой степени их вариабельность может влиять на качество лекарственного препарата.

3. Оценка рисков: установление связи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества лекарственного препарата

51. Оценка рисков – это научный метод, используемый в области управления рисками для качества (в соответствии с частью III Правил производственной практики), который может помочь выявить, какие характеристики материалов и параметры технологического процесса потенциально влияют на критические показатели качества лекарственного препарата. Оценка рисков, как правило, проводится на раннем этапе процесса фармацевтической разработки и повторяется по мере увеличения объема сведения и получения большей информации о лекарственном препарате.

52. Инструменты оценки рисков можно использовать для выявления и ранжирования параметров (например, параметров процесса, оборудования, исходных материалов), имеющих потенциал

влияния на качество лекарственного препарата, на основании предварительных сведений и первоначальных экспериментальных данных. Иллюстративный пример приведен в приложении № 2. Первоначальный перечень потенциальных параметров может быть достаточно длинным, но подвергаться модификации и приоритизации с помощью дальнейших исследований (например, посредством комбинирования дизайна экспериментов, механистических моделей). Перечень может уточняться по результатам экспериментальных работ, чтобы определить значимость отдельных параметров и потенциальных взаимодействий. По мере выявления значимых параметров, их следует изучить более детально (например, посредством комбинирования дизайна экспериментов, математических моделей или исследований, ведущих к механистическому пониманию критических показателей качества), чтобы достичь более высокого уровня понимания процесса производства.

4. Проектное поле

53. Зависимость между входными факторами процесса производства (характеристиками материалов и параметрами процесса производства) и критическими показателями качества описывается в проектном поле (примеры в приложении № 2). Работа в пределах проектного поля не рассматривается в качестве изменения. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения и, как правило, влечет за собой процедуру внесения пострегистрационных изменений. Проектное поле предлагается заявителем и является объектом экспертизы со стороны уполномоченного органа (экспертной

организации) и последующего одобрения при регистрации или выполнении иных процедур, связанных с регистрацией.

54. Оценка рисков и эксперименты в ходе разработки процесса производства, описанные в подразделе 3 настоящего раздела, позволяют понять связь и влияние параметров процесса производства и показателей материалов на критические показатели качества лекарственного препарата, а также помочь выявить переменные и их диапазоны, в пределах которых может достигаться постоянство качества. Эти параметры технологического процесса и показатели материалов следует включать в проектное поле.

55. В регистрационном досье следует представить описание параметров технологического процесса и характеристик материалов, рассмотренных для проектного поля, и их влияние на качество лекарственного препарата. Следует представить обоснование их включения в проектное поле. В некоторых случаях также следует представить обоснование исключения некоторых параметров. Сведения, полученные в исследованиях, следует включать в материалы регистрационного досье. Следует указать параметры технологического процесса и характеристики материалов, которые не варьировали на протяжении разработки.

Описание проектного поля в регистрационном досье

56. Проектное поле следует описать с точки зрения диапазонов характеристик материалов и параметров технологического процесса или при помощи более сложных математических зависимостей. Проектное поле описывается как зависящая от времени функция (например, температурный цикл и цикл давления в цикле лиофилизации) или как

комбинация переменных, например, компонентов многомерной (многофакторной, многовариантной) модели. Допускается также включить факторы масштабирования, если проектное поле предназначено охватить несколько операционных масштабов. Анализ ретроспективных данных следует учитывать при установлении проектного поля. Независимо от того, как разрабатывается проектное поле, ожидается, что работа в пределах проектного поля будет приводить к получению лекарственного препарата, соответствующего заданному качеству.

57. Примеры разных потенциальных подходов к представлению проектного поля приведены в приложении № 2.

Проектное поле (проектные поля) единичной операции

58. Заявитель вправе решить установить независимые проектные поля для одной или более единичных операций либо единое проектное поле, охватывающее несколько операций. Хотя отдельное проектное поле для каждой единичной операции разработать нередко проще, проектное поле, охватывающее процесс целиком, может давать бóльшую операционную гибкость. Например, для лекарственного препарата, подвергающегося деградации в растворе перед лиофилизацией, проектное поле для контроля степени деградации (например, концентрация, время, температура) может быть выражено для каждой единичной операции или суммы всех единичных операций.

Зависимость проектного поля от масштаба производства и оборудования

59. При описании проектного поля заявителю следует учесть вид желаемой операционной гибкости. Проектное поле может быть

разработано при любом масштабе. Заявителю следует обосновать возможность применения проектного поля, разработанного для малого и опытно-промышленного масштаба к производственному процессу с предлагаемым масштабом производства, описать и проанализировать потенциальные риски операции масштабирования.

60. Если заявитель предлагает единое проектное поле, применимое к нескольким операционным масштабам, проектное поле необходимо описать с точки зрения релевантных не зависящих от масштаба параметров. Например, если установлено, что лекарственный препарат чувствителен к сдвигу во время операции смешивания, проектное поле может включать скорость сдвига, а не скорость перемешивания. В описание проектного поля можно включить безразмерные цифры и (или) модели для масштабирования.

Проектное поле и доказанные приемлемые диапазоны

61. Комбинация доказанных приемлемых диапазонов не образует проектного поля. Вместе с тем доказанные приемлемые диапазоны, основанные на одномерном экспериментировании, могут служить источником полезных сведений о процессе производства.

Проектное поле и граница отказа

62. Следует определить границу отказа для параметров технологического процесса или характеристик материалов, перейдя которую невозможно достичь соответствующих показателей качества. Вместе с тем определение границы отказа или демонстрация режимов отказа не являются обязательными компонентами установления проектного поля.

5. Стратегия контроля

63. Стратегия контроля формируется для обеспечения стабильного производства лекарственного препарат заданного качества. Средства контроля могут включать в себя параметры и показатели, относящиеся к материалам и компонентам лекарственного препарата, условия эксплуатации объекта и оборудования, виды внутрипроизводственного контроля, спецификации на готовые лекарственные препараты, а также связанные методы и частоту мониторинга и контроля. Элементы стратегии контроля, включенные в раздел 3.2.P.2 регистрационного досье, должны описывать и обосновывать, как внутрипроизводственные виды контроля и средства контроля исходного сырья и материалов (активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ), промежуточных продуктов (внутрипроизводственных материалов), системы упаковка (укупорка) и лекарственных препаратов влияют на качество выпускаемого лекарственного препарата. Эти виды контроля основываются на знании характеристик лекарственного препарата, его состава и процесса его производства и по меньшей мере включают в себя контроль критических параметров процесса производства и характеристик исходного сырья и материалов.

