РУКОВОДСТВО

Руководства по качеству
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Спецификации:
контрольные испытания и критерии приемлемости

Руководство 42-3.2:2004

Издание официальное

Киев
Министерство здравоохранения Украины
2004

Содержание

с.

Национальное введение ... IV
1 Область применения ... 1
2 Нормативные ссылки ... 1
3 Термины и определения понятий ... 2
4 Обозначения и сокращения ... 5
5 Рекомендации относительно спецификаций ... 5
5.1 Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости для новых действующих веществ и новых лекарственных средств.. ... 5
5.1.1 Общие указания по применению положений подраздела 5.1 ... 5
5.1.1.1 Цель ... 5
5.1.1.2 Объяснение роли спецификаций ... 5
5.1.1.3 Пояснения относительно области применения ... 6
5.1.2 Общие подходы ... 6
5.1.2.1 Периодические (выборочные) испытания ... 6
5.1.2.2 Критерии приемлемости при выпуске и в течение срока хранения ... 7
5.1.2.3 Испытания в процессе производства ... 7
5.1.2.4 Анализ данных, полученных на этапах планирования и разработки ... 7
5.1.2.5 Ограниченные данные, имеющиеся на момент подачи заявки ... 7
5.1.2.6 Выпуск по параметрам ... 8
5.1.2.7 Альтернативные методики ... 8
5.1.2.8 Фармакопейные испытания и критерии приемлемости ... 8
5.1.2.9 Развивающиеся технологии ... 8
5.1.2.10 Качество действующего вещества и спецификации на лекарственный препарат ... 9
5.1.2.11 Стандартный образец ... 9
5.1.3 Спецификации ... 9
5.1.3.1 Спецификации: определение и обоснование ... 9
5.1.3.2 Общие испытания ... 10
5.1.3.3 Специфические испытания/критерии ... 12
5.2 Спецификации и контрольные испытания для готовых лекарственных средств.. ... 22
5.2.1 Рекомендации по составлению спецификаций ... 22
5.2.1.1 Показатели качества, включаемые в спецификации ... 22
5.2.1.2 Взаимосвязь между спецификациями в регистрационном досье и фармакопеей ... 22
5.2.1.3 Взаимосвязь между спецификацией, применяемой в течение срока хранения, и спецификацией, применяемой при выпуске ... 23
5.2.1.4 Спецификации, применяемые при выпуске, и рутинные испытания при выдаче разрешения на выпуск серий ... 24
5.2.1.5 Допустимые пределы ... 25
5.2.2 Методики испытаний ... 26
5.2.3 Анализ серий ... 27
Приложение А Схемы решений ... 28
Приложение Б Библиография ... 39

CPMP/ICH/282/95 (Q3B) Note for guidance on impurities in new drug products, 1996

(CPMP/ICH/282/95 (Q3B) Руководящие указания по примесям в новых лекарственных препаратах, 1996)

CPMP/ICH/283/95 (Q3C) Note for guidance on impurities: residual solvents, 1997

(CPMP/ICH/283/95 (Q3C) Руководящие указания по примесям: остаточные растворители, 1997)

3 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

3.1 В настоящем руководстве использованы термины, установленные в Руководстве 42-01-2001: валидация; готовая продукция; контроль в процессе производства (производственный контроль); лекарственное средство (лекарственный препарат); нерасфасованная продукция; обеспечение качества; промежуточная продукция; серия; технологический процесс (производственный процесс).

3.2 В настоящем руководстве использован термин, установленный в Руководстве 42-3.3:2004: исходная серия.

3.3 Ниже приведены определения терминов, дополнительно использованных в настоящем руководстве. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованным в этом разделе терминам, приведены на основании [1–3].

3.3.1 **аналитическая валидация** (*analytical validation,* [2,3])

Понятие определяется содержанием документа «Note for guidance validation of analytical procedures: methodology»* и общей статьи ГФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань»[N].

