

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 №

**РУКОВОДСТВО**  
**по составлению нормативного документа**  
**по качеству лекарственного препарата**

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано на основе приложения № 3 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее соответственно – Правила, Комиссия).

2. Настоящее Руководство устанавливает единый порядок составления нормативного документа по качеству лекарственного препарата, единые требования к его оформлению, изложению и структуре.

3. Нормативный документ по качеству лекарственного препарата (далее – нормативный документ по качеству) – документ, который устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата (содержащий спецификацию и описание методик испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости для указанных показателей качества и т. п.) на основании проведенной экспертизы лекарственного препарата, утверждается уполномоченным органом при регистрации на территории Евразийского экономического союза (далее – Союз) и предназначен для контроля качества

лекарственного препарата в пострегистрационный период на территории Союза.

4. Правила закрепляют, что нормативный документ по качеству составляется исключительно в отношении лекарственного препарата, а не активной фармацевтической субстанции (действующего вещества), (далее — АФС). В отношении АФС составление нормативного документа по качеству не требуется.

5. Нормативный документ по качеству составляется посредством компиляции сведений по контролю качества лекарственного препарата, включенных разделы 3.2.P.1, 3.2.P.5.1, 3.2.P.5.2, 3.2.P.7, 3.2.P.8.1. модуля 3 «Качество» регистрационного досье (приложение № 4 к Правилам) (далее – модуль 3), используемых контрольными лабораториями государств-членов Союза для осуществления контроля качества лекарственных препаратов и не имеющими доступа к модулю 3.

Сведения, содержащиеся в модуле 3, имеют первостепенное значение. Сведения, содержащиеся в нормативном документе по качеству, не могут противоречить сведениям, содержащимся в модуле 3.

6. Приложение № 3 к Правилам исчерпывающим образом определяет содержание нормативного документа по качеству.

7. Приложение № 2 к настоящему Руководству содержит общие требования к составлению спецификаций на лекарственные препараты и АФС, указанные в сфере применения этого приложения.

8. В настоящем Руководстве рассматриваются следующие лекарственные формы:

твердые лекарственные формы для приема внутрь;

жидкие лекарственные формы для приема внутрь;

парентеральные лекарственные формы (большого и малого объемов).

Представленные лекарственные формы служат моделями, которые могут быть применимы к другим, не рассмотренным лекарственным формам.

9. Общие требования к составлению спецификаций на лекарственные препараты и АФС биологического происхождения рассматриваются в главе 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

10. Общие требования к составлению спецификаций растительных лекарственных препаратов рассматриваются в руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости в спецификациях на препараты из лекарственного растительного сырья, утверждаемом Комиссией.

11. Частные требования к составлению спецификаций на отдельные виды лекарственных препаратов и АФС, входящих в их состав, не перечисленные выше, в зависимости от их лекарственной формы или природы действующего вещества, приведены в соответствующих документах, входящих в право Союза.

12. В отношении лекарственных препаратов, указанных в пунктах 8 – 10, а также радиофармацевтических препаратов настоящее Руководство содержит исключительно требования к оформлению нормативного документа по качеству.

## II. Структура нормативного документа по качеству

13. Структура нормативного документа по качеству должна соответствовать приложению № 3 к Правилам и содержать восемь разделов, приводимых в следующем порядке:

- 1) титульный лист;
- 2) состав лекарственного препарата;
- 3) спецификация;
- 4) описание методик испытаний;
- 5) описание упаковки;
- 6) маркировка;
- 7) условия хранения;
- 8) срок хранения.

14. Показатели качества и регламентируемые нормы приводятся согласно спецификации производителя на конец срока хранения. При наличии одного и того же показателя качества в спецификациях на выпуск и на конец срока хранения регламентируемые нормы для такого показателя приводятся в нормативном документе по качеству согласно спецификации производителя на конец срока хранения.

#### 1. Титульный лист

15. На титульном листе нормативного документа по качеству необходимо указать:

все наименования лекарственного препарата, которые согласованы уполномоченным органом и включены в регистрационное удостоверение. Также необходимо указать лекарственную форму в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172;

дозировку в соответствии с принципами, изложенными в Требованиях к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 (далее – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата);

наименование и страну держателя регистрационного удостоверения.

16. Необходимо предусмотреть специальное поле для указания номера нормативного документа по качеству и гриф согласования. Требования к указанию номера нормативного документа по качеству приводятся в приложении № 3 к Правилам. В нормативном документе по качеству не допускается перечислять участников производства лекарственного препарата.

17. Состав лекарственного препарата необходимо привести в соответствии с разделом 3.2.Р.1 «Описание и состав лекарственного препарата» модуля 3 (без указания функционального назначения вспомогательных веществ) в отдельном разделе нормативного документа в виде указания качественного и количественного состава активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ со ссылками на Фармакопею Союза или фармакопеи государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

18. Общие положения о порядке изложения раздела 3.2.Р.1 «Описание и состав лекарственного препарата» приведены в приложении № 1 к Правилам.

19. Форма титульного листа приведена в приложении № 1 к настоящему Руководству.

## 2. Спецификация

20. Спецификация должна представлять собой полную копию документа, содержащегося в разделе 3.2.P.5.1 «Спецификации» модуля 3. Спецификация должна быть представлена в виде таблицы из 3 граф:

перечень всех показателей качества;

нормы (допустимые пределы);

ссылки на методы испытаний.

21. Показатели качества следует устанавливать в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Союза или фармакопеи государств-членов на лекарственные формы с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от природы активной фармацевтической субстанции и в соответствии с настоящим Руководством.

22. Наименование показателей качества в спецификации указывается в соответствии с Фармакопеей Союза, а при отсутствии в ней с фармакопеями государств-членов.

## 3 Описание методик испытаний

23. Подробное описание выполнения методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества спецификации со ссылками на Фармакопею Союза или фармакопеи государств-членов необходимо привести в соответствии с разделом 3.2.P.5.2 модуля 3.

## 4. Описание упаковки лекарственного препарата

24. В разделе 5 нормативного документа по качеству «Описание упаковки» необходимо описать:

первичную упаковку (ампулы, флаконы, банки, пакеты и т. п.);  
количество единиц продукции в первичной упаковке (например, количество таблеток в контурной ячейковой или безъячейковой упаковке);

промежуточную, вторичную (потребительскую) упаковку и количество первичных упаковок в ней (например, количество контурных ячейковых упаковок во вторичной упаковке);

наличие поглотителя влаги, листка-вкладыша (инструкции по медицинскому применению), комплектность (игла, капельница, зажим и др.) и другие сведения в соответствии с разделом 3.2.P.1 «Описание и состав лекарственного препарата» модуля 3. Кроме того, подробное описание требований к описанию характеру и содержимому упаковки приводится в разделе 6.5 «Характер и содержание первичной упаковки» Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата. Характеристику упаковки приводить не требуется, однако если такие сведения были сочтены в качестве обязательных, они не должны противоречить информации, приведенной в разделе 3.2.P.7 «Система упаковки (укупорки)» модуля 3.

## 5. Описание маркировки

25. В разделе 6 нормативного документа «Маркировка» необходимо представить ссылку на раздел 1.3.2 «Макеты» модуля 1 регистрационного досье.

## 6. Условия хранения

26. Условия хранения, включаемые в данный раздел, не должны противоречить сведениям, приведенным в разделе 3.2.P.8

«Стабильность» модуля 3. Общие требования к изложению условий хранения приведены в разделе 6.3 «Срок годности (срок хранения)» Требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата.

27. Условия хранения, включаемые в раздел 7 нормативного документа по качеству «Условия хранения» не должны противоречить сведениям, приведенным в разделе 3.2.Р.8. модуля 3.

28. Общие требования к изложению условий хранения приведены в приложении № 6 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 (далее – Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата).

29. Сроки годности (хранения), включаемые в раздел 8 «Срок годности (хранения)» нормативного документа по качеству, не должны противоречить сведениям, приведенным в разделе 3.2.Р.8. модуля 3. Общие требования к изложению сроков хранения, приведены в разделе 6.3. Требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

30. Изложение текста нормативного документа по качеству должно быть кратким, без повторений, исключая возможность различного толкования. Сокращение слов в тексте, надписях под рисунками, схемами и другими иллюстрациями не допускается, исключение составляют сокращения, содержащиеся в спецификации, установленные Фармакопеей Союза, фармакопеями государств-членов Союза.

31. В тексте следует излагать: требования к качеству лекарственного препарата – в повелительной форме, а методики испытаний – в третьем лице множественного числа.

32. Если методика испытания, требования, нормы и отклонения показателей качества, приведенные в нормативном документе по качеству, установлены Фармакопеей Союза, фармакопеями государств-членов, то взамен повторения их описания следует указывать ссылку на источник. При приведении требований и норм показателей качества, установленных зарубежными фармакопеями, следует предоставлять описание используемых методик со ссылкой на источник.

33. Термины, обозначения и определения должны соответствовать установленным Фармакопеей Союза, а в случае отсутствия в ней – фармакопеям государств-членов. При применении терминов и обозначений, которые не установлены Фармакопеей Союза, фармакопеями государств-членов и не являются общепринятыми, следует в тексте приводить их определения или пояснения.

34. В тексте не допускается:

применение оборотов разговорной речи, бытовых выражений;

применение для одного и того же понятия различных научно-технических терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в государствах-членах Союза;

сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр;

замена слов буквенными символами за исключением таблиц и формул;

употребление математических знаков без цифр.

35. При описании аналитических методик на применяемые реактивы, стандартные растворы, буферные растворы и материалы необходимо указать обозначения стандартов или регламентирующие их технические условия, а также наименование компании – производителя. При наличии применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, материалов в Фармакопее Союза, их названия выделяют курсивом и обозначают символом «Р» после названия. Курсивом выделяют также названия титрованных растворов, описанных в Фармакопее Союза без обозначения символом «Р». Для применяемой мерной посуды указывают ее вместимость.

36. Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов. Разрыв формул не допускается.

37. Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству, должна быть использована Международная система единиц (СИ) и единицы, допускаемые к применению наравне с ней.

38. Текстовая часть должна быть напечатана со следующими параметрами настройки: левая граница – 3,0 см, правая граница – 1,5 см, верхняя и нижняя границы – 2,0 см; абзацный отступ – 1,25 см. Шрифт Times New Roman, кегль: для заголовков и наименования лекарственного средства – 14, для номера нормативного документа по качеству – 16; для основного текста и в примечании – 14. Заголовки и наименования лекарственного средства начинаются с прописной буквы и выделяются полужирным шрифтом.

39. Интервал между строками устанавливается: для основного текста – полуторный, для текста в спецификации и в примечании – одинарный; в заголовках и при описании качественного и количественного состава – одинарный между строками одного наименования, и полуторный – при приведении разных наименований.

40. Нумерацию следует начинать со второй страницы, первая страница не нумеруется.

41. Рисунки, схемы, диаграммы, графики, спектры, хроматограммы должны быть выполнены на отдельных листах или в тексте.

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

### к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата

#### Форма титульного листа нормативного документа по качеству

##### СОГЛАСОВАН

\_\_\_\_\_  
наименование уполномоченного  
органа государства признания

\_\_\_\_\_  
Ф.И.О. должность подпись

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

М.П.

##### УТВЕРЖДЕН

\_\_\_\_\_  
наименование уполномоченного  
органа референтного государства

\_\_\_\_\_  
Ф.И.О. должность подпись

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

М.П.

##### СОГЛАСОВАН

\_\_\_\_\_  
наименование заявителя  
или уполномоченного юридического лица

\_\_\_\_\_  
Ф.И.О. должность подпись

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

М.П.

### НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

**Торговое наименование лекарственного препарата:**

**МНН:**

(при его отсутствии - общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего - химическое наименование)

**Лекарственная форма:**

**Дозировка:**

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

\_\_\_\_\_  
наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

**номер НД**

(указывается в виде номера регистрационного удостоверения, выданного референтным государством - ДД.ММ.ГГГГ (дата регистрации))

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по  
составлению нормативного  
документа по качеству  
лекарственного препарата

### **УКАЗАНИЯ**

по составлению спецификации: аналитических методик и критериев приемлемости фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, являющихся химическими веществами

Настоящие Указания содержат описание подходов к разработке единого комплекса спецификаций на АФС (действующие вещества) и лекарственные препараты. Оно содержит рекомендации по разработке и обоснованию критериев приемлемости (допустимых норм) и выбору аналитических методик для АФС полученных путем химического синтеза, и лекарственных препаратов их содержащих.