64. Всесторонний подход к фармацевтической разработке будет создавать понимание процесса производства и характеристик лекарственного препарата и выявлять источники variability. Источники variability, которые могут влиять на качество лекарственного препарата, следует определить, правильно интерпретировать и впоследствии контролировать. Понимание источников variability и их влияния на последующие процессы или обработку, внутрипроизводственные материалы и качество

лекарственного препарата может открыть возможность для переноса видов контроля на предыдущие стадии и минимизации необходимости в испытаниях при выпуске лекарственного препарата. Понимание источников вариабельности и их влияния на лекарственный препарат и процесс его производства вместе с управлением рисками для качества (в соответствии с частью III Правил производственной практики) будет обосновывать контроль процесса производства таким образом, что вариабельность (например, сырья) может быть компенсирована адаптацией режима для получения лекарственного препарата с постоянным качеством.

65. Такое понимание процесса производства может дать возможность для альтернативной производственной парадигмы, когда вариабельность исходного сырья и материалов может быть ограничена менее жестко. Вместо этого может появиться возможность спланировать адаптивную стадию процесса производства (стадию, реагирующую на исходные материалы) с соответствующим контролем процесса производства, чтобы обеспечить постоянное качество лекарственного препарата.

66. Углубленное понимание функциональных характеристик лекарственного препарата может обосновывать использование альтернативных подходов для определения того, что исходное сырье и материалы соответствует своим показателям качества. Использование подобных альтернатив может обосновывать испытания в реальном времени. Например, тест «Распадаемость» может служить косвенным подтверждением растворения в отношении быстрораспадающихся твердых лекарственных форм с хорошо растворимыми активными фармацевтическими субстанциями. Внутрипроизводственное испытание на однородность дозированных единиц (например,

использование однородности массы вместе с анализом в ближнем инфракрасном диапазоне спектра (БИК)) может дать возможность для проведения испытаний в реальном времени и позволить добиться повышенного уровня обеспечения качества по сравнению с традиционным испытанием при выпуске лекарственного препарата с использованием фармакопейных подходов. Испытания в реальном времени могут заменить испытания конечного продукта, но не заменяют стадии проверки и контроля качества, предусмотренные Правилами производственной практики в отношении выпуска серии.

67. Стратегия контроля может включать в себя, но не ограничиваться, следующее:

контроль характеристик исходных материалов (например, активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, материалов первичной упаковки), основанный на понимании их влияния на процесс производства или качество лекарственного препарата;

спецификацию (спецификации) лекарственного препарата;

контроль единичных операций, влияющих на последующую обработку или качество лекарственного препарата (например, влияние сушки на деградацию, распределения частиц по размеру гранулята на растворение);

внутрипроизводственные испытания или испытания в реальном времени вместо испытаний конечного продукта (например, измерение и контроль критических показателей качества во время обработки);

программу мониторинга (например, регулярный полный анализ лекарственного препарата) в целях верификации предсказательных многофакторных моделей.

68. Стратегия контроля может включать разные элементы. Например, один элемент стратегии контроля может основываться на испытаниях конечного продукта, тогда как другой может зависеть от испытания в реальном времени. В регистрационном досье необходимо описать основание использования таких альтернативных подходов.

69. Применение положений настоящего руководства следует использовать для обоснования альтернативных подходов к установлению показателей и критериев приемлемости спецификаций, как описано в приложении № 1 к Руководству по нормативному документу и главе 6 Правил исследований биологических лекарственных средств.

6. Управление жизненным циклом и непрерывное совершенствование

70. На протяжении жизненного цикла лекарственного препарата компании имеют возможности оценить инновационные подходы к улучшению качества лекарственного препарата в соответствии с частью III Правил производственной практики.

71. Мониторинг процесса производства может проводиться для обеспечения того, чтобы он работал в ожидаемом режиме для получения показателей качества лекарственного препарата, запланированных в проектном поле. Такой мониторинг может включать анализ тенденций процесса производства по мере накопления дополнительного опыта во время рутинного производства. В случае определенных проектных полей с использованием математических моделей периодическое поддержание может оказаться полезным для обеспечения работы модели. Поддержание модели – пример активности, которой компания может управлять в рамках собственной

внутренней системы качества при условии неизменности проектного поля.

72. После получения дополнительных знаний о процессе производства может появиться необходимость расширить, сократить или переформулировать проектное поле. Изменение проектного поля следует проводить в соответствии с требованиями актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

VI. Представление фармацевтической разработки и связанных сведений в регистрационном досье в формате общего технического документа (ОТД)

73. Сведения о фармацевтической разработке включаются в раздел 3.2.P.2 регистрационного досье. Другие сведения, получаемые из исследований по фармацевтической разработке, допускается распределить по регистрационному досье несколькими способами. Вместе с тем заявителю следует четко указать, где располагаются разные сведения. Помимо того, что включено в регистрационное досье, определенные аспекты (например, управление жизненным циклом лекарственного препарата, непрерывное совершенствование) настоящего руководства рассматриваются в рамках фармацевтической системы качества заявителя в соответствии с частью III Правил производственной практики.

1. Управление рисками для качества и разработка лекарственного препарата и процесса его производства

74. Управление рисками для качества следует использовать на разных стадиях разработки лекарственного препарата и процесса производства. Оценки, использованные для ориентирования и

обоснования решений по разработке, можно включить в соответствующие разделы 3.1.P.2 регистрационного досье. Например, анализы рисков и функциональные зависимости, увязывающие показатели материалов и параметры процесса производства с критическими показателями качества лекарственного препарата, можно включить в разделы 3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2 и 3.2.P.2.3 регистрационного досье. Анализы рисков, увязывающие дизайн процесса производства с качеством лекарственного препарата, можно включить в раздел 3.2.P.2.3 регистрационного досье.