3.3.2 **быстрорастворимые лекарственные препараты** *(rapidly dissolving products,* [1])

Быстрорастворимым считается твердый лекарственный препарат для орального применения с обычным (немедленным) высвобождением, если не менее 80 % от указанного на этикетке количества действующего вещества растворяется в течение 15 мин в каждой из следующих сред: (1) pH 1,2, (2) pH 4,0 и (3) pH 6,8.

3.3.3 **идентифицированная примесь** *(identified impurity,* [1])

Примесь, структура которой известна.

3.3.4 **избыток** *(overage,* [2])

Дополнительное количество вещества (обычно действующего вещества), которое превышает количество, указанное в составе единицы лекарственной формы и которое добавляют при изготовлении серии продукции с целью компенсации потерь в ходе производства и/или во время хранения в окончательной упаковке. Обычно выражают в процентах.

3.3.5 **испытания в процессе производства** *(in-process tests,* [1])

Испытания, которые могут быть проведены в ходе производства действующего вещества или лекарственного препарата, а не как часть официального набора испытаний, которые осуществляют перед выпуском.

3.3.6 **качество** *(quality,* [1])

Соответствие действующего вещества или лекарственного препарата его назначению. Это понятие включает такие показатели как подлинность, сила действия (содержание действующего вещества в количественном выражении)[N] и чистота.

3.3.7 **комбинированный лекарственный препарат** *(combination product,* [1])

Лекарственный препарат, содержащий более одного действующего вещества.

3.3.8 **критерии приемлемости** *(acceptance criteria,* [1])

Числовые пределы, интервалы или другие подходящие пределы приемлемости результатов аналитических процедур.

3.3.9 **лекарственные средства, хорошо растворимые в воде** *(highly water soluble drugs,* [1])

Лекарственные средства, для которых соотношение доза/объем для растворения менее или равен 250 мл в интервале pH от 1,2 до 6,8.

Пример

Самая низкая растворимость соединения А при температуре (37±0,5) °С и pH 6,8 составляет 1,0 мг/мл, а его содержание в лекарственном средстве как действующего вещества составляет 100 мг, 200 мг и 400 мг. Такое лекарственное средство следует считать обладающим низкой растворимостью, поскольку для него соотношение доза/объем для растворения больше 250 мл (400 мг : 1,0 мг/мл = 400 мл).

3.3.10 **модифицированное высвобождение** *(modified release,* [1])

Высвобождение из лекарственных форм, для которых характеристики высвобождения лекарственного вещества (а именно временные рамки и/или место) выбраны таким образом, чтобы достичь терапевтичес-

---

* *Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

ких целей или удобства применения. Эти цели не могут быть достигнуты при использовании обычных лекарственных форм, таких как раствор или лекарственная форма с обычным высвобождением. К твердым лекарственным формам для орального применения с модифицированным высвобождением относятся лекарственные препараты как с отсроченным, так и с пролонгированным высвобождением.

3.3.11 **неидентифицированная примесь** *(unidentified impurity,* [1]*)*

Примесь, для которой определены только качественные аналитические характеристики (например, время удерживания при хроматографическом определении).

3.3.12 **новое действующее вещество** *(new drug substance,* [1]*)*

Ранее не зарегистрированное вещество, обладающее определенным терапевтическим действием; также может называться новым молекулярным веществом или новым химическим веществом. Оно может представлять собой комплексное соединение, простой эфир или соль ранее одобренного (разрешенного к медицинскому применению)[N] действующего вещества.

3.3.13 **новый лекарственный препарат** *(new drug product,* [1]*)*

Лекарственный препарат в такой лекарственной форме (например, таблетка, капсула, раствор, крем и т.д.), в которой он не был ранее зарегистрирован. Он содержит действующее вещество, как правило, но не обязательно, в сочетании со вспомогательными веществами.