#### I. Общая характеристика

Спецификация задает совокупность критериев, которым должны соответствовать АФС и (или) лекарственный препарат, чтобы считаться пригодными для своего целевого назначения. «Соответствие спецификации» означает, что АФС и (или) лекарственный препарат соответствуют приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно аналитическим методикам, указанным в ней. Спецификации являются ключевыми стандартами качества, которые предлагает и обосновывает производитель и утверждает уполномоченный орган в процессе регистрации.

Спецификации являются одним из элементов общей стратегии контроля АФС и (или) лекарственных препаратов, разработанной с целью обеспечения их качества и постоянства характеристик. Другие элементы этой стратегии, включают доскональное установление всех характеристик продукта в ходе его разработки, а также строгое соблюдение Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики), например, подходящие помещения и оборудование, валидированный процесс производства, валидированные аналитические методики, испытание исходных материалов и сырья, внутрипроизводственные испытания, испытание стабильности и т. д.

Спецификации предназначены для подтверждения качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата. Они не преследуют цели полного установления характеристик и поэтому должны быть основаны на характеристиках, подтвердивших свою полезность для обеспечения безопасности и эффективности АФС и лекарственного препарата.

## II. Сфера применения

Качество АФС и (или) лекарственных препаратов определяется уровнем разработки, внутрипроизводственным контролем, контролем соблюдения Правил надлежащей производственной практики, валидацией процесса производства, а также спецификациями, применяемыми к ним на протяжении разработки и производства. Настоящие Указания рассматривают требования к спецификации, т. е. к тем испытаниям, методикам и критериям приемлемости, которые

обеспечивают качество АФС и лекарственного препарата на момент выпуска и в течение всего срока хранения. Спецификации являются важным, но не единственным, компонентом обеспечения качества. Для гарантии стабильного производства АФС и лекарственных препаратов высокого качества необходимо учитывать все вышеописанное.

Настоящие указания рассматривают регистрацию лекарственных препаратов (включая комбинированные) и, если применимо, АФС. В настоящих Указаниях не рассматриваются АФС и (или) лекарственные препараты, находящиеся на этапе клинической разработки.

Настоящие Указания могут применяться к синтетическим и полусинтетическим антибиотикам и низкомолекулярным синтетическим пептидам, однако положения недостаточны для надлежащего описания спецификаций высокомолекулярных пептидов и полипептидов, а также биотехнологических (биологических) препаратов.

Радиофармацевтические препараты, продукты ферментации, олигонуклеотиды, растительные препараты и необработанные препараты животного и растительного происхождения в настоящих Указаниях не рассматриваются.

Приводятся рекомендации относительно критериев приемлемости, которые необходимо разработать для всех АФС и (или) лекарственных препаратов, т.е. универсальные критерии приемлемости, а также специальные критерии, предусмотренные для отдельных АФС и (или) лекарственных препаратов. Настоящие Указания следует рассматривать как основное руководство по составлению спецификаций и выбору критериев приемлемости. При этом с учетом появления новых аналитических технологий и модификаций ныне существующих, при

достаточном обосновании, следует также использовать данные новых аналитических технологий и модификации ныне существующих.

В настоящих Указаниях рассматриваются следующие лекарственные формы:

твердые лекарственные формы для приема внутрь;

жидкие лекарственные формы для приема внутрь;

парентеральные лекарственные формы (большого и малого объемов).

Требования настоящих Указаний не ограничиваются приведенным выше перечнем лекарственных форм. Представленные лекарственные формы служат моделями, которые могут быть применимы к прочим, не рассматриваемым в данном приложении лекарственным формам. При составлении спецификаций на другие лекарственные формы, например, ингаляционные (порошки, растворы и т.д.), лекарственные формы для местного применения (кремы, мази, гели) и трансдермальные лекарственные формы, целесообразно прибегать к расширению концепций, используемых в настоящих Указаниях.

В настоящих Указаниях представлено краткое описание каждой концепции и указание обстоятельств, при которых она может быть применима. Как правило, предложения по применению этих концепций должны быть обоснованы заявителем и перед введением согласованы с уполномоченным органом.

### III. Определения

Для целей настоящих Указаний используются понятия, которые означают следующее:

«быстрорастворяющиеся лекарственные препараты» – твердый лекарственный препарат для приема внутрь с немедленным

высвобождением считается быстрорастворяющимся, если не менее 80% от заявленного содержания фармацевтической субстанции растворяется в течение 15 минут в каждой из следующих сред: при рН 1,2, 4,0 и 6,8;

«внутрипроизводственные испытания» – испытания, которые проводятся в ходе производства фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата, а не в рамках комплекса испытаний, проводимых перед выпуском в обращение;

«идентифицированная примесь» – примесь, структурная характеристика которой установлена;

«критерии приемлемости» – численные пределы, диапазоны и другие подходящие меры приемлемости результатов аналитических методик;

«комбинированный препарат» – лекарственный препарат, содержащий более одной фармацевтической субстанции;

«модифицированное высвобождение» – процесс высвобождения фармацевтической субстанции из лекарственной формы, который подобран по времени и (или) по месту локализации в организме человека, таким образом, чтобы он обеспечивал терапевтическую цель приема лекарственного препарата, или удобство его дозирования, если такая терапевтическая цель или удобство дозирования не могут быть достигнуты стандартными лекарственными формами, такими как раствор или лекарственная форма с немедленным высвобождением. К лекарственным формам с модифицированным высвобождением относятся лекарственные препараты с отсроченным и (или) пролонгированным высвобождением;

«неидентифицированная примесь» – примесь, охарактеризованная исключительно с помощью качественных аналитических свойств (например, времени удерживания в хроматографических методах);

«немедленное высвобождение» – процесс растворения лекарственного препарата в желудочно-кишечном содержимом без намерения отсрочки или пролонгации его растворения или абсорбции;

«отсроченное высвобождение» – высвобождение фармацевтической (фармацевтических) субстанции (субстанций) в момент времени, не совпадающий со временем после непосредственного приема внутрь;

«полиморфизм» – нахождение одной и той же фармацевтической субстанции в различных кристаллических формах. Может включать продукты сольватации или гидратации (также известные как псевдополиморфы) и аморфные формы;

«примесь» – всякий компонент фармацевтической субстанции, не являющийся химическим веществом, определяемым как эта фармацевтическая субстанция; всякий компонент лекарственного препарата, не являющийся химическим веществом, определяемым как эта фармацевтическая субстанция или вспомогательное вещество лекарственного препарата;

«продукт деградации» – молекула, образующаяся вследствие химического изменения молекулы фармацевтической субстанции со временем и (или) под воздействием освещения, температуры, рН, влаги и т.д. или при взаимодействии со вспомогательным веществом и (или) системой упаковки (укупорки). Синоним: продукт разложения;

«пролонгированное высвобождение» – процесс высвобождения фармацевтической субстанции на протяжении длительного периода после введения;

«растворитель» – неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды (носителя) для приготовления растворов

и суспензий при синтезе фармацевтической субстанции или производстве лекарственного препарата;

«рацемат» – смесь (твердая, жидкая, газообразная) или раствор эквимолярных количеств двух энантиомеров. Не обладает оптической активностью;

«реагент» – вещество, не являющееся исходным материалом и растворителем, используемое в производстве фармацевтической субстанции;

«специфицированная примесь» – идентифицированная и неидентифицированная примесь, включаемая в спецификацию фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, указываемая и контролируемая отдельно в целях обеспечения качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата;

«специфичное (определенное) испытание» – испытание, считающееся применимым в отношении определенных фармацевтических субстанций или определенных лекарственных препаратов, в зависимости от их особенностей и (или) целевого назначения;

«универсальное испытание» – испытание, считающееся потенциально применимым ко всем фармацевтическим субстанциям или ко всем лекарственным препаратам, например, испытания при описании, идентификации, количественного определения и определения примесей;

«фармацевтические субстанции, хорошо растворимые в воде» – фармацевтические субстанции с отношением доза/растворимость меньшим или равным 250 мг в диапазоне рН 1,2 – 6,8. Например, соединение А обладает наименьшей растворимостью, равной 1 мг/мл при  $37 \pm 0,5$  С и рН 6,8; представлено в трех дозировках: 100, 200

и 400 мг. Лекарственный препарат считается малорастворимым, поскольку его отношение доза/растворимость превышает 250 мл (400 мг/1 мг/мл = 400 мл);

«хиральный» – не совпадающий при наложении зеркального отражения; применяется в отношении молекул, конформаций и макроскопических объектов, например, кристаллов. Термин также распространяется на образцы веществ, чьи молекулы хиральны, даже если макроскопическое множество молекул представляет собой рацемат;

«энантиомеры» – соединения с той же молекулярной формулой, что и фармацевтическая субстанция, которые отличаются пространственным расположением атомов в молекуле и являются совпадающим зеркальным ее отражением.

### III. Виды проводимых испытаний

#### 1. Периодические (выборочные) испытания

Периодические (выборочные) испытания – это проведение определенных испытаний при выпуске, на заранее выбранных сериях и (или) через заранее установленные промежутки времени (а не относительно каждой серии). При этом серии, не подвергаемые испытаниям, также должны соответствовать всем критериям приемлемости, предусмотренным для такого продукта. Такое проведение испытаний представляет собой неполную программу испытаний, и, следовательно, его необходимо обосновать и представить на утверждение уполномоченному органу до его введения. Эта концепция применима, например, к испытаниям на остаточные растворители и микробиологическую чистоту относительно

твердых лекарственных форм для приема внутрь. Очевидно, что при подаче регистрационного досье заявитель может располагать лишь ограниченными данными. В связи с этим, эту концепцию, в целом, следует реализовывать на пострегистрационном этапе. Если при периодических испытаниях обнаруживаются какие-либо несоответствия утвержденным критериям приемлемости, об этом необходимо надлежащим образом уведомить соответствующие уполномоченные органы государств-членов. Если эти данные свидетельствуют о необходимости восстановления рутинных испытаний, следует вернуть испытания при выпуске относительно каждой серии.

## 2. Критерии приемлемости при выпуске и в течение срока хранения

Подход, связанный с различием критериев приемлемости для спецификаций при выпуске и в течение срока хранения, применим только к лекарственным препаратам. Он предусматривает установление более строгих критериев при выпуске лекарственного препарата по сравнению с критериями, применяемыми в течение срока хранения. Примерами показателей для применения такого подхода могут служить «количественное определение» и «родственные примеси». Вместе с тем, заявитель вправе предусмотреть более строгие собственные пределы на момент выпуска, чтобы обеспечить уверенность в том, что качество лекарственного препарата останется в пределах регламентированного критерия приемлемости на протяжении всего срока хранения.

### 3. Внутрипроизводственные испытания

Внутрипроизводственные испытания – это испытания, которые допускается проводить в ходе производства АФС и (или) лекарственного препарата, а не в рамках официального комплекса испытаний, проводимых перед выпуском продукции.

Внутрипроизводственные испытания, которые используются в целях коррекции параметров технологического процесса в пределах его диапазона эксплуатации, например, твердость и хрупкость ядер таблеток, на которые должно быть нанесено покрытие, и масса отдельных таблеток, в спецификации не включают.

Определенные испытания, проводимые в ходе процесса производства, могут быть достаточными для подтверждения соответствия требованиям спецификации, если такое же испытание включено в спецификацию, а критерий приемлемости идентичен требованию, установленному в спецификации, применяемой при выпуске, или является более строгим (например, рН раствора).

Вместе с тем, этот подход необходимо валидировать для доказательства того, что функциональные характеристики продукта или результаты его испытаний в процессе производства не изменились по отношению к готовой продукции.

### 4. Вопросы проектирования (дизайна) и разработки

Спецификации следует составлять на основании опыта и данных, накопленных в ходе разработки АФС и (или) лекарственного препарата. На основании этих данных можно вносить предложения об исключении, добавлении или замене определенных испытаний. Например, исключить:

испытания на микробиологическую чистоту для АФС и твердых лекарственных форм, которые в ходе разработки подтвердили неспособность поддерживать жизнеспособность и рост микроорганизмов (схемы решений № 6 и № 8);

определение веществ, экстрагируемых из упаковки, если с воспроизводимыми результатами было доказано, что экстрагируемые вещества в лекарственном препарате не обнаруживаются, или их содержание удовлетворяет приемлемым стандартам относительно безопасности;

испытание на определение размера частиц, в зависимости от значимости для функциональных характеристик продукта, можно осуществлять в качестве испытания в процессе производства или при выпуске;

испытание на растворение твердых лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением, содержащих хорошо растворимые в воде АФС, допускается заменить испытанием на распадаемость, если в ходе разработки такие лекарственные препараты проявляли постоянное быстрое высвобождение фармацевтической субстанции (схемы решений № 7(1), № 7(2)).