2. Проектное поле

75. В качестве элемента предлагаемого процесса производства проектное поле (проектные поля) можно описать в разделе 3.2.P.3.3 регистрационного досье, включающем описание производственного процесса и его контроля. Если оправданно, дополнительные сведения можно представить в разделе 3.2.P.3.4 регистрационного досье, в котором рассматриваются средства контроля критических стадий и промежуточной продукции. Разделы 3.2.P.2.1, 3.2.P.2.2 и 3.2.P.2.3 регистрационного досье) подходят для обобщения и описания исследований по разработке лекарственного препарата и производственного процесса, служащих основой для проектного поля (полей). Зависимость проектного поля (полей) от общей стратегии контроля следует описать в разделе 3.2.P.5.6 регистрационного досье, включающем обоснования спецификаций на лекарственный препарат.

3. Стратегия контроля

76. Общую стратегию контроля лекарственного препарата целесообразно резюмировать в разделе 3.2.P.5.6 регистрационного досье, в который включено обоснование спецификаций на лекарственный препарат. Вместе с тем подробные сведения о контроле исходного сырья и материалов и средствах контроля процесса производства следует представлять в соответствующих разделах регистрационного досье (например, в разделе для активной фармацевтической субстанции (3.2.S), контроля вспомогательных веществ (3.2.P.4), описания процесса производства и видов контроля процесса производства (3.2.P.3.3), контроля критических стадий и промежуточных продуктов (3.2.P.3.4)).

4. Сведения, относящиеся к активной фармацевтической субстанции

77. Если критические показатели качества активной фармацевтической субстанции обладают потенциалом влиять на критические показатели качества или процесс производства лекарственного препарата, в разделе регистрационного досье по фармацевтической разработке (например, раздел 3.2.P.2.1) целесообразно представить анализ характеристик качества активной фармацевтической субстанции.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по фармацевтической
разработке лекарственных средств

ХАРАКТЕРИСТИКА различий минимальных и углубленных подходов к фармацевтической разработке

Представленная ниже таблица составлена с целью проиллюстрировать некоторые потенциальные различия между минимальным подходом и углубленным, основанным на проектировании качества в отношении разных аспектов фармацевтической разработки и управления жизненным циклом лекарственного препарата. Сравнения показаны исключительно с тем, чтобы улучшить понимание спектра потенциальных подходов к фармацевтической разработке, поэтому их не следует рассматривать в качестве исчерпывающих. Таблица не предназначена для того, чтобы целенаправленно сформулировать единственно возможный подход, который может выбрать производитель лекарственного препарата. При углубленном подходе необязательно следует устанавливать проектное поле или использовать испытания при выпуске в реальном времени. Текущие практики в фармацевтической отрасли варьируют и обычно находятся между двумя подходами, представленными в таблице.

Аспект	Минимальные подходы	Углубленные подходы, основанные на проектировании качества
Фармацевтическая разработка в целом	преимущественно эмпирическая; исследования по разработке часто проводятся по одной	систематический подход, соотносящий механистическое понимание показателей исходного сырья и материалов и

	переменной за раз	параметров процесса производства с критическими показателями качества лекарственного препарата; многофакторные эксперименты для понимания назначения лекарственного препарата и процесса производства; установление проектного поля; использование инструментов процессно-аналитической технологии
Процесс производства	фиксированный; Валидация преимущественно основана на первоначальных полномасштабных сериях Нацеленность на оптимизацию и воспроизводимость	корректируемый в пределах проектного поля; подход к валидации на основании жизненного цикла и, в идеале, непрерывная верификация процесса производства; нацеленность на стратегию контроля и устойчивость; использование статистических методов контроля процесса
Контроль процесса производства	внутрипроизводственные испытания преимущественно для решений «пропустить (не пропустить)» (годен (не годен)); анализ вне производственной линии	использование инструментов процессно-аналитической технологии с соответствующими прямым и обратным видами контроля; операции процесса производства отслеживаются и строятся тенденции для поддержки непрерывных усилий по совершенствованию после регистрации
Спецификации на лекарственный препарат	основные способы контроля; основаны на данных о сериях, доступных на момент регистрации	часть общей стратегии контроля качества; основаны на желаемых функциональных характеристиках лекарственного препарата с релевантными обосновывающими данными
Стратегия контроля	качество лекарственного препарата контролируется преимущественно при помощи испытаний промежуточных продуктов (внутрипроизводственных материалов) и конечного продукта.	качество лекарственного препарата обеспечивается основанной на риске стратегией контроля за хорошо понимаемыми характеристиками лекарственного препарата и процессом производства. Средства контроля качества сдвигаются на ранние стадии с возможностью испытаний при

		выпуске в реальном времени или сокращенных испытаний конечного продукта
Управление жизненным циклом	реактивное (т.е. решение проблем и корректирующие действия)	превентивные действия; содействие непрерывному совершенствованию

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по фармацевтической
разработке лекарственных средств

ПРИМЕРЫ **применения инструментов** **фармацевтической разработки**

I. Инструмент оценки рисков

Междисциплинарная команда экспертов может совместно разработать диаграмму Исикавы (рыбий скелет) (рисунок 1) для выявления потенциальных переменных, способных влиять на желаемую характеристику качества. После этого команда может ранжировать переменные на основании вероятности, тяжести и выявляемости с использованием анализа режимов и последствий отказов (FMEA) или аналогичных инструментов, основываясь на предварительных знаниях и первоначальных экспериментальных данных. Затем можно использовать дизайн экспериментов или иные экспериментальные подходы, чтобы оценить влияние переменных с высоким рангом, достичь лучшего понимания технологического процесса и разработать надлежащую стратегию контроля.