3.3.14 **общее испытание** *(universal test,* [1]*)*

Испытание, которое считается потенциально применимым ко всем новым действующим веществам или всем новым лекарственным препаратам (например, внешний вид, идентификация, количественное определение и испытания на примеси).

3.3.15 **обычное высвобождение; немедленное высвобождение** *(immediate release,* [1]*)*

Высвобождение, при котором лекарственное средство растворяется в содержимом желудочно-кишечного тракта без отсрочки начала процесса растворения, пролонгирования процесса растворения или пролонгирования всасывания лекарственного вещества.

3.3.16 **отсроченное высвобождение** *(delayed release,* [1]*)*

Высвобождение лекарственного вещества (или лекарственных веществ), начинающееся не сразу после орального введения лекарственного препарата.

3.3.17 **периодические испытания** *(periodic tests,* [2]*)*

Специальные испытания, которыми при необходимости дополняют рутинные испытания; их проводят с определенной периодичностью, установленной для каждого конкретного случая. Такие испытания указывают отдельно.

3.3.18 **полиморфизм** *(polymorphism,* [1]*)*

Наличие различных кристаллических форм одного и того же действующего вещества. Это понятие может распространяться на продукты сольватации или гидратации (известные также как псевдополиморфные формы) и на аморфные формы.

3.3.19 **примесь** *(impurity,* [1]*)*

Любой компонент действующего вещества, не являющийся по химической структуре этим действующим веществом (1), или любой компонент лекарственного препарата, не являющийся по химической структуре действующим веществом или вспомогательным веществом, входящим в состав лекарственного препарата (2).

3.3.20 **продукт разложения** *(degradation product/decomposition product,* [1]*)*

Молекула, образованная в результате химического изменения в молекуле лекарственного вещества, произошедшего с течением времени и/или вызванного воздействием света, температуры, pH, воды, либо в результате реакции со вспомогательным или другим действующим[N] веществом и/или с системой первичная упаковка/укупорочный элемент.

3.3.21 **пролонгированное высвобождение** *(extended release,* [1]*)*

Высвобождение действующего вещества в течение длительного периода после применения лекарственного препарата благодаря специально подобранному составу.

3.3.22 **растворитель** *(solvent,* [1]*)*

Неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве носителя при приготовлении растворов или суспензий в ходе синтеза действующего вещества или при производстве лекарственного препарата.

3.3.23 **рацемат** *(racemate,* [1]*)*

Смесь (твердая, жидкая, газообразная или раствор) эквимолекулярных количеств двух видов энантиомеров, которая не обладает оптической активностью.

3.3.24 **реактив** *(reagent,* [1]*)*

Вещество, используемое при производстве действующего вещества и не являющееся исходным сырьем или растворителем.

3.3.25 **рутинные испытания** *(routine tests,* [2]*)*

Испытания, которые проводят для каждой промышленной серии промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции.

3.3.26 **спецификация** *(specification,* [1,2]*)*

Перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующих критериев приемлемости, представляющих собой числовые пределы, интервалы или другие критерии для описываемых испытаний. В спецификации устанавливают набор критериев, которым должны соответствовать действующее вещество или лекарственный препарат для того, чтобы они считались пригодными для их предполагаемого применения. «Соответствие спецификациям» означает, что действующее вещество и/или лекарственный препарат будут соответствовать приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно указанным в этих спецификациях аналитическим методикам. Спецификации представляют собой необходимые стандарты качества, которые предлагает и обосновывает производитель, а согласовывают компетентные уполномоченные органы [1].

Качественные и/или количественные характеристики, которым должна соответствовать данная продукция, с указанием методик испытаний и допустимых пределов [2].

3.3.27 **спецификация на готовую продукцию, применяемая при выпуске** *(specification of the finished product (at release),* [2]*)*

Монография, определяющая качественные и количественные характеристики, которым должна соответствовать готовая продукция на момент ее производства (при выпуске), с указанием методик испытаний и допустимых пределов.