## 5. Проблемы ограниченности данных при подаче регистрационного досье

На момент подачи регистрационного досье данные могут быть ограниченными, что может повлиять на процесс установления критериев приемлемости. В связи с этим, по мере накопления опыта при производстве определенной АФС и (или) лекарственного препарата, может потребоваться пересмотр критериев приемлемости (например, критериев приемлемости содержания специфической примеси).

Критерии приемлемости на момент подачи регистрационного досье следует устанавливать на основании требований безопасности и эффективности.

При наличии на момент утверждения испытаний и критериев приемлемости лишь ограниченных данных, эти ранее утвержденные испытания и критерии приемлемости, необходимо пересмотреть по мере накопления сведений, с учетом возможной модификации. Могут быть установлены как менее, так и более строгие критерии приемлемости.

#### 6. Выпуск по параметрам

В определенных случаях, при условии одобрения уполномоченным органом, в качестве альтернативы рутинным испытаниям лекарственного препарата при выпуске, может быть использован выпуск по параметрам. Одним из примеров является испытание на стерильность лекарственных препаратов, подвергающихся заключительной (терминальной) стерилизации. В этом случае выпуск каждой серии осуществляется на основании удовлетворительных результатов мониторинга определенных параметров, например, температуры, давления и продолжительности фаз (фазы) терминальной стерилизации в ходе производства лекарственного препарата. Эти параметры, как правило, можно контролировать и измерять с большей точностью, поэтому они более надежны при обеспечении стерильности, чем испытание на стерильность конечного продукта. В программу выпуска по параметрам могут быть включены соответствующие лабораторные испытания (например, использование химического или физического индикатора). Следует отметить, что прежде чем внедрять выпуск по параметрам,

процесс стерилизации необходимо должным образом валидировать. Следует также подтверждать сохранение валидированного состояния посредством проведения ревалидации через установленные интервалы. При осуществлении выпуска по параметрам в спецификацию необходимо включить показатель качества, контролируемый косвенно (например, стерильность), а также ссылку на связанную с ним аналитическую методику.

## 7. Альтернативные методики испытаний

Альтернативные методики испытаний – это методики, которые допускается использовать для определения показателя качества, если они позволяют контролировать качество АФС или лекарственного препарата в той же степени, что и официально утвержденная методика или в более высокой степени. Например, для таблеток, которые как было доказано, не разлагаются в процессе производства, в целях выпускающего контроля качества, допускается использовать спектрофотометрическую методику, а не официально утвержденную – хроматографическую. Тем не менее, в целях подтверждения удовлетворения критериям приемлемости в течение срока хранения лекарственного препарата необходимо, использовать хроматографическую методику.

## 8. Фармакопейные испытания и критерии приемлемости

В Фармакопее Союза или в фармакопеех государств-членов, приведены определенные методики (далее – фармакопейные методики) или ссылка на них. Во всех случаях, когда это целесообразно, следует использовать фармакопейные методики.

## 9. Развивающиеся технологии

Непрерывно разрабатываются новые аналитические технологии и вносятся изменения в уже существующие, поэтому следует использовать такие технологии, если они дают дополнительную гарантию качества, или их применение обосновано иными понятиями.

## 10. Влияние АФС на спецификации лекарственного препарата

Как правило, нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата по показателям качества, характерным исключительно АФС. Например, лекарственный препарат не требуется испытывать на наличие примесей, контроль которых осуществляется в АФС, и которые связаны с процессом синтеза, а не являются продуктами деградации. Более подробные сведения приведены в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией.

## 11. Стандартный образец

Стандартный образец, или стандартный материал – это вещество, используемое в качестве стандарта (эталона) при количественном определении, идентификации или испытании на чистоту. Качество стандартного образца должно соответствовать его назначению. Стандартный образец часто характеризуют и оценивают на пригодность для целевого назначения с помощью дополнительных методик, отличных от используемых при рутинных испытаниях. В стандартных образцах АФС, предназначенных для использования в испытаниях на количественное определение, необходимо надлежащим образом

идентифицировать и (или) контролировать примеси и определять чистоту с помощью количественной методики.

#### IV. Требования к спецификациям

##### 1. Спецификации: определение и обоснование

###### Определение спецификаций

В спецификации устанавливают совокупность критериев, которым должны соответствовать АФС и (или) лекарственный препарат, чтобы считаться приемлемым для своего целевого назначения. «Соответствие спецификации» означает, что АФС и (или) лекарственный препарат соответствуют приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно методикам испытаний, указанным в ней. Спецификации являются ключевыми стандартами качества, которые предлагает и обосновывает производитель и утверждает уполномоченный орган государств-членов при регистрации лекарственного препарата.

В дополнение к испытаниям при выпуске, спецификация может содержать перечень испытаний в процессе производства, периодических (выборочных) испытаний и прочих испытаний, которые не всегда проводятся посерийно. В подобных ситуациях заявитель должен указать, какие испытания проводятся посерийно, а какие – нет. При этом необходимо указать и обосновать выбор и частоту испытаний. АФС и (или) лекарственный препарат, должны удовлетворять критериям приемлемости, если они подвергаются испытаниям. Следует отметить, что внесение изменений в спецификации после утверждения досье могут потребовать предварительной экспертизы уполномоченным органом.

## Обоснование спецификаций

При первичном составлении спецификации необходимо обосновать каждую предлагаемую аналитическую методику и каждый критерий приемлемости. При обосновании необходимо ссылаться на соответствующие данные по разработке, требования Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней, на требования фармакопей государств-членов, результаты испытаний АФС и (или) лекарственных препаратов, использованных в токсикологических и клинических исследованиях, а также результаты исследований ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности. Кроме того, необходимо учитывать приемлемый диапазон вероятной вариабельности аналитической методики и производственного процесса.

Могут быть применимыми и приемлемыми иные подходы, не описанные в настоящем приложении. Альтернативные подходы требуют обоснования заявителем. При таком обосновании необходимо руководствоваться данными, полученными по результатам синтеза АФС и (или) процесса производства лекарственного препарата. При этом в качестве обоснования можно рассматривать теоретические допустимые пределы для конкретной методики или конкретного критерия приемлемости. Однако, независимо от применяемого подхода, основополагающими являются экспериментальные фактические результаты.

При составлении и обосновании спецификаций следует учитывать результаты испытаний серий, включенных в программу испытаний стабильности, а также серий, полученных при масштабировании (валидации) процесса, уделяя особое внимание исходным сериям, используемым для испытаний стабильности. Если

планируется использование нескольких производственных участков, то при первоначальном установлении основных испытаний и критериев приемлемости целесообразно учитывать данные, полученные на этих участках. Это необходимо, если первоначальный опыт производства АФС и (или) лекарственного препарата на любом производственном участке ограничен. Если в целях выбора испытаний и критериев приемлемости используется одна репрезентативная производственная площадка, то продукт, произведенный на остальных площадках, должен соответствовать этим критериям.

При обосновании отдельных критериев приемлемости рекомендуется представление результатов испытаний в графической форме, в частности, значений количественного содержания и родственных примесей. При таком представлении результатов необходимо включить данные, полученные на стадии разработки, а также имеющиеся данные о стабильности серий АФС или лекарственного препарата, произведенного с помощью предлагаемого промышленного процесса производства.

При обосновании исключения испытания из спецификации необходимо руководствоваться данными по разработке и данными по валидации процесса производства (если применимо).

## 2. Универсальные испытания (критерии)

При реализации рекомендаций, описанных в последующих разделах, необходимо также учитывать руководство по валидации аналитических методик, утверждаемое Комиссией.

Следующие испытания и критерии приемлемости, в целом, применимы ко всем АФС.

а) описание – качественная характеристика физического состояния (например, твердое вещество, жидкость) и цвета АФС. Если одно из этих свойств изменяется при хранении, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры;

б) идентификация – испытания при идентификации должны, давать возможность наилучшим образом различать соединения с близкородственной структурой, которые могут присутствовать с высокой долей вероятности. Испытания при идентификации должны быть специфичными в отношении АФС, например, инфракрасная спектроскопия. Например, идентификация исключительно с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичной. Вместе с тем, использование двух хроматографических методик, в которых разделение основано на различных принципах, или объединение испытаний в одну методику, например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС являются приемлемыми. Если АФС представляет собой соль, испытание идентификации должно быть специфичным в отношении каждого из ионов. Может быть достаточным испытание, специфичное в отношении самой соли. Для оптически активных АФС может быть необходимым специфичное испытание для их идентификации или проведения количественного определения, специфичного в отношении хирального соединения;

в) количественное определение – в целях определения содержания АФС необходимо включить специфичную методику, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ), как для количественного определения АФС, так и содержания примесей. Если

представлено обоснование использования неспецифичной методики количественного определения, в целях достижения общей специфичности необходимо использовать другие подтверждающие методики испытаний. Например, если для количественного определения АФС используется титрование, необходимо использовать комбинацию количественного определения и подходящего испытания на примеси.

г) примеси – в эту категорию включены органические и неорганические примеси, остаточные растворители (правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией). В схеме решений № 1 описаны экстраполяции значимых пределов содержания примесей на основе данных, полученных в ходе разработки. Поскольку на момент подачи регистрационного досье, данные для оценки постоянства процесса могут быть недостаточны, нецелесообразно устанавливать критерии приемлемости, которые охватывают исключительно данные анализа серий, имеющиеся на момент подачи досье.

### Лекарственные препараты

Следующие испытания и критерии приемлемости, в целом, применимы ко всем лекарственным препаратам.

а) описание – необходимо представить качественное описание лекарственной формы (например, размер, форма и цвет). Если одно из этих свойств изменяется в ходе производства или при хранении, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры. Критерии приемлемости должны включать установленный внешний вид. Если при хранении изменяется цвет, может потребоваться включение количественной методики;

б) идентификация – испытания должны устанавливать подлинность АФС в лекарственном препарате, а также обладать способностью различать соединения с близкородственной структурой, которые могут присутствовать с высокой долей вероятности. Испытания при идентификации должны быть специфичными в отношении АФС, например, инфракрасная спектроскопия. Идентификация исключительно с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичной. Как правило, использование двух хроматографических методик, в которых разделение основано на различных принципах, или объединение испытаний в одну методику, например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС является приемлемым;

в) количественное определение – в отношении всех лекарственных препаратов для определения содержания необходимо включить специфичную методику количественного определения, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ) как для количественного определения АФС, так и для определения содержания примесей. Для количественного определения АФС в лекарственных препаратах могут быть использованы результаты однородности содержания, если методы, используемые для однородности содержания, являются также приемлемыми для количественного определения. Если представлено обоснование использования неспецифичной методики количественного определения, в целях достижения общей специфичности необходимо использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для количественного определения АФС используется титрование, необходимо использовать комбинацию количественного определения и подходящего испытания

на примеси. Если в случае использования неспецифичной методики количественного определения имеются данные о влиянии вспомогательных веществ на результаты анализа, необходимо использовать специфичную методику;

г) примеси – под эту категорию подпадают органические и неорганические примеси (продукты деградации) и остаточные растворители (правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией). Контролю в лекарственном препарате подлежат органические примеси, образующиеся вследствие деградации АФС, и примеси, образующиеся в процессе производства лекарственного препарата. Следует установить приемлемые пределы содержания для индивидуальных специфицированных продуктов деградации, которые могут представлять собой как идентифицированные, так и неидентифицированные продукты деградации, а также пределы суммарного содержания. Примеси, образующиеся в процессе синтеза АФС, как правило, контролируются на стадии ее испытания и, следовательно, не включаются в предел содержания суммы примесей. Если примесь синтеза АФС токсична и ее содержание превышает предел содержания контролируемой примеси для лекарственного препарата ее необходимо контролировать. Однако, если технологическая примесь является также продуктом деградации, ее содержание необходимо контролировать и включать в предел содержания суммы продуктов деградации. Если с помощью надлежащей аналитической методики однозначно доказано, что АФС, входящая в состав конкретного лекарственного препарата и в конкретных условиях хранения, предлагаемых в регистрационном досье, не подвергается деградации, после регистрации по согласованию

с уполномоченным органом испытание на продукты деградации допускается сократить или исключить.

В схеме решений № 2 описана экстраполяция значимых пределов содержания продуктов деградации на основе данных, полученных в ходе разработки. На момент подачи регистрационного досье, данных для оценки постоянства процесса, как правило, недостаточно. В связи с этим нецелесообразно устанавливать критерии приемлемости, которые охватывают только данные анализа серий, имеющиеся на момент подачи регистрационного досье.