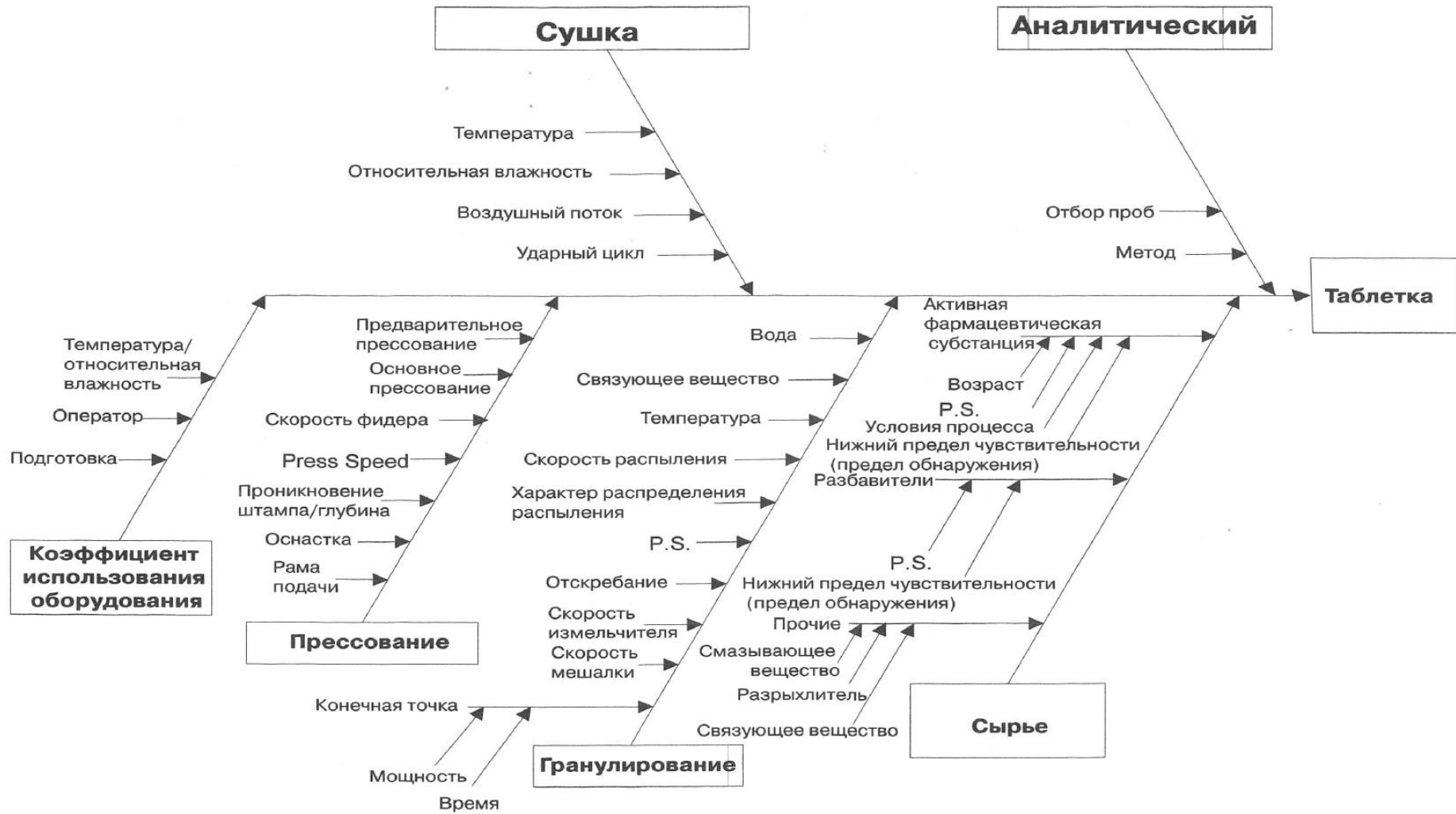


Рисунок 1. Диаграмма Исикавы

II. Отражение взаимодействий

Рисунок 2 иллюстрирует наличие или отсутствие влияния взаимодействий между тремя параметрами технологического процесса на содержание продукта деградации Y . Рисунок показывает серию двумерных графиков, отражающих влияние взаимодействий между тремя параметрами технологического процесса (исходным содержанием влаги, температурой, средним размером частиц) сушки гранулята (промежуточный продукт лекарственного препарата) на продукт деградации Y . Относительные наклоны линий или кривых на графике указывают на наличие взаимодействия. В данном примере взаимодействуют исходное содержание влаги и температура, а исходное содержание влаги и средний размер частиц – нет, равно как и температура и средний размер частиц.

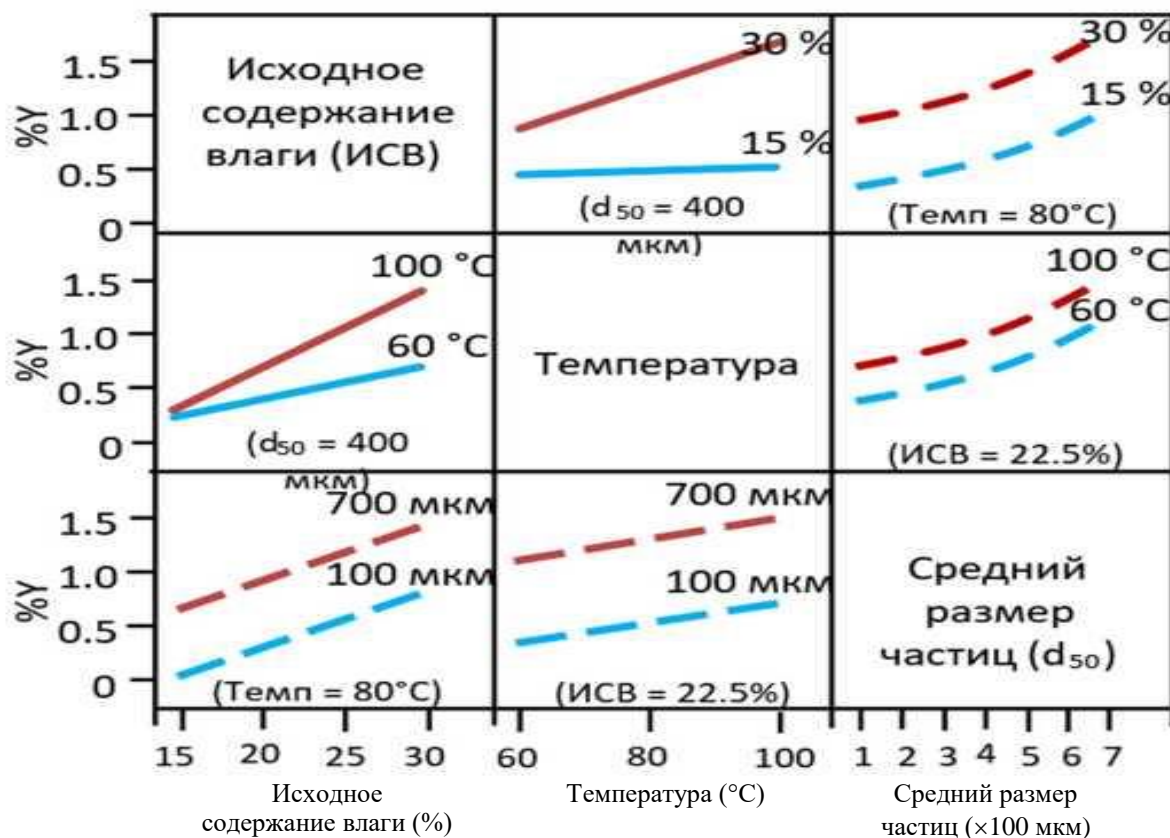


Рисунок 2. Графики влияния изменения технологических параметров на содержание примеси в составе лекарственного препарата