3.3.28 **спецификация на готовую продукцию, применяемая в течение срока хранения** *(specification of the finished product (up to the end of shelf life),* [2]*)*

Монография, определяющая качественные и количественные характеристики, которым должен соответствовать лекарственный препарат (находящийся на рынке) в течение установленного срока хранения, с указанием методик испытаний и допустимых пределов.

3.3.29 **специфицированная примесь** *(specified impurity,* [1]*)*

Идентифицированная или неидентифицированная примесь, которая выбрана для включения в спецификацию на действующее вещество или лекарственный препарат. Чтобы гарантировать качество действующего вещества или лекарственного препарата, эту примесь приводят в спецификации отдельно с указанием предельного содержания.

3.3.30 **специфическое испытание** *(specific test,* [1]*)*

Испытание, которое считают применимым для конкретного действующего вещества или конкретного лекарственного препарата в зависимости от их специфических свойств и/или назначения.

3.3.31 **факторизация** *(factorisation,* [2]*)*

Корректировка массы взятого для производства серии продукции вещества (как правило, действующего вещества) на основании расчета, проведенного с учетом фактической активности этого вещества, установленной для его конкретной серии путем количественного определения.

Пример

Если теоретическое количество действующего вещества в серии готовой продукции должно составлять 100 г, а при количественном определении установлено, что в данной серии вещества содержится 92,0 % масс., то факторизированная масса, которую необходимо взять, составит 100 г · 100 : 92,0 = 108,7 г.

3.3.32 **хиральный** *(chiral,* [1]*)*

Не совпадающий с зеркальным отображением; термин применяется к молекулам, конформациям и макроскопическим объектам, таким как кристаллы. Этот термин распространяется и на образцы веществ, молекулы которых являются хиральными, даже в том случае, когда макроскопические агрегаты таких молекул являются рацемическими.

3.3.33 **энантиомеры** *(enantiomers,* [1]*)*

Соединения с такой же молекулярной формулой, что и действующее вещество, но отличающиеся от него пространственным расположением атомов в молекуле и являющиеся не совпадающими зеркальными отображениями.

3.4 Приведенные в разделе 3 определения понятий применяют к терминам, которые используются в настоящем руководстве. Определения этих терминов могут отличаться в других нормативных документах, либо термины могут иметь иные значения.

4 ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ —Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ —высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ —газовая хроматография
ГФУ —Государственная Фармакопея Украины
ДСК —дифференциальная сканирующая калориметрия
ДТА —дифференциальный термический анализ
ЕС —Европейский Союз
МС —масс-спектрометрия
США —Соединенные Штаты Америки
ТГА —термический гравиметрический анализ
УФ —ультрафиолетовый
ЯМР —ядерный магнитный резонанс
CPMP —Committee for Proprietary Medicinal Products (Комитет по патентованным лекарственным средствам)
GMP —Good Manufacturing Practice (надлежащая производственная практика)
ICH —International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)
LAL-тест —Limulus amoebocyte lysate test (испытание с использованием лизата амебоцитов мечехвоста Limulus polyphemus)
PDG —Pharmacopoeial Discussion Group (фармакопейная дискуссионная группа)

5 РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО СПЕЦИФИКАЦИЙ

5.1 Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости для новых действующих веществ и новых лекарственных средств

5.1.1 Общие указания по применению положений подраздела 5.1

5.1.1.1 **Цель**

Положения подраздела 5.1 предназначены для установления, насколько это возможно, единого набора показателей для включения в спецификации на новые действующие вещества и новые лекарственные средства. В подразделе 5.1 приведены руководящие указания по установлению и обоснованию критериев приемлемости и выбору методик испытаний для новых действующих веществ, полученных путем химического синтеза, и произведенных из них новых лекарственных препаратов, которые не были ранее зарегистрированы в Украине.