### 3. Специфичные испытания (критерии)

В дополнение к универсальным испытаниям, перечисленным выше, в отношении отдельных АФС и (или) лекарственных препаратов могут потребоваться следующие испытания, определяемые в индивидуальном порядке. Если испытание оказывает влияние на контроль качества серий АФС и (или) лекарственного препарата, в спецификацию необходимо включить индивидуальные испытания (критерии). В отдельных случаях (например, по мере накопления данных), могут потребоваться иные испытания, не описанные ниже.

#### Специфические испытания (критерии) для фармацевтических субстанций

а) физико-химические свойства – к таким свойствам, например, относятся рН водного раствора, температура (интервал) плавления и показатель преломления. Методики, используемые для определения указанных свойств, как правило, уникальны и не требуют сложных измерений, например, капиллярный метод определения температуры плавления, рефрактометрия по Аббе. Испытания, выполняемые в этой

категории, необходимо определять на основании физической природы АФС и ее целевого назначения;

б) размер частиц – размер частиц для некоторых АФС, предназначенных для использования в твердых лекарственных препаратах или суспензиях, может оказывать значительное влияние на скорость растворения, биодоступность и (или) стабильность. В таких случаях следует установить критерии приемлемости и проводить испытание по определению размера частиц, используя соответствующую методику. В схеме решений № 3 представлены дополнительные пояснения о случаях, в которых требуется проводить испытание по определению размера частиц;

в) полиморфные формы – некоторые АФС существуют в разных кристаллических формах, которые различаются по физическим свойствам. Полиморфизм может также включать продукты сольватации и гидратации (также известные как псевдополиморфы) и аморфные формы. Различия в профиле указанных форм могут, в некоторых случаях, оказывать влияние на качество и функциональные характеристики лекарственных препаратов. Если существуют различия, и было показано, что они могут влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата, его биодоступность или стабильность, то в спецификации необходимо указать соответствующее состояние твердого вещества. В целях определения наличия множества форм используют физико-химические методы определения. Например, точка плавления (включая микроскопию при высокой температуре), инфракрасная спектроскопия (ИК) для веществ в твердом состоянии, порошковая рентгеновская дифракция, методики термического анализа (включая дифференциально-сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциально-термический

анализ (ДТА)), Рамановская спектроскопия, световая микроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для веществ в твердом состоянии. В схемах решений № 4 (1–3) представлены дополнительные пояснения о том, когда и как следует изучать и проводить контроль полиморфных форм. Указанные схемы решений следует рассматривать последовательно. В схемах 1 и 2 рассматривается, проявляет ли АФС полиморфизм и могут ли различные полиморфные формы повлиять на функциональные характеристики лекарственного препарата. Схему решений 3 следует использовать только в том случае, если АФС проявляет полиморфизм и он оказывает влияние на эти свойства. С помощью схемы решений 3 можно проанализировать возможность изменения профиля полиморфных форм в лекарственном препарате, а также способность такого изменения оказывать влияние на функциональные характеристики препарата.

Как правило, технически очень трудно измерить полиморфные изменения в лекарственных препаратах. В целях контроля функциональных характеристик лекарственного препарата, как правило, используют косвенные испытания (например, растворение) (схема решений № 4(3)), а определение содержания полиморфных форм и установление критериев приемлемости для такого испытания следует проводить только в крайнем случае.

г) испытания для хиральных АФС – если АФС представляет собой преимущественно один энантиомер, а содержание противоположного энантиомера ниже квалификационных и идентификационных пороговых значений, приведенных в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией, то вследствие практической

сложности определения при низком уровне содержания противоположный энантиомер не определяют. Однако, такую примесь в хиральной АФС и соответствующих ей лекарственных препаратах, следует контролировать согласно принципам, изложенным в вышеназванных правилах. В схеме решений № 5 представлено обобщение условий, требующих проведения испытаний для идентификации хиральных соединений, испытаний на определение содержания примесей и количественное определение как для АФС, и для лекарственных препаратов, согласно следующим концепциям:

АФС: примеси. Контроль противоположного энантиомера хиральных АФС, разработанных в качестве одиночного энантиомера, осуществляется в том же порядке, что и остальные примеси. Однако технические ограничения могут препятствовать использованию тех же пределов квантификации количественного содержания или квалификационных пределов. Следует также показать надежность контроля посредством подходящих испытаний исходного сырья или промежуточной продукции, приведя соответствующее обоснование.

Количественное определение. В спецификации должно быть указано количественное определение АФС, позволяющее селективно устанавливать содержание энантиомеров. Для выполнения этих условий считается приемлемым использование специфичной для хирального соединения методики количественного определения с соответствующими методами контроля энантиомерной примеси.

Идентификация. Для АФС, разработанного в качестве одиночного энантиомера, испытания по идентификации должны обеспечивать возможность различать оба энантиомера и рацемическую смесь. В целом, выделяют два случая, при которых АФС, представляющая собой рацемическую смесь, требует проведения испытания по идентификации

стереоизомеров в случае испытаний при выпуске (испытании на пригодность) при наличии: высокой вероятности замещения рацемата энантиомером или оснований для избирательной кристаллизации, которая может привести к непреднамеренному образованию нерацемической смеси.

Лекарственный препарат: продукты деградации. При отсутствии подтверждения того, что в процессе производства лекарственной формы и ее хранения рацемизация является незначительной, необходимо осуществлять контроль содержания второго энантиомера в лекарственном препарате.

Количественное определение. Если доказано, что в процессе производства лекарственной формы и ее хранения рацемизация является незначительной, допускается использовать методику количественного определения, неспецифичную относительно хирального соединения. В противном случае необходимо использовать методику, специфичную относительно хирального соединения, или в качестве альтернативы, комбинацию неспецифичной методики и валидированной методики, контролирующей содержание иного энантиомера.

Идентификация. В спецификацию лекарственного препарата на момент выпуска, как правило, не включается стереоспецифическое испытание идентификации. Если при производстве лекарственной формы и ее хранения рацемизация незначительна, то стереоспецифическое испытание идентификации целесообразно включить в спецификацию АФС. Если в лекарственной форме происходит рацемизация, то в целях верификации подлинности используют хиральную методику количественного определения или испытание на энантиомерную примесь в лекарственном препарате.

д) содержание воды – это испытание проводят, если АФС гигроскопична или влага вызывает ее деградацию, или АФС представляет собой стехиометрический гидрат. Критерии приемлемости могут быть обоснованы с помощью данных об эффектах гидратации или абсорбции влаги. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, однако предпочтительно использовать методику обнаружения, специфичную для воды (например, титрование по методу Фишера);

е) неорганические примеси – используя данные, полученные при разработке, и основываясь на знании процесса производства, следует определить необходимость включения испытаний и критериев приемлемости на неорганические примеси (например, катализаторов). Методики и критерии приемлемости для сульфатной золы (общей золы) должны соответствовать Фармакопее Союза, фармакопеям государств-членов. Прочие неорганические примеси допускается определять с помощью других подходящих методик, например, атомно-абсорбционной спектроскопии;

ж) микробиологическая чистота – в спецификации может потребоваться указать общее содержание аэробных микроорганизмов, общее содержание дрожжей и плесени и отсутствие определенных недопустимых бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Их необходимо определить, используя фармакопейные методики. Разновидность микробиологических испытаний и критериев приемлемости следует определять, основываясь на свойствах АФС, способе производства и предлагаемом применении лекарственного препарата. Например, в отношении АФС, производящихся стерильными, целесообразно проведение испытания на стерильность, а испытание на эндотоксины

целесообразно проводить с АФС, используемыми для приготовления инъекционных лекарственных препаратов.

В схеме решений № 6 представлены дополнительные пояснения, в каких случаях следует включать микробиологические испытания.

#### Специфические испытания (критерии) для лекарственных препаратов

Приведенный ниже перечень представляет собой репрезентативный пример лекарственных препаратов, а также разновидностей испытаний и критериев приемлемости, которые целесообразно включать в спецификацию. Рассматриваются твердые и жидкие лекарственные формы для приема внутрь и парентеральные лекарственные формы (малого и большого объема). Изложенные в принципы рекомендуется распространить и на другие лекарственные формы. Вопросы оптически активных АФС и лекарственных препаратов в твердом состоянии приведены в разделе 4.3.1. настоящего Руководства.

#### Таблетки (с покрытием и без покрытия) и твердые капсулы.

Некоторые из описанных испытаний могут быть применимы к мягким капсулам и гранулам.

а) растворение: спецификация твердых лекарственных форм для приема внутрь, как правило, содержит испытание, определяющее высвобождение АФС из лекарственного препарата. В отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением, как правило, достаточно одноточечных определений. В отношении лекарственных форм с модифицированным высвобождением необходимо подобрать

подходящие условия испытаний и методики отбора проб. Например, в отношении лекарственных форм с пролонгированным высвобождением отбор проб необходимо осуществлять в нескольких временных точках, а в отношении лекарственных форм с отсроченным высвобождением целесообразно проводить двухэтапное испытание (последовательно или параллельно, используя различные среды, в зависимости от ситуации). В таких случаях, при выборе испытаний и установлении критериев приемлемости необходимо принимать во внимание популяцию лиц, которым предназначается лекарственный препарат (например, пожилые лица, страдающие ахлоргидрией). В некоторых случаях испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость (схема решений № 7(1)).

Если изменение скорости растворения лекарственных препаратов с немедленным высвобождением может значительно повлиять на биодоступность, рекомендуется разработать такие условия испытания, которые смогут выявлять серии с неприемлемой биодоступностью. Если на растворение существенно влияют изменения в составе или в параметрах процесса производства, и такие изменения не контролируются с помощью другого установленного в спецификации метода, то целесообразно разработать условия испытания на растворение, которые позволят распознать подобные изменения (схема решений № 7(2)).

Если растворение существенно влияет на биодоступность, то необходимо установить критерии приемлемости для испытания растворения, позволяющие браковать серии с неприемлемой биодоступностью. В противном случае, необходимо выбрать такие условия испытания и критерии приемлемости, которые позволят

выбрать серии, пригодные для клинического использования (схема решений № 7(2)).

В отношении лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением различных составов, проявляющих различную скорость высвобождения, в целях установления критериев приемлемости допускается использовать *in vivo* (*in vitro*) корреляцию при наличии данных о биодоступности у человека. Если такие данные отсутствуют и невозможно подтвердить, что высвобождение АФС не зависит от условий испытаний *in vitro*, то критерии приемлемости устанавливаются на основании имеющихся результатов испытаний серий. Допустимые отклонения средней скорости высвобождения во всех временных точках не должны превышать  $\pm 10\%$  от заявленного содержания АФС (т.е. общая вариабельность не более 20 %: требование  $50 \pm 10\%$  означает, что приемлемый диапазон равен 40–60 %), если только более широкий диапазон не обоснован исследованием биоэквивалентности (схема решений № 7(3));

б) распадаемость: в отношении быстрорастворяющихся лекарственных препаратов (растворение  $>80\%$  за 15 мин при рН равном 1,2; 4,0 и 6,8), содержащих хорошо растворимые АФС в физиологическом диапазоне рН (доза растворяется в объеме менее 250 мл при рН от 1,2 до 6,8), испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость. Проведение испытания на распадаемость наиболее целесообразно, если была установлена взаимосвязь с растворением или было показано, что определение распадаемости является более адекватным испытанием, чем растворение. В таких случаях испытание на растворение может не потребоваться. Что касается выбора испытаний на растворение или распадаемость, то предполагается, что для подтверждения надежности

состава и производственного процесса следует представить информацию о разработке (схема решений № 7(1));

в) испытания на твердость и (или) истираемость: если испытания на твердость и (или) истираемость, выполняются в процессе производства, то эти показатели качества в спецификацию включать, не требуется. Если твердость и истираемость оказывают критическое влияние на качество лекарственного препарата (например, в случае жевательных таблеток), то в спецификацию необходимо включить соответствующие испытания и критерии приемлемости;

г) однородность единиц дозирования – понятие включает в себя как однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, так и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания АФС в единице дозированной формы при испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. Спецификация, должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства; при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Если отклонения в массе лекарственных препаратов превышает пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность лекарственного препарата удовлетворительна;

д) содержание воды: в соответствующих случаях в спецификацию включают испытание на содержание воды. Критерии приемлемости допускается обосновывать данными по влиянию гидратации или абсорбции воды лекарственным препаратом. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, однако предпочтительно использовать методику

обнаружения, специфичную в отношении воды (например, титрование по методу Фишера);

е) микробиологическая чистота: испытания на микробиологическую чистоту необходимы как для подтверждения выполнения требований надлежащей производственной практики, так и обеспечения качества. Как правило, рекомендуется проводить такие испытания в отношении лекарственных препаратов за исключением тех случаев, когда компоненты лекарственного препарата подвергаются испытаниям до начала производства, а сам производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или пролиферации. Следует отметить, что, несмотря на то, что настоящие Указания напрямую не затрагивают вспомогательные вещества, описываемые в нем принципы применимы как в отношении вспомогательных веществ, так и лекарственных препаратов. В обоих случаях допускается использовать подход, основанный на проведении выборочных испытаний, если он применим (схема решений № 6).