III. Представление проектного поля

Пример 1. Графики степени высвобождения действующего вещества изображены в виде диаграммы поверхности (рисунок 3) и контурной диаграммы (рисунок 4). Параметры 1 и 2 являются факторами операции гранулирования, которые влияют на степень высвобождения действующего вещества из таблетки (например, характеристика вспомогательного вещества, содержание воды, размер гранул).

Приведено два примера потенциальных проектных полей. Проектное поле на рисунке 5 задано нелинейной комбинацией диапазонов параметров, оказывающей влияние на степень высвобождения действующего вещества. В этом примере проектное поле выражается с помощью уравнения поверхности степени высвобождения, решаемого в параметрах приемлемого уровня высвобождения (то есть 80 %). Приемлемый диапазон одного параметра зависит от значения другого, например:

если значение параметра 1 равно 46, то диапазон параметра 2 задается между 0 и 1,5;

если значение параметра 2 равно 0,8, то диапазон параметра 1 задается между 43 и 54.

Подход, описанный на рисунке 5, позволяет добиться максимального рабочего диапазона для достижения желаемой степени высвобождения. На рисунке 6 проектное поле задается меньшим диапазоном, основанным на линейной комбинации параметров:

диапазон параметра 1 задан между 44 и 53;

диапазон параметра 2 задан между 0 и 1,1.

Поскольку подход, представленный на рисунке 6, является более ограничивающим, заявитель вправе выбрать его вследствие простоты операции.

В этом примере рассматриваются только два параметра, поэтому их несложно представить графически. При наличии нескольких параметров проектное поле можно представить для двух параметров – способом, аналогичным представленным выше примерам, – при других значениях (например, высоких, средних, низких) в пределах диапазона третьего параметра, четвертого параметра и др. Альтернативно проектное поле можно выразить математически с помощью уравнений, описывающих зависимости между параметрами для успешной операции.

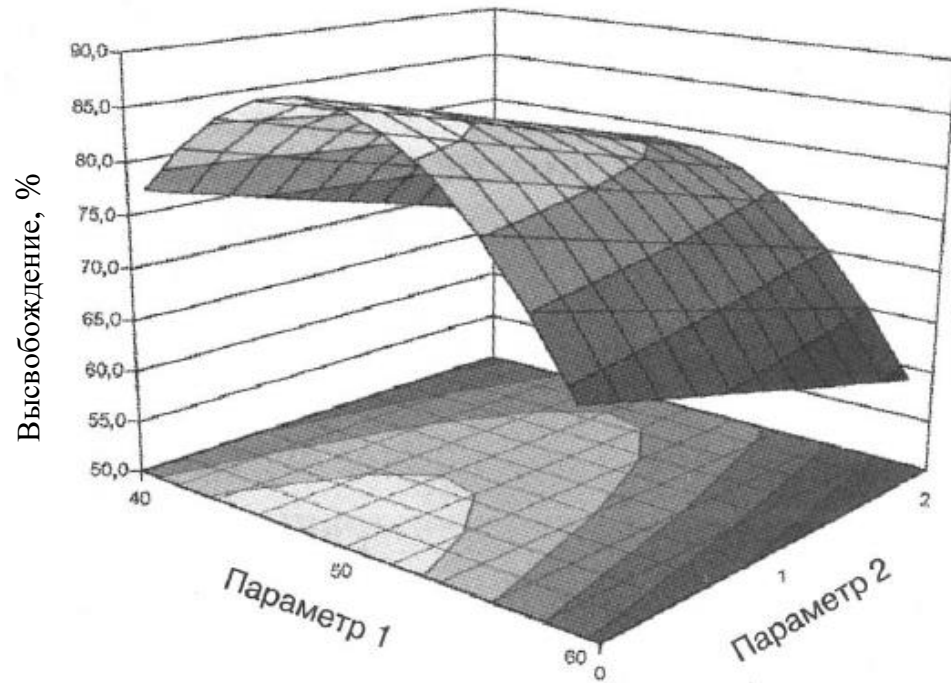


Рисунок 3. Диаграмма поверхности степени высвобождения действующего вещества как функция двух параметров операции гранулирования. Приемлемое высвобождение – более 80 %