5.1.1.2 **Объяснение роли спецификаций**

Спецификация — это перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующих критериев приемлемости, представляющих собой числовые пределы, интервалы или другие критерии для описываемых испытаний. В спецификации устанавливают набор критериев, которым должны соответствовать действующее вещество или лекарственный препарат для того, чтобы они считались пригодными для их предполагаемого применения. «Соответствие спецификациям» означает, что действующее вещество и/или лекарственный препарат будут соответствовать приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно аналитическим методикам, указанным в этих спецификациях. Спецификации представляют собой необходимые стандарты качества, которые предлагает и обосновывает производитель, а согласовывают компетентные уполномоченные органы, что является условием для регистрации лекарственных средств.

Спецификации являются одним из элементов общей стратегии контроля действующих веществ и лекарственных средств, разработанной с целью гарантии качества и постоянства характеристик продукции. Другие элементы этой стратегии включают доскональное определение всех характеристик продукции в ходе ее разработки (на этом основываются спецификации), а также строгое соблюдение правил надлежащей производственной практики (GMP): например, подходящие помещения и оборудование, валидированный технологический процесс, валидированные методики испытаний, испытания сырья, испытания в процессе производства, испытания стабильности и т.д.

Выбор набора показателей и методов испытаний для спецификаций осуществляется в большей степени для подтверждения качества действующего вещества и лекарственного препарата, чем для их

полной характеристики; особое внимание должно уделяться тем показателям, относительно которых установлено, что они являются наиболее важными для обеспечения безопасности и эффективности действующего вещества и лекарственного препарата.

5.1.1.3 **Пояснения относительно области применения**

Качество действующих веществ и лекарственных препаратов определяется их назначением, уровнем разработки, контролем в процессе производства, контролем за соблюдением правил GMP и валидацией процесса, а также спецификациями, применяемыми к ним в ходе разработки и производства. В подразделе 5.1 установлены положения относительно спецификаций, то есть таких испытаний, методик и критериев приемлемости, которые играют ведущую роль в обеспечении качества нового действующего вещества и нового лекарственного препарата при их выпуске и в течение срока хранения. Спецификации являются важной, но не единственной составляющей обеспечения качества. Для гарантии стабильного производства действующих веществ и лекарственных препаратов высокого качества необходимы все элементы системы обеспечения качества.

Положения подраздела 5.1 имеют отношение только к новым лекарственным средствам (включая комбинированные лекарственные препараты) на этапе регистрации и, если это приемлемо, к новым действующим веществам; они не относятся к разрабатываемым действующим веществам или лекарственным препаратам, которые находятся на стадиях клинических испытаний. Положения настоящего подраздела могут применяться к синтетическим и полусинтетическим антибиотикам и низкомолекулярным синтетическим пептидам; однако их недостаточно для адекватного установления спецификаций для высокомолекулярных пептидов и полипептидов, а также биологических/биотехнологических препаратов. Требования к спецификациям, испытаниям и методикам для биологических/биотехнологических препаратов изложены в руководстве «Note for guidance on specifications — Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products»*. Положения подраздела 5.1 также не распространяются на радиофармацевтические лекарственные средства, лекарственные препараты, полученные путем ферментации, олигонуклеотиды, лекарственные препараты из растительного сырья, а также сырье животного или растительного происхождения.

В настоящем подразделе представлены критерии приемлемости, которые следует устанавливать для всех новых действующих веществ и новых лекарственных средств (то есть, общие критерии приемлемости), а также критерии приемлемости, которые следует рассматривать как специфические критерии для конкретных действующих веществ и/или лекарственных форм. Положения подраздела 5.1 не следует рассматривать как всеобъемлющие. Непрерывно продолжается разработка новых и модификация существующих аналитических технологий. Следует использовать такие технологии при наличии соответствующего обоснования.