В спецификации необходимо указать критерии приемлемости содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требования отсутствия определенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, используя частоту отбора проб или временные точки в ходе процесса производства, обоснованные данными и опытом. При выборе вида испытаний на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу АФС, способ производства и назначение,

лекарственного препарата. При должном научном обосновании в отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь допускается не проводить испытания на микробиологическую чистоту.

В схеме решений № 8 представлены дополнительные пояснения о том, в каких случаях следует проводить микробиологические испытания.

#### Жидкие лекарственные средства для приема внутрь

Одно или более из описанных испытаний могут применяться в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь и порошкам, предназначенным для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь.

а) однородность единиц дозирования: понятие включает в себя как однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, так и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания ; при испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. Спецификация, как правило, должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства; при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Это правило распространяется на лекарственные средства как в однодозовых, так и многодозовых упаковках. Если отклонения в массе лекарственных препаратов превышает пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность лекарственного препарата удовлетворительна.

Единица дозирования – это доза, обычно применяемая пациентом. Если фактически применяемая пациентом доза контролируется, ее можно определить напрямую или с помощью расчета – путем деления общей измеренной массы или объема лекарственного препарата на предполагаемое число доз. Если устройство для дозирования (например, медицинские пипетки или пробки-капельницы для флаконов) являются составной частью упаковки, то в целях определения дозы необходимо использовать это устройство. В противном случае необходимо использовать стандартные единицы измерения объема. Выбор дозирующего устройства определяют в ходе разработки. Для порошков, предназначенных для растворения, как правило, считается приемлемым испытание на однородность массы;

б) рН: если применимо, необходимо представить критерии приемлемости относительно диапазона рН и обоснования его выбора;

в) микробиологическая чистота: испытания на микробиологическую чистоту необходимы как для подтверждения выполнения требований надлежащей производственной практики, так и обеспечения качества. Рекомендуется проводить такие испытания в отношении лекарственных препаратов за исключением тех случаев, когда компоненты лекарственного препарата подвергаются испытаниям до начала производства, а сам производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или пролиферации. Следует отметить, что, несмотря на то, что настоящие Указания напрямую не затрагивают вспомогательные вещества, описываемые в них принципы применимы как в отношении вспомогательных веществ, так и лекарственных препаратов. В обоих случаях допускается

использовать подход, основанный на проведении выборочных испытаний, если он применим (схема решений № 6).

В спецификации необходимо указать критерии приемлемости содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требования отсутствия определенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, используя частоту отбора проб или временные точки в ходе процесса производства, обоснованные данными и опытом. При выборе вида испытаний на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу АФС, способ производства и назначение, лекарственного препарата. При должном научном обосновании в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь допускается не проводить испытания на микробиологическую чистоту. В схеме решений № 8 представлены дополнительные пояснения о том, в каких случаях следует проводить микробиологические испытания;

г) содержание антимикробных консервантов: в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь, требующих добавления антимикробного консерванта, необходимо установить критерии приемлемости относительно его содержания. При выборе критериев приемлемости содержания консерванта следует руководствоваться количеством антимикробного консерванта, необходимого для поддержания микробиологической чистоты лекарственного препарата на всех этапах его применения и в течение всего срока хранения. Необходимо, используя фармакопейные методики, доказать эффективность антимикробного консерванта в отношении задержки

роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации. Испытание на содержание antimicrobных консервантов, как правило, необходимо проводить при выпуске серии. В некоторых случаях вместо испытания на момент выпуска может быть достаточно проведения испытания в процессе производства. Если испытание по определению содержания antimicrobного консерванта является внутривыпускным, его критерии приемлемости все же необходимо оставить в спецификации. Несмотря на то, что химическое испытание на содержание консерванта является стандартным показателем, включаемым в спецификацию, в ходе разработки, масштабирования и на протяжении срока хранения (например, при испытании на стабильность (требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утверждаемые Комиссией)) должна быть доказана эффективность antimicrobного консерванта;

д) содержание антиоксидантов: испытание на содержание антиоксидантов необходимо проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах на основании данных по разработке и результатах изучения стабильности допускается не проводить испытание на конец срока хранения, а вместо испытания при выпуске может быть достаточным проведение испытания в процессе производства (при наличии соответствующего разрешения). Если определение содержания антиоксидантов проводят в процессе производства, то критерии приемлемости необходимо включить в спецификацию. Если проводят испытание исключительно при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему упаковки (укупорка), для применения такого подхода следует провести повторные испытания;

е) экстрагируемые вещества: если данные, полученные в ходе разработки и изучения стабильности, свидетельствуют о том, что экстрагируемые из системы упаковка (укупорка) вещества постоянно ниже уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то, допускается исключить испытание на их содержание из спецификации. При внесении изменений в систему упаковка (укупорка) или в состав лекарственного препарата этот подход необходимо пересмотреть. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний и включения критериев приемлемости для веществ, экстрагируемых из компонентов системы упаковка (укупорка) (например, из резиновых пробок, прокладок в колпачке, пластиковых флаконов и т.д.), то в случае растворов для приема внутрь, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла, или которые имеют укупорочные элементы, изготовленные не из стекла целесообразно введение испытаний на экстрагируемые вещества и установление критериев приемлемости для этих испытаний. Необходимо перечислить компоненты системы упаковка (укупорка) и предоставить данные по этим компонентам, начиная с наиболее ранней стадии разработки;

ж) содержание спирта: если в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76 в информации на этикетке указывается содержание спирта, то его необходимо включить в спецификацию. Содержание спирта определяют методом прямого количественного определения или расчетным методом;

з) растворение: в дополнение к описанным выше рекомендуемым показателям качества, целесообразно (например, в случае нерастворимых АФС) в отношении суспензий для приема внутрь и сухих порошкообразных лекарственных препаратов, подлежащих ресуспендированию, включить испытание на растворение и критерии приемлемости. Испытание на растворение следует проводить при выпуске серии. При наличии обоснований, полученных в ходе разработки лекарственного препарата, испытание может проводиться в процессе производства. Приборы для проведения испытания, среды и условия испытания должны быть фармакопейными, в противном случае необходимо представить соответствующее обоснование. Методики растворения с использованием фармакопейных или нефармакопейных условий и приборов необходимо валидировать.

В отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением, как правило, достаточно односточечных определений. В отношении лекарственных форм с модифицированным высвобождением, отбор проб необходимо осуществлять во множестве точек через соответствующие временные интервалы. Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений; при этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми. При выборе между испытанием на растворение или испытанием на распределение частиц по размеру необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки;

и) распределение частиц по размеру : в отношении суспензий для приема внутрь в спецификацию целесообразно включить количественные критерии приемлемости и методики определения размера частиц. При выборе между испытанием на растворение или

испытанием на распределение частиц по размеру необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки. Определение размера частиц следует осуществлять при выпуске. При наличии обоснований в виде данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата, испытание может быть проведено в процессе производства. Если в ходе разработки доказано, что лекарственный препарат постоянно характеризуется быстрым высвобождением АФС, то допускается рассмотреть возможность исключения испытания на определение размера частиц из спецификации. При наличии обоснований, испытание на растворение допускается заменить испытанием на определение размера частиц. Критерии приемлемости должны включать распределение частиц по размеру, которое выражают как процент частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Необходимо четко установить предельные значения для среднего, верхнего и (или) нижнего размера частиц. Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений; при этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми, а также предполагаемое применение лекарственного препарата. В ходе разработки необходимо изучить возможность увеличения размеров частиц; результаты указанных исследований следует учитывать при выборе критериев приемлемости;

к) ресуспендируемость: в отношении суспензий для приема внутрь, характеризующихся оседанием частиц дисперсной фазы при хранении (седиментацией), целесообразно установить критерии приемлемости относительно ресуспендируемости. Подходящей методикой может служить взбалтывание. В спецификации указывается методика (выполняемая механически или вручную). Следует четко

установить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

л) реологические свойства: для относительно вязких растворов и суспензий в спецификацию целесообразно включить реологические свойства (вязкость, удельную плотность). Необходимо указать методику и критерии приемлемости. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

м) время восстановления: для сухих порошкообразных лекарственных препаратов, предназначенных для разведения перед применением, необходимо указать критерии приемлемости относительно времени восстановления. Необходимо обосновать выбор растворителя. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации, достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

н) содержание воды: в отношении лекарственных препаратов для приема внутрь, предназначенных для разведения, если применимо, необходимо указать методику и критерий приемлемости содержания воды. Если в ходе разработки лекарственного препарата влияние абсорбированной влаги и гидратной воды хорошо охарактеризовано, то достаточным считается проведение испытания на потерю в массе при высушивании. Следует использовать методику обнаружения, специфичную для воды (например, титрование по методу Фишера).

## Лекарственные препараты для парентерального применения

Для парентеральных лекарственных форм применяются следующие испытания.

а) однородность единиц дозирования: понятие включает в себя как однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, так и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания АФС. При испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. Спецификация должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства; при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Это правило распространяется на лекарственные средства как в однодозовых, так и многодозовых упаковках. Если отклонения в массе лекарственных препаратов превышает пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность лекарственного препарата удовлетворительна. В отношении порошков для восстановления считается приемлемым испытание на однородность массы;

б) рН: если применимо, необходимо представить критерии приемлемости по рН и обосновать предлагаемый диапазон;

в) стерильность: для всех парентеральных лекарственных препаратов необходимо включить методику испытания и критерий приемлемости для оценки стерильности. Если данные, полученные в ходе разработки и валидации, обосновывают выпуск по параметрам, такой подход допускается предложить в отношении лекарственных

препаратов, подвергающихся терминальной (заключительной) стерилизации;

г) бактериальные эндотоксины (пирогены): в спецификацию необходимо включить методику испытания и критерий приемлемости в отношении бактериальных эндотоксинов, применяя методику с использованием лизата амёбоцитов мечехвоста (ЛАЛ-тест). При наличии обоснований испытание на эндотоксины допускается заменить испытанием на пирогенность;

д) механические включения: для парентеральных лекарственных препаратов необходимо предусмотреть надлежащие критерии приемлемости в отношении механических включений. К ним, относятся критерии приемлемости для видимых частиц, прозрачности раствора, и при необходимости для невидимых частиц;

е) содержание воды: для неводных парентеральных лекарственных препаратов и парентеральных лекарственных препаратов, требующих восстановления, следует указать аналитическую методику и критерий приемлемости относительно содержания воды. Если в ходе разработки лекарственного препарата влияние абсорбированной влаги и гидратной воды хорошо охарактеризовано, то достаточным, считается проведение испытания на потерю в массе при высушивании. В определенных случаях следует использовать методику обнаружения, специфичную для воды (например, титрование по методу Фишера);

ж) содержание antimicrobных консервантов: для парентеральных препаратов, требующих добавления antimicrobного консерванта, необходимо установить критерии приемлемости относительно его содержания. При выборе критериев приемлемости содержания консерванта необходимо руководствоваться количеством antimicrobного консерванта, необходимого для поддержания

микробиологической чистоты лекарственного препарата на всех этапах его применения и в течение всего срока хранения. Необходимо, используя фармакопейные методики, доказать эффективность антимикробного консерванта в отношении задержки роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации. Испытание на содержание антимикробных консервантов необходимо проводить при выпуске серии. В некоторых случаях взамен испытания на момент выпуска может быть достаточно проведения испытания в процессе производства. Если испытание по определению содержания антимикробного консерванта является внутрипроизводственным, его критерии приемлемости все же необходимо оставить в спецификации. Несмотря на то, что химическое испытание на содержание консерванта является стандартным показателем, включаемым в спецификацию, в ходе разработки, масштабирования и на протяжении срока хранения, например, при испытании на стабильность (требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утверждаемые Комиссией), должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта;

з) содержание антиоксидантов (антиоксидантных консервантов): испытание на содержание антиоксидантов необходимо проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах на основании данных по разработке и результатам изучения стабильности допускается не проводить испытание на конец срока хранения, а вместо испытания при выпуске может быть достаточным проведение испытания в процессе производства (при наличии соответствующего разрешения). Если определение содержания антиоксидантов проводят в процессе производства, его критерии приемлемости все же необходимо

включить в спецификацию. Если проводят испытание исключительно при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему упаковка (укупорка) для применения такого подхода следует провести повторные испытания;

и) экстрагируемые вещества: контроль экстрагируемых из системы упаковка (укупорка) веществ гораздо более значим для парентеральных лекарственных препаратов, чем для жидких лекарственных препаратов для приема внутрь. Вместе с тем, если данные, полученные в ходе разработки и изучения стабильности, свидетельствуют о том, что экстрагируемые из системы упаковка (укупорка) вещества постоянно ниже количества таких уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то допускается исключить испытание на их содержание из спецификации. При внесении изменений в систему упаковка (укупорка) или в состав лекарственного препарата этот подход необходимо пересмотреть.

Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний и включения критериев приемлемости экстрагируемых веществ из компонентов системы упаковка (укупорка) (например, из резиновых пробок, прокладок в колпачке, пластиковых флаконов и т.д.), то в случае парентеральных лекарственных препаратов, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла, или которые имеют укупорочные элементы, изготовленные не из стекла, целесообразно введение испытаний на экстрагируемые вещества и установление критериев приемлемости для этих испытаний. Необходимо перечислить компоненты системы упаковка (укупорка) и предоставить данные по этим компонентам, начиная с наиболее ранней стадии разработки;

к) испытание функциональных характеристик систем доставки: парентеральные лекарственные формы, упакованные в предварительно

заполненные шприцы, картриджи-аутоинжекторы или их эквиваленты необходимо подвергать испытаниям с соответствующими критериями приемлемости на функциональность системы доставки. К ним, относятся контроль проходимости иглы, давления и герметичность укупорки (утечка) и (или) такие параметры, как усилие для снятия винтового колпачка, усилие для перемещения поршня, и усилие для приведения в действие инжектора. При определенных обстоятельствах указанные испытания могут быть проведены в процессе производства. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения некоторых или всех характеристик из спецификации, достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

л) осмолярность: если на этикетке лекарственного препарата указывается его тоничность, необходимо осуществлять надлежащий контроль осмолярности. Для обоснования проведения этого испытания в процессе производства, выборочных испытаний серий или определения этого показателя расчетным методом, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата и при валидации;

м) размер частиц: в отношении суспензий для инъекций достаточно указать количественные критерии приемлемости и методику определения размера частиц. При выборе между испытанием на растворение или испытанием на распределение по размеру частиц необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки.

Определение размера частиц следует осуществлять при выпуске. При наличии обоснований в виде данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата, испытание может быть

проведено в процессе производства. Если в ходе разработки доказано, что лекарственный препарат постоянно характеризуется быстрым высвобождением АФС, то допускается рассмотреть возможность исключения испытания на определение размера частиц из спецификации.

При наличии обоснований, испытание на растворение допускается заменить испытанием на определение размера частиц. Критерии приемлемости должны включать распределение частиц по размеру, которое выражают как процент частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Необходимо четко установить предельные значения для среднего, верхнего и (или) нижнего размера частиц.

Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений; при этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми, а также предполагаемое применение лекарственного препарата. В ходе разработки необходимо изучить возможность увеличения размеров частиц. Результаты указанных исследований, следует учитывать при выборе критериев приемлемости;

н) ресуспендируемость: в отношении суспензий для инъекций, характеризующихся оседанием частиц дисперсной фазы при хранении (седиментацией), целесообразно установить критерии приемлемости относительно ресуспендируемости. Подходящей методикой может служить взбалтывание.

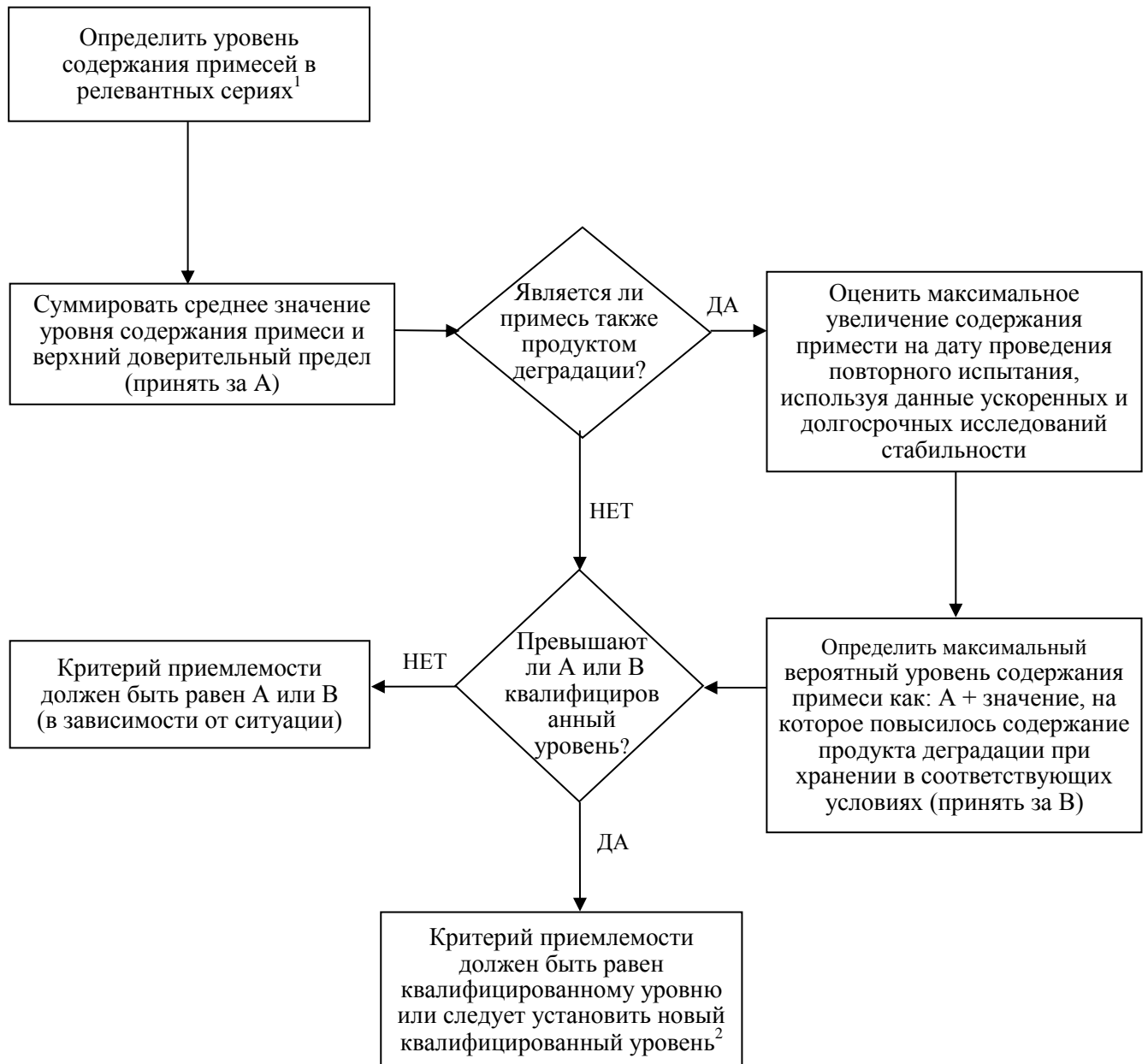
В спецификации указывается методика (выполняемая механически или вручную). Следует четко установить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий

или исключения данного показателя из спецификации, достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

о) время восстановления: в отношении всех парентеральных лекарственных препаратов, требующих восстановления, необходимо предусмотреть критерии приемлемости по времени восстановления. Необходимо обосновать выбор растворителя. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

## Схема решений № 1

Установление критерия приемлемости для контролируемой примеси в активной фармацевтической субстанции

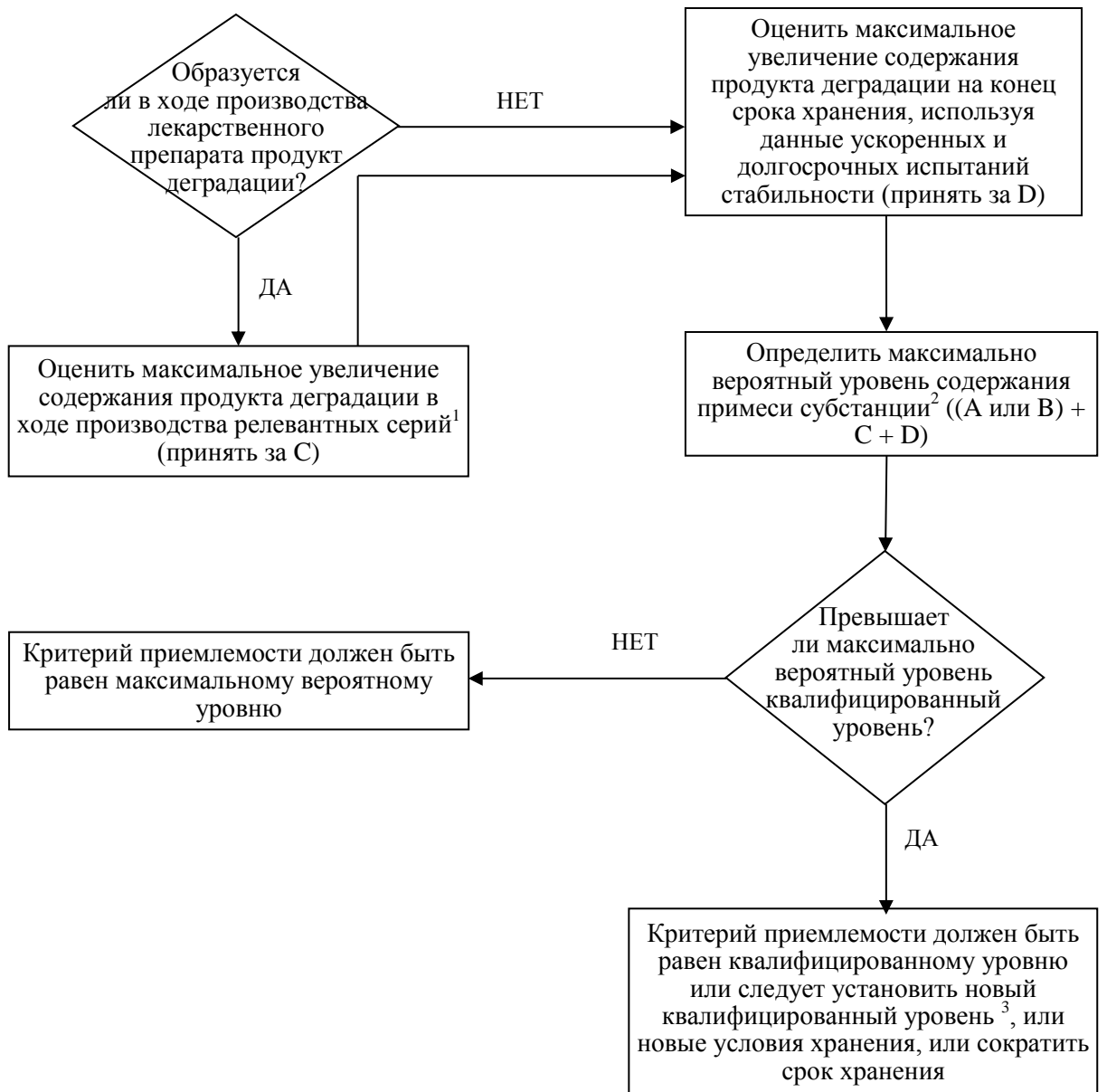


<sup>1</sup> Релевантные серии — серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.

<sup>2</sup> См. правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией

<sup>3</sup> Определение: верхний доверительный предел равен стандартному отклонению результатов анализа серий, умноженному на 3.