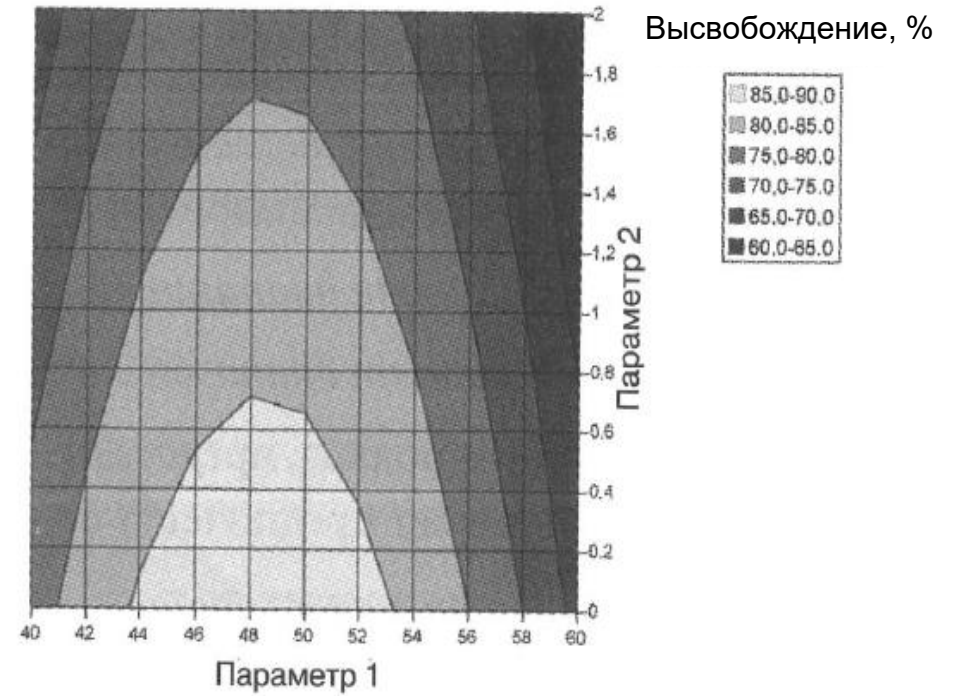


Рисунок 4. Контурная диаграмма высвобождения из примера 1

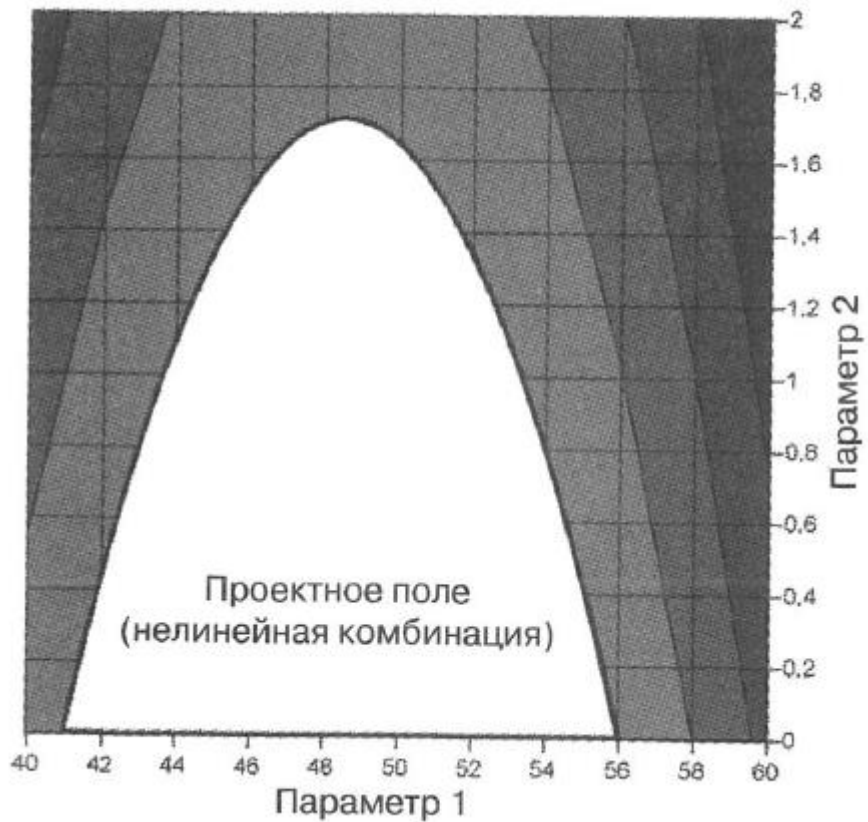


Рисунок 5. Проектное поле для параметров гранулирования, заданное нелинейной комбинацией их диапазонов, обеспечивающей приемлемую степень высвобождения (т. е. >80 %).

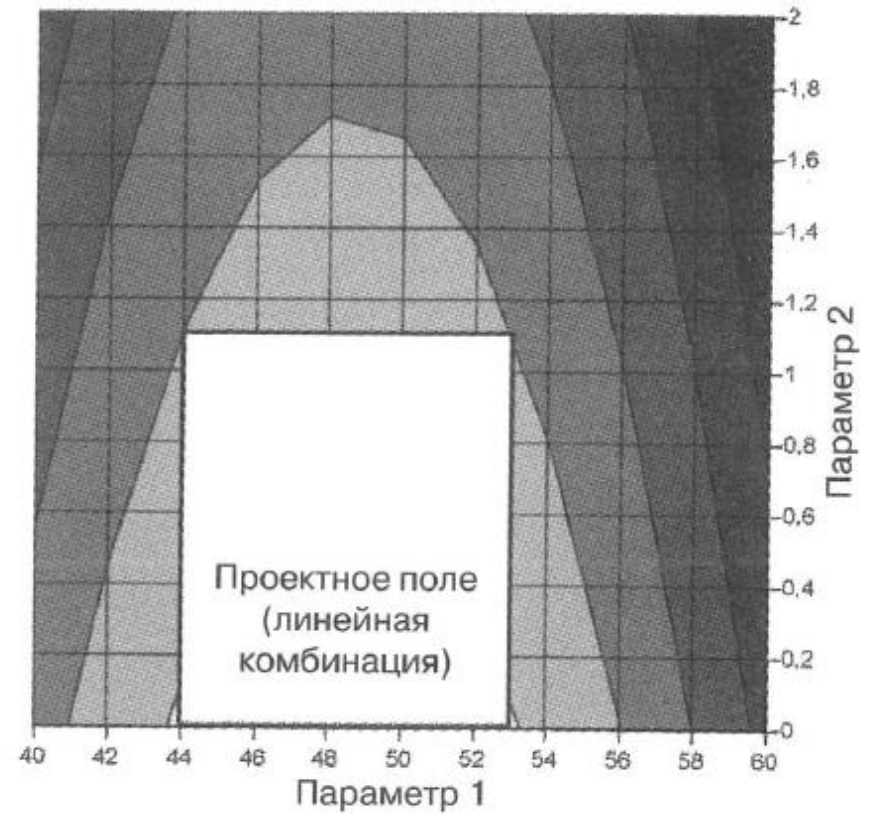


Рисунок 6. Проектное поле для параметров гранулирования, заданное линейной комбинацией их диапазонов, обеспечивающих приемлемую степень высвобождения (т. е. >80 %).