Положения настоящего подраздела имеют отношение к таким лекарственным формам, как твердые и жидкие лекарственные формы для орального применения, а также лекарственные формы для парентерального введения (малого и большого объема). Это не означает, что приведенный перечень является полным, или что следует ограничиваться только теми лекарственными формами, относительно которых применимы положения подраздела 5.1. Представленные лекарственные формы служат моделями, которые могут быть применимы к другим лекарственным формам, не рассматриваемым в настоящем подразделе. Желательно применение положений подраздела 5.1 и к другим лекарственным формам, например, лекарственным формам для ингаляций (порошкам, растворам и т.д.), лекарственным средствам для местного применения (кремам, мазям, гелям) и трансдермальным системам.

5.1.2 Общие подходы

Изложенные ниже подходы важны для разработки и установления гармонизированных спецификаций. Их применение не является универсальным, но при определенных обстоятельствах следует учитывать каждый из этих подходов. В настоящем подразделе приведено краткое изложение каждого подхода и указаны обстоятельства, при которых его следует применять. Как правило, предложения по применению этих подходов должны быть обоснованы заявителем и перед введением согласованы с компетентным уполномоченным органом.

5.1.2.1 **Периодические (выборочные) испытания**

Периодические (выборочные) испытания — это проведение определенных испытаний при выпуске относительно предварительно выбранных серий и/или через предварительно установленные промежутки времени (а не относительно каждой серии). При этом серии, не подвергаемые испытаниям, должны соответствовать всем критериям приемлемости, установленным для этой продукции. Такое проведение испытаний представляет собою неполную программу испытаний и, следовательно, должно быть представлено в компетентный уполномоченный орган для согласования перед его введением. Этот подход может быть

* *Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

применим, например, к испытаниям на остаточные количества органических растворителей и микробиологическую чистоту относительно твердых лекарственных форм для орального применения. Признано, что на момент подачи заявки на регистрацию лекарственного средства заявитель может располагать только ограниченными данными (см. п. 5.1.2.5). Следовательно, данный подход, как правило, необходимо применять после регистрации лекарственного средства. При проведении испытаний о каждом случае несоответствия критериям приемлемости, установленным для периодических испытаний, следует в установленном порядке уведомлять соответствующий(ие) компетентный(ые) уполномоченный(ые) орган (органы). Если эти данные свидетельствуют о необходимости возобновления рутинных (постоянных) испытаний, следует ввести испытания при выпуске относительно каждой серии.

5.1.2.2 **Критерии приемлемости при выпуске и в течение срока хранения**

Подход, связанный с различием критериев приемлемости при выпуске и в течение срока хранения, применим только к лекарственным препаратам. Этот подход предусматривает установление более строгих критериев при выпуске лекарственного препарата по сравнению с критериями, применяемыми в течение срока хранения*. Примерами показателей для применения этого подхода могут служить количественное определение и уровни содержания примесей (продуктов разложения).

5.1.2.3 **Испытания в процессе производства**

Испытания в процессе производства в контексте подраздела 5.1 — это испытания, которые могут быть проведены в ходе производства действующего вещества или лекарственного средства при условии, что это более предпочтительно, чем проводить их как часть официального набора испытаний, осуществляемых перед выпуском продукции.

Испытания в процессе производства, которые проводят только для регулирования параметров процесса в рамках рабочего диапазона (например, испытания твердости и хрупкости ядер таблеток, на которые должно быть нанесено покрытие, и массы отдельных таблеток), не включают в спецификацию.

Определенные испытания, проводимые в ходе производственного процесса, могут быть достаточны для подтверждения соответствия требованиям спецификации, если такое же испытание включено в спецификацию и если критерий приемлемости идентичен требованию, установленному в спецификации, применяемой при выпуске, или является более строгим (например, pH раствора). Однако такой подход должен пройти валидацию для доказательства того, что функциональные характеристики продукции или результаты ее испытаний в процессе производства не изменились по отношению к готовой продукции.