## Схема решений № 2

Установление критерия приемлемости  
для продукта деградации в лекарственном препарате

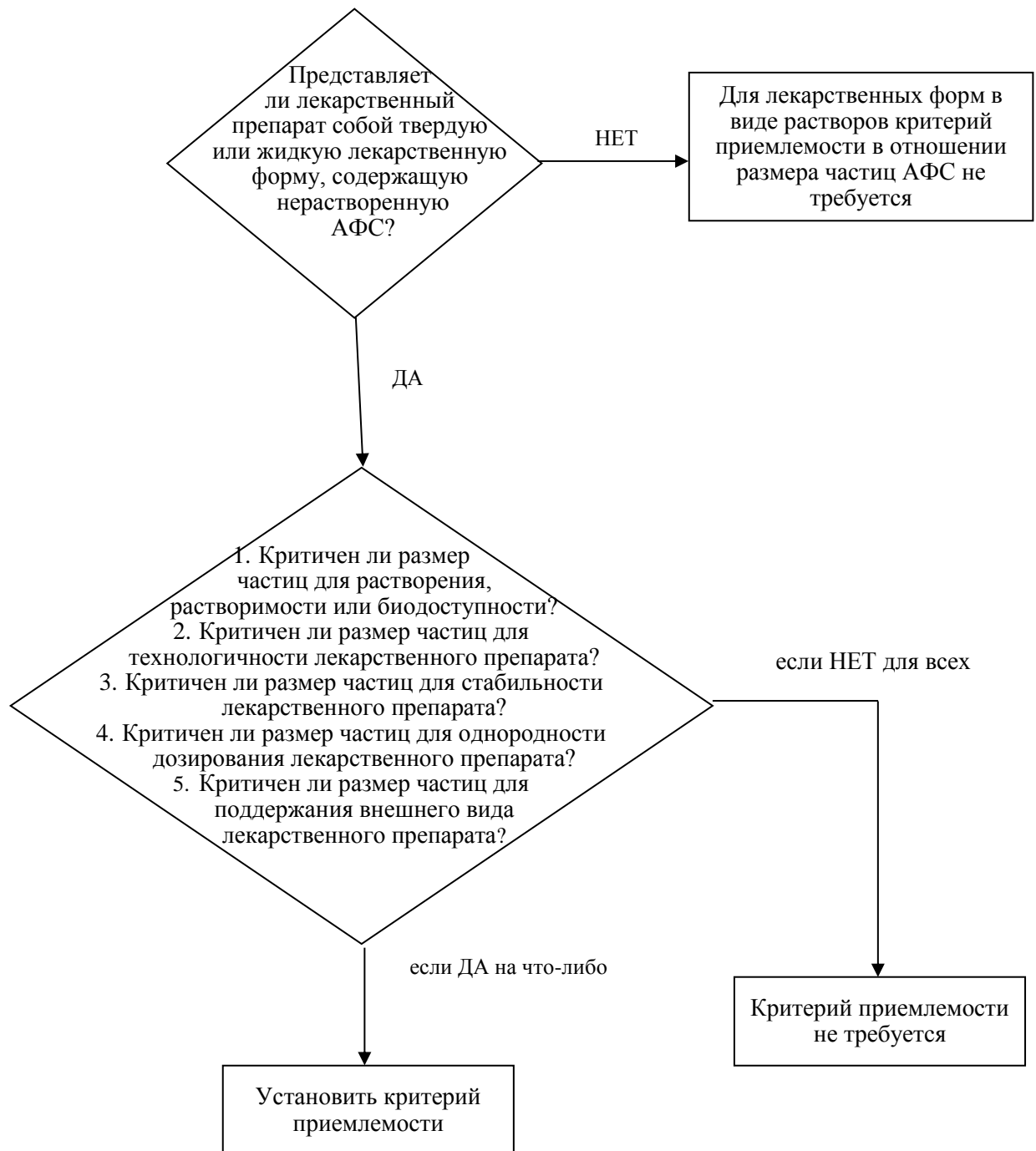
<sup>1</sup> Релевантные серии — серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.

<sup>2</sup> Порядок определения А и В представлены в схеме решений № 1.

<sup>3</sup> См. правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией

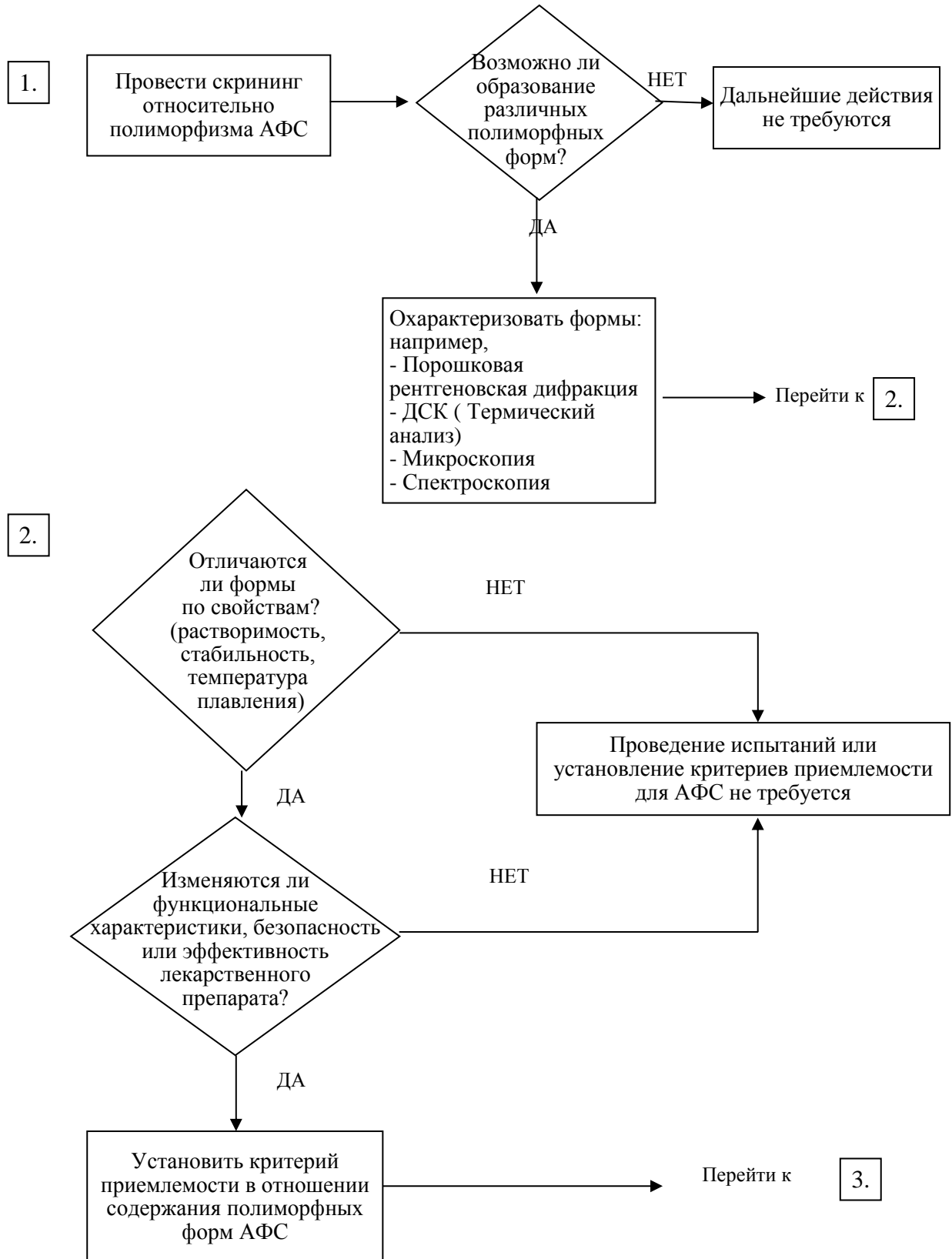
## Схема решений № 3

Установление критериев приемлемости относительно размера частиц активной фармацевтической субстанции

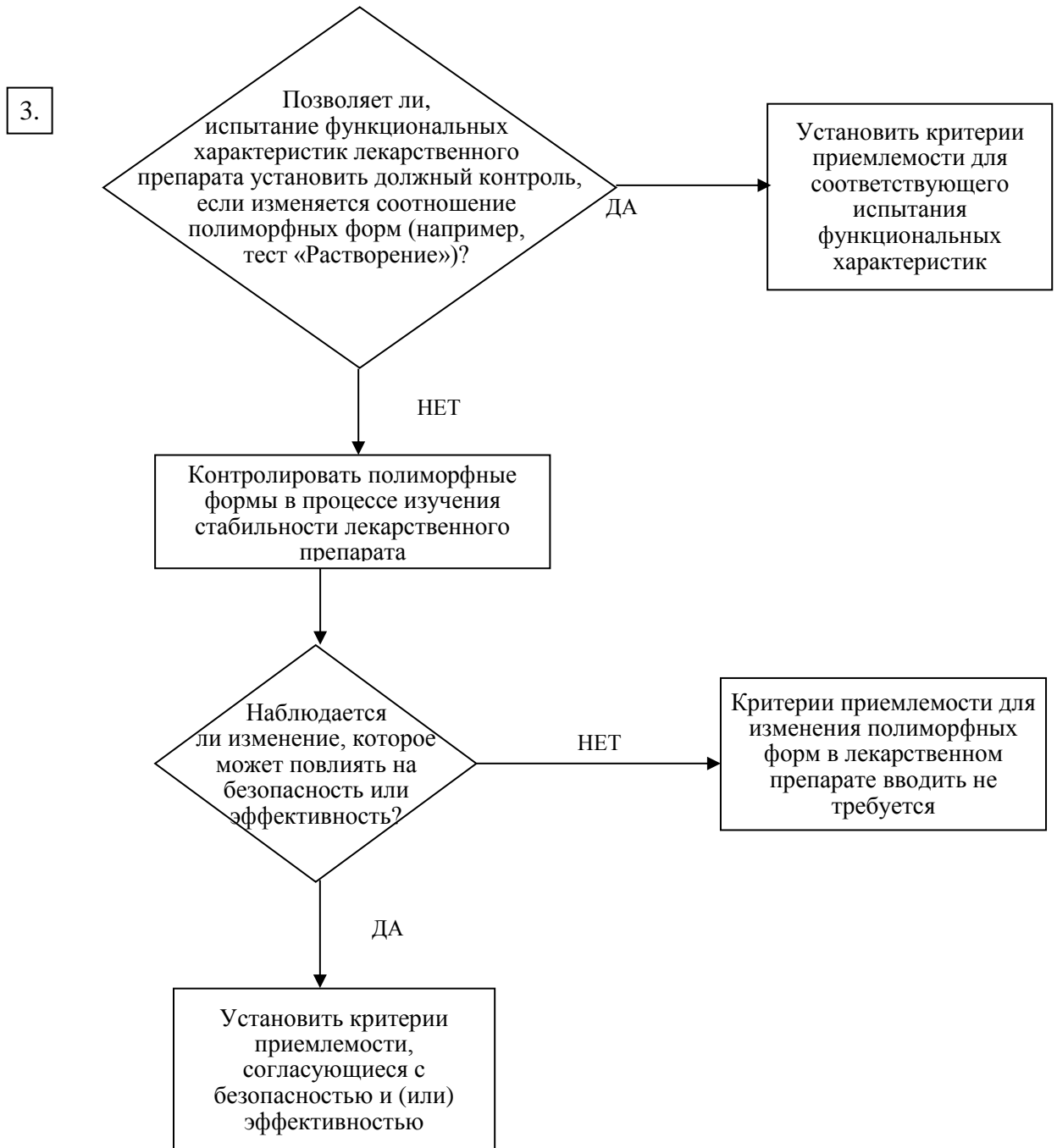


## Схема решений № 4

Определение необходимости введения критериев приемлемости относительно полиморфизма активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов  
Активная фармацевтическая субстанция



Лекарственный препарат – твердая или жидкая лекарственная форма, содержащая нерастворенную активную фармацевтическую субстанцию  
N.B.: Процедуры, указанные на схеме, выполняются только при наличии технической возможности измерения содержания полиморфных форм в лекарственном препарате.



## Схема решений № 5

Включение в спецификацию методик идентификации, количественного определения и определения энантиомеров-примесей для хиральных активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, содержащих хиральные активные фармацевтические субстанции



<sup>1</sup> Хиральные субстанции природного происхождения в настоящем руководстве не рассматриваются.

<sup>2</sup> Как и относительно других примесей, источником которых является исходное сырье, используемое при синтезе активных фармацевтической субстанции, следует предусмотреть контроль качества хиральных веществ, установив пределы для соответствующего исходного сырья или промежуточной продукции, если это обосновано результатами исследований, проведенных в ходе разработки. В основном это случаи, когда имеется несколько хиральных центров (например, три и более) или целесообразен контроль на стадии, предшествующей синтезу конечной активной фармацевтической субстанции.