Пример 2. Проектное поле определено на общем участке успешных операционных диапазонов для нескольких критических показателей качества. Связи двух критических показателей качества, а именно истираемости таблеток и степени высвобождения действующего вещества, с двумя параметрами процесса гранулирования показаны на рисунках 7 и 8. Параметры 1 и 2 – факторы операции гранулирования, влияющие на степень высвобождения действующего вещества из таблетки (например, характеристика вспомогательного вещества, содержание воды, размер гранул). Рисунок 9 показывает наложение этих участков и максимальные диапазоны предлагаемого проектного поля. В качестве проектного поля заявитель может выбрать всю область или некоторую ее часть.

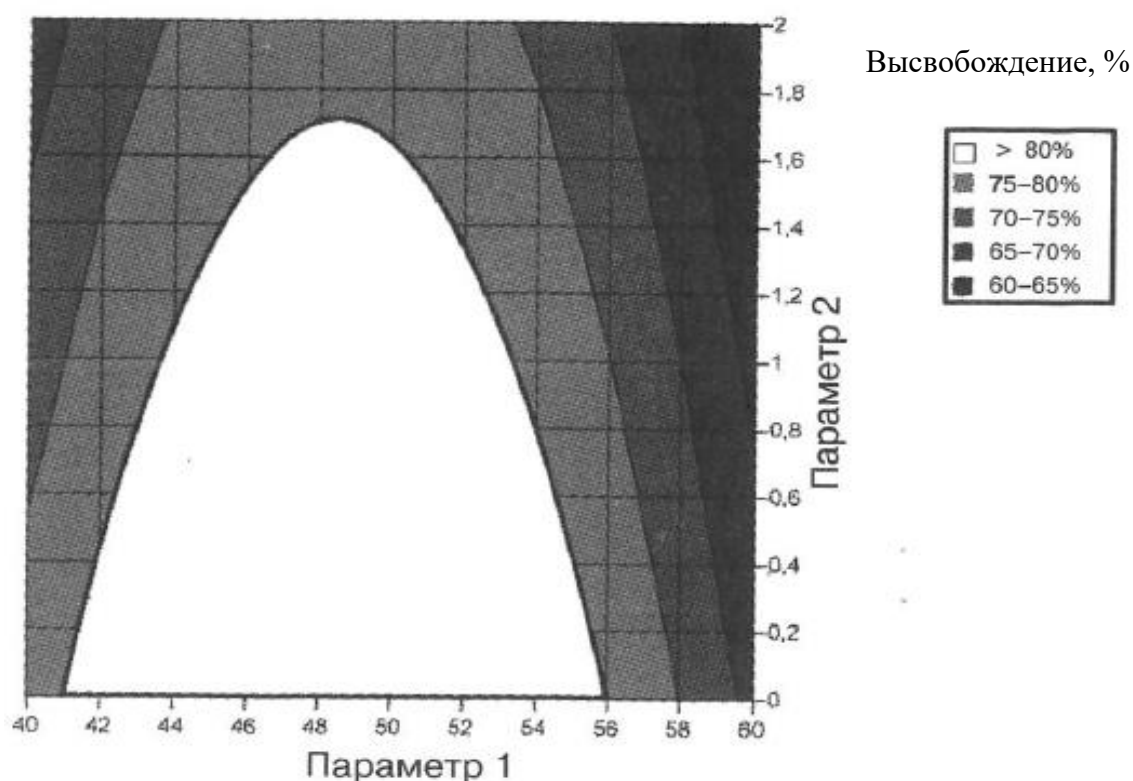


Рисунок 7. Контурная диаграмма высвобождения как функция параметров 1 и 2