5.1.2.4 **Анализ данных, полученных на этапах планирования и разработки**

Спецификации следует составлять на основании опыта и данных, накопленных в ходе разработки нового действующего вещества или лекарственного средства. На основании этих данных можно предложить исключить некоторые испытания из спецификации или заменить их, например:

а) исключить испытания на микробиологическую чистоту действующих веществ и твердых лекарственных форм, которые, как было показано в ходе разработки, не поддерживают жизнеспособность и рост микроорганизмов (см. схемы решений № 6 и № 8 в приложении А);

б) исключить определение веществ, экстрагируемых из упаковки, если было доказано с воспроизводимыми результатами, что в лекарственном препарате не обнаружено экстрагируемых веществ, или их количество соответствует принятым стандартам относительно безопасности;

в) определение размера частиц может быть проведено как испытание в процессе производства или выполнено как испытание при выпуске в зависимости от влияния этого показателя на функциональные характеристики продукции;

г) испытание на растворение относительно твердых лекарственных форм для орального применения с обычным высвобождением, приготовленных из действующих веществ, хорошо растворимых в воде, может быть заменено испытанием на распадаемость, если для этих лекарственных препаратов в ходе разработки было доказано быстрое высвобождение действующего вещества (см. схемы решений № 7(1) — № 7(2) в приложении А).

5.1.2.5 **Ограниченные данные, имеющиеся на момент подачи заявки**

Признано, что на момент подачи заявки на регистрацию заявитель может располагать только ограниченным количеством данных; это может оказать влияние на процесс установления критериев приемлемости. В

---

* *В Японии и США этот подход может быть применим только относительно «внутренних» критериев, а не относительно критериев при выпуске, одобряемых уполномоченным органом. То есть, в этих регионах критерии приемлемости, одобренные уполномоченным органом, одинаковы на момент выпуска и на протяжении всего срока хранения. Однако заявитель может установить более строгие «внутренние» пределы для критерия на момент выпуска, чтобы обеспечить большую уверенность в том, что лекарственный препарат будет соответствовать одобренному уполномоченным органом критерию приемлемости в течение срока хранения. В ЕС установлено регуляторное требование — иметь отдельные спецификации, применяемые при выпуске и в течение срока хранения, если они различны.*

результате, по мере накопления дополнительного опыта производства конкретного действующего вещества или лекарственного препарата, может возникнуть необходимость пересмотреть критерии приемлемости (например, допустимые пределы содержания определенной примеси). Критерии приемлемости на момент подачи заявки следует устанавливать обязательно на основании соображений безопасности и эффективности.

Если имелось только ограниченное количество данных, то первоначально утвержденные испытания и критерии приемлемости следует пересматривать по мере накопления информации с учетом того, возможно ли внесение изменений. В зависимости от ситуации могут быть установлены как менее, так и более строгие критерии приемлемости.

5.1.2.6 **Выпуск по параметрам**

В определенных случаях, при условии одобрения компетентным уполномоченным органом, в качестве рабочей альтернативы рутинным испытаниям лекарственного препарата при выпуске может быть использован выпуск по параметрам. Одним из примеров является испытание на стерильность лекарственных препаратов, стерилизуемых в окончательной первичной упаковке на завершающей стадии (подвергаемых конечной стерилизации)[N]. В этом случае выпуск каждой серии осуществляется на основании удовлетворительных результатов контроля определенных параметров, например, температуры, давления и продолжительности фазы (фаз) конечной стерилизации при производстве лекарственного препарата. Эти параметры, как правило, можно контролировать и измерять с большой точностью, вследствие чего они более надежны для прогнозирования обеспечения стерильности, чем испытания на стерильность готовой продукции. В программу выпуска по параметрам могут быть включены соответствующие лабораторные испытания (например, использование химического или физического индикатора). Важно отметить, что перед тем, как предложить выпуск по параметрам, процесс стерилизации должен быть надлежащим образом валидирован; через установленные промежутки времени посредством проведения ревалидации следует также подтверждать сохранение валидированного состояния. При осуществлении выпуска по параметрам показатель, контролируемый косвенно (например, стерильность), вместе со ссылкой на соответствующую методику испытаний следует включить в спецификации.