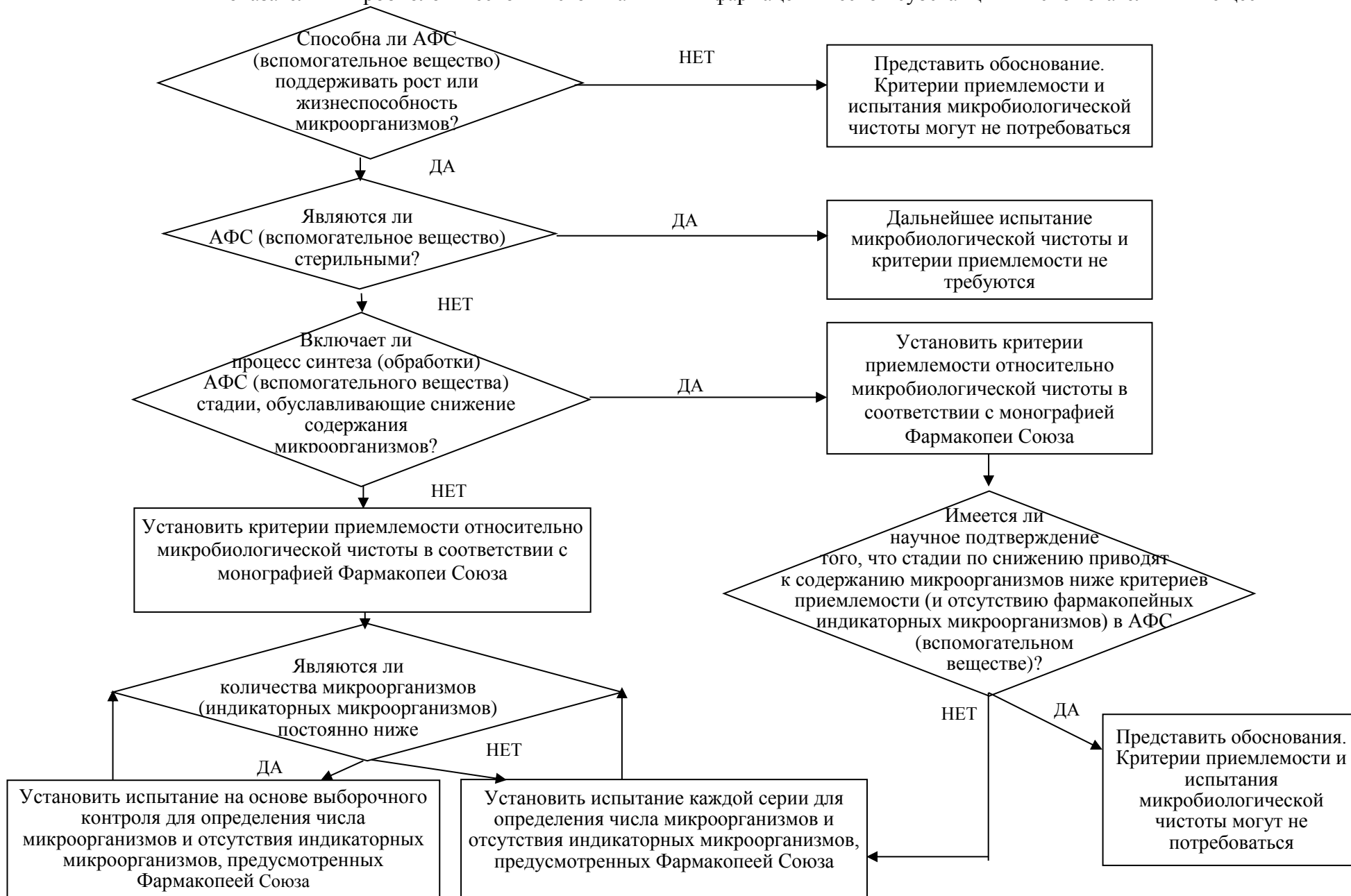
<sup>3</sup> Взамен методики идентификации хирального соединения может быть приемлема методика количественного определения, специфичная относительно хирального соединения, или методика испытания на энантиомеры-примеси.

<sup>4</sup> Взамен методики количественного определения, специфичной относительно хирального соединения, приемлема методика количественного определения, неспецифичная относительно хирального соединения, в сочетании с методикой контроля противоположного энантиомера.

<sup>5</sup> Содержание противоположного энантиомера в активной фармацевтической субстанции можно определить на основании данных, полученных с помощью методики количественного определения, специфичной относительно хирального соединения, или с помощью отдельной методики.

<sup>6</sup> Испытания лекарственного препарата, специфичные относительно стереоизомеров, можно не проводить, если показано, что рацемизация в процессе производства лекарственного препарата и во время хранения готовой лекарственной формы незначительна.

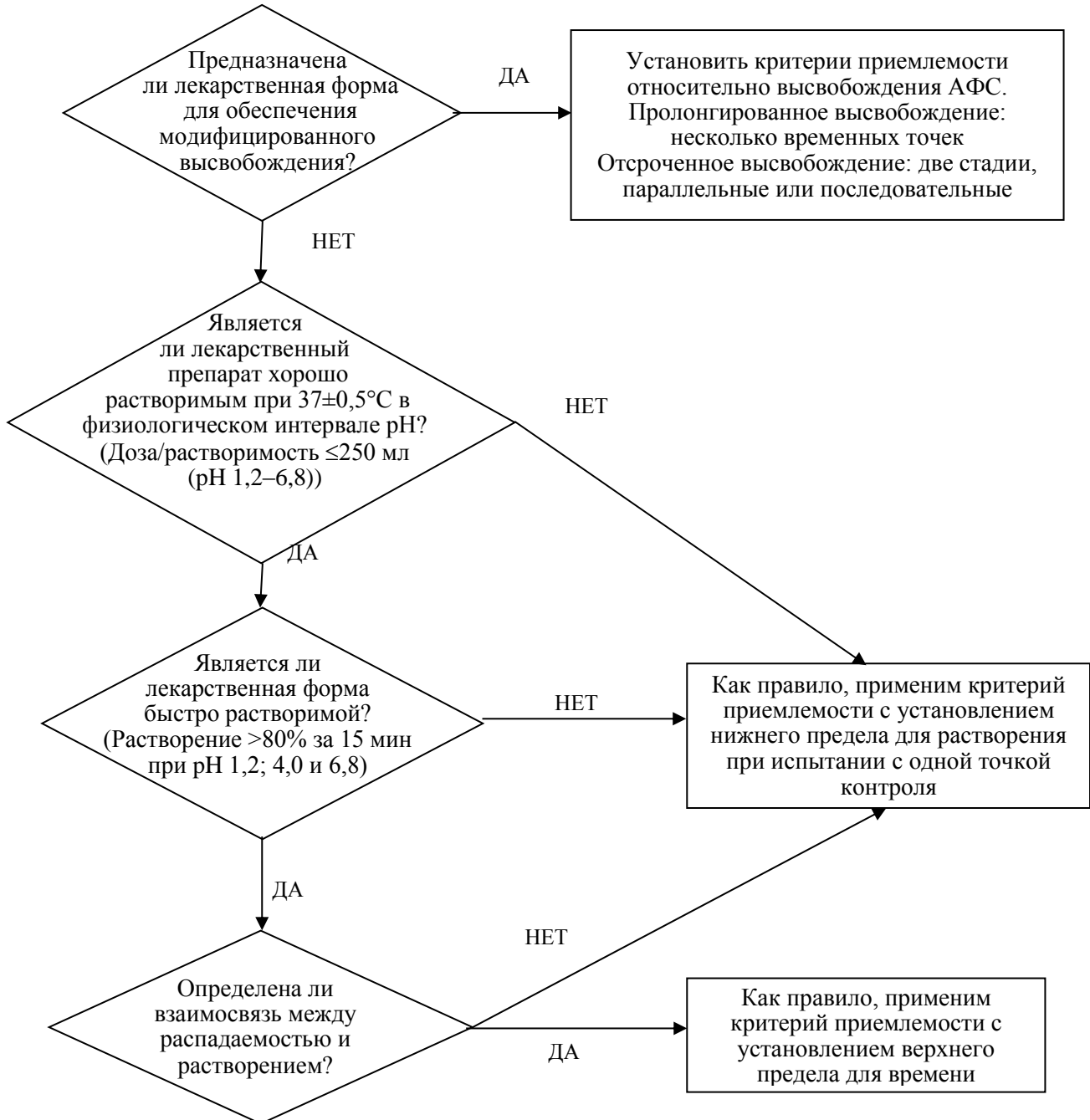
## Показатели микробиологической чистоты активных фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ



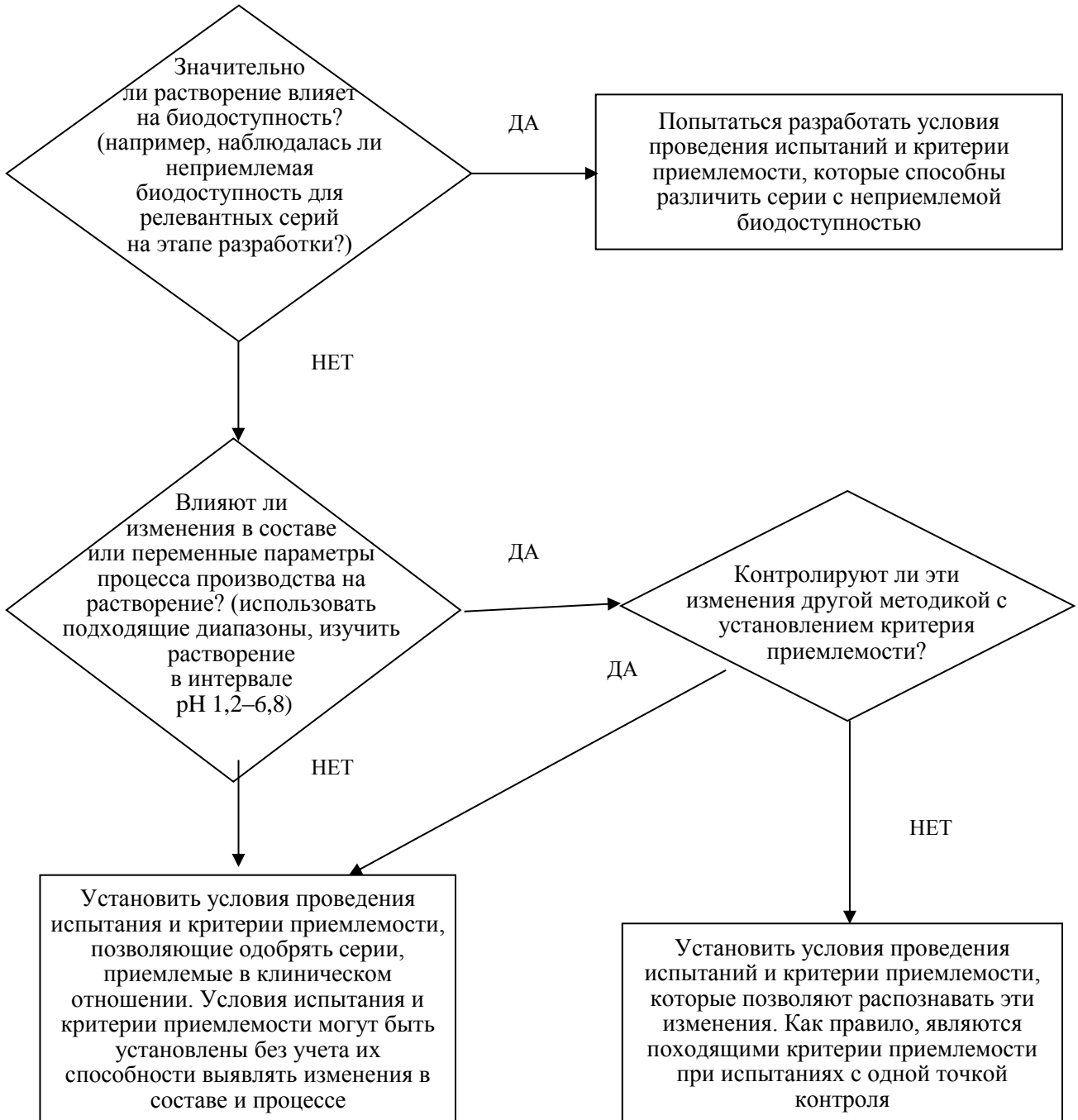
## Схема решений № 7

Установление критериев приемлемости для теста «Растворение» лекарственных препаратов

1. Какой тип критериев приемлемости относительно высвобождения активной фармацевтической субстанции является подходящим?



2. Какие особые условия проведения испытания и критерии приемлемости являются подходящими? [немедленное высвобождение]



3. Какие диапазоны приемлемости являются подходящими? [пролонгированное высвобождение]