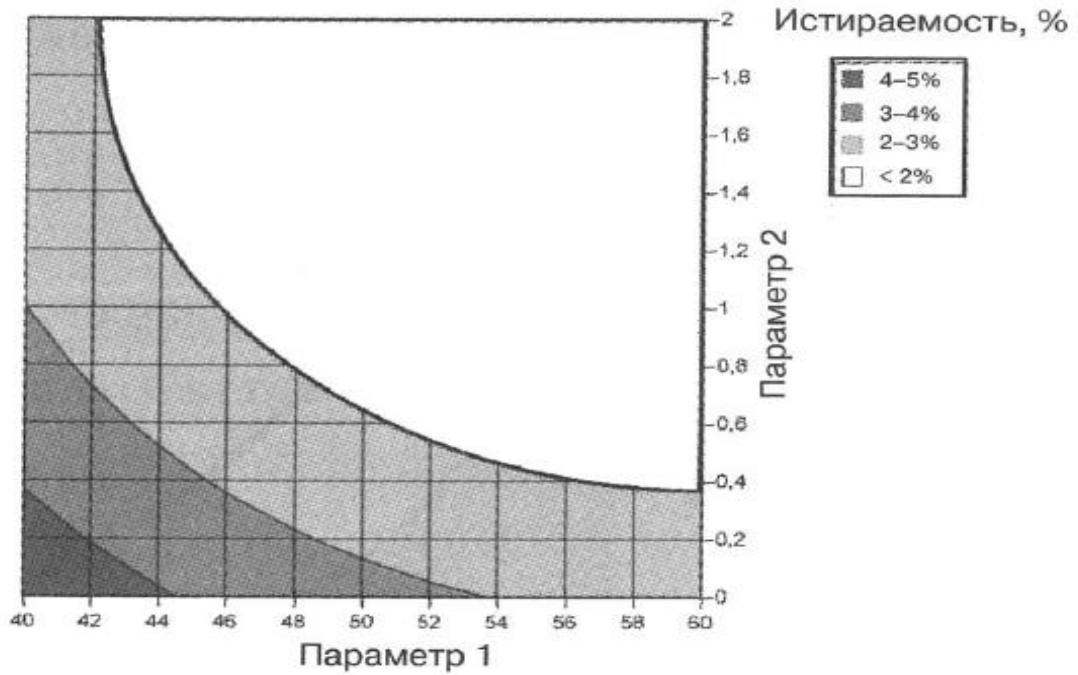


Рисунок 8. Контурная диаграмма истираемости как функция параметров 1 и 2

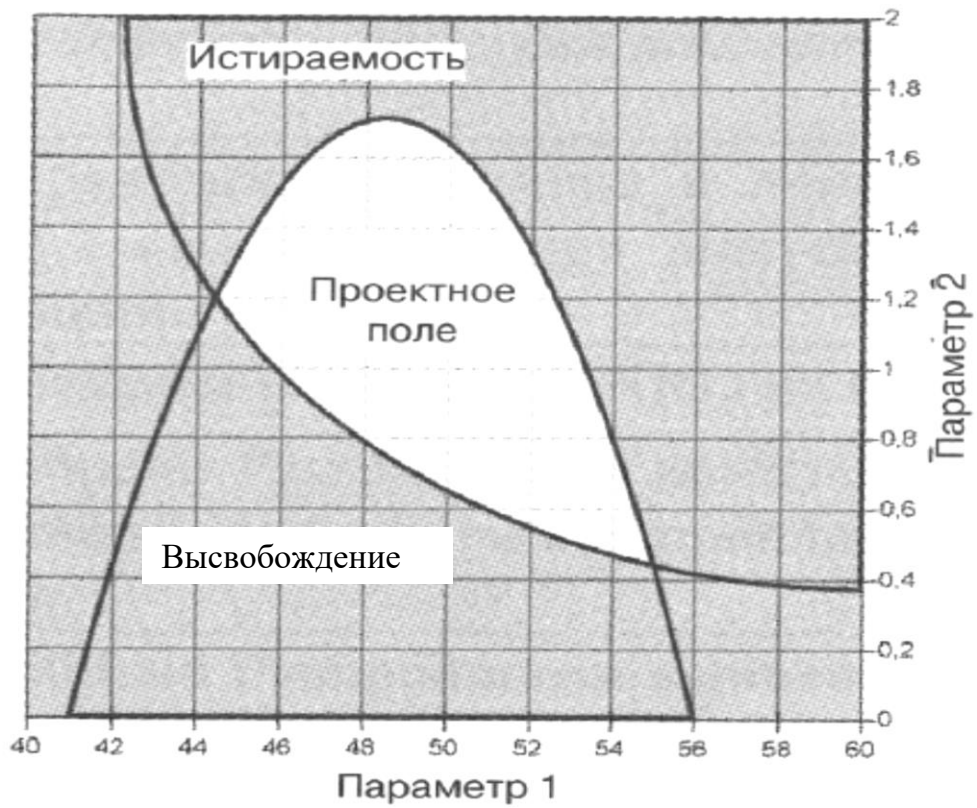


Рисунок 9. Предлагаемое проектное поле (представляет собой область наложения диапазонов истираемости и высвобождения)

Пример 3. Проектное поле для операции сушки, которая зависит от динамики температуры и (или) давления во времени. Конечная точка для содержания влаги – 1 – 2 %. Работа выше верхнего предела проектного поля может привести к чрезмерному образованию примесей, а работа ниже нижнего предела проектного поля может привести к избыточному истиранию частиц.

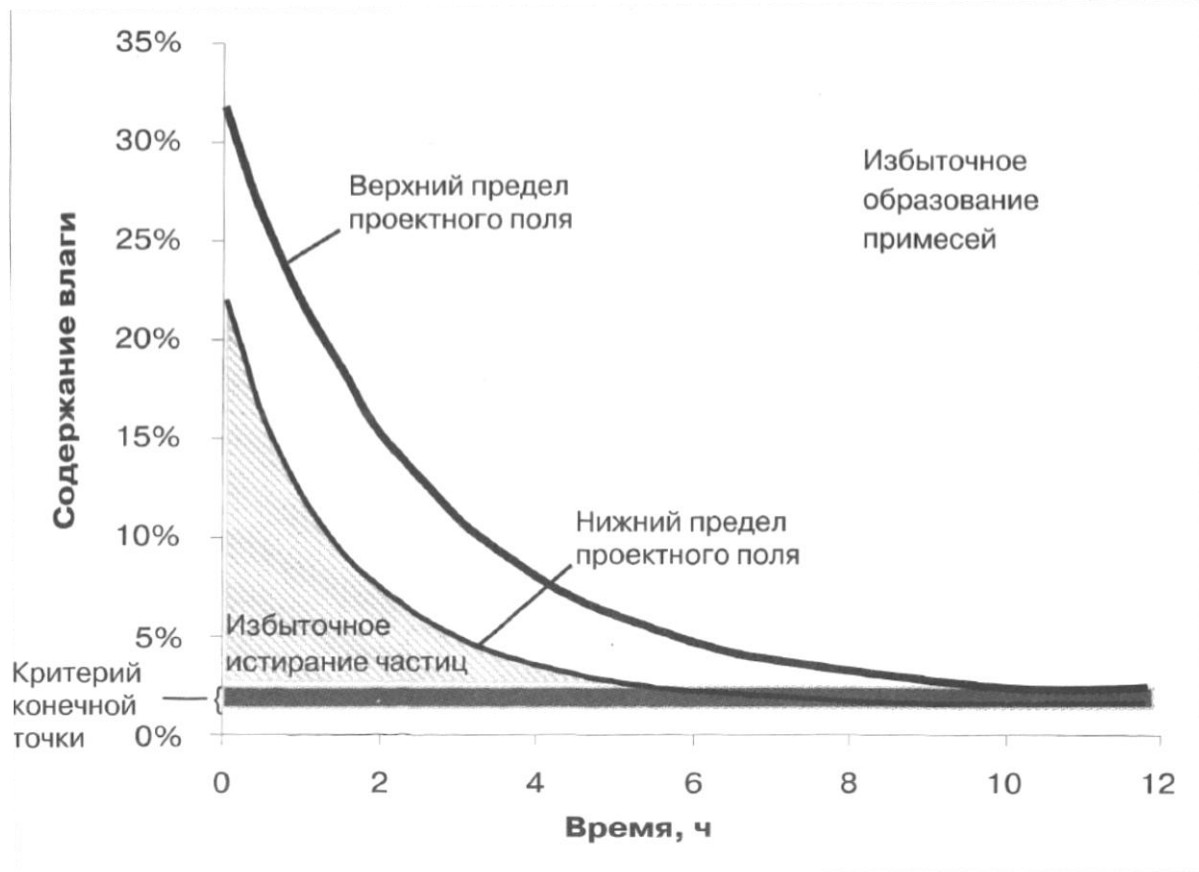


Рисунок 10. Проектное поле влияния изменений температуры и (или) давления с течением времени на содержание остаточной влаги