5.1.2.7 **Альтернативные методики**

Альтернативными являются такие методики, которые можно использовать для определения какого-либо показателя, если они позволяют контролировать качество действующего вещества или лекарственного препарата так же, как официальная методика или лучше ее. Например, для таблеток, которые, как было доказано, не разлагаются в ходе производственного процесса, может быть допустимым использование при выпуске спектрофотометрической методики в качестве альтернативы официальной хроматографической методике. Однако хроматографическая методика может использоваться для доказательства соответствия критериям приемлемости в течение срока хранения лекарственного препарата.

5.1.2.8 **Фармакопейные испытания и критерии приемлемости**

В ГФУ, Европейской Фармакопее или другой соответствующей фармакопее приведены определенные методики или ссылки на них. Во всех случаях, когда это целесообразно, следует использовать фармакопейные методики*.

5.1.2.9 **Развивающиеся технологии**

Непрерывно разрабатываются новые аналитические технологии и происходят изменения в существующих технологиях. Следует использовать такие технологии, если это дает дополнительную гарантию качества, или их применение обосновано иными соображениями.

** Поскольку существуют различия между фармакопейными методиками и/или критериями приемлемости, приведенными в фармакопеях сторон ICH (ЕС, США и Японии), составление гармонизированной спецификации возможно только в том случае, если методики и критерии приемлемости считаются пригодными с точки зрения компетентных уполномоченных органов всех этих регионов.*

Применимость документа ICH Q6A в полном объеме зависит от успешного завершения гармонизации фармакопейных методик относительно некоторых показателей, обычно включаемых в спецификации на новые действующие вещества или новые лекарственные препараты. Фармакопейная дискуссионная группа (PDG) Европейской Фармакопеи, Фармакопеи Японии и Фармакопеи США взяла обязательство гармонизировать методики.

В тех случаях, когда достигнута гармонизация, приемлемым во всех трех регионах является приведение в спецификации соответствующей ссылки на гармонизированную методику и критерии приемлемости. Например, после гармонизации данные о стерильности, полученные при использовании методики Фармакопеи Японии, сама методика и критерии приемлемости считаются пригодными при регистрации во всех трех регионах. С целью обозначения гармонизированного статуса таких методик достигнута договоренность о включении в соответствующие тексты формулировки, указывающей, что методики и критерии приемлемости всех трех фармакопей считаются эквивалентными и следовательно взаимозаменяемыми.

Поскольку общее значение документа ICH Q6A связано со степенью гармонизации аналитических методик и критериев приемлемости, установленных в фармакопеях, члены рабочей группы экспертов Q6A приняли решение о том, что ни одна из трех фармакопей не должна вносить изменения в гармонизированную монографию в одностороннем порядке. В соответствии с методикой PDG по пересмотру гармонизированных монографий и разделов «ни одна фармакопея не может в одностороннем порядке пересматривать какую-либо монографию или раздел после их принятия или публикации».

5.1.2.10 **Качество действующего вещества и спецификации на лекарственный препарат**

Как правило, нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата относительно показателей качества, однозначно относящихся к действующему веществу. Например, обычно не следует проводить испытание лекарственного препарата на наличие примесей, которые контролируют в действующем веществе и которые связаны с процесом синтеза, а не являются продуктами разложения. Для получения более подробной информации следует обращаться к руководству «Note for guidance on impurities in new drug products»*.

5.1.2.11 **Стандартный образец**

Стандартный образец (или стандартное вещество) — это вещество, приготовленное для использования в качестве стандарта при количественном определении, идентификации или испытании на чистоту. Качество стандартного образца должно соответствовать его назначению. Стандартное вещество часто характеризуют и оценивают в соответствии с его назначением посредством дополнительных процедур, отличающихся от используемых при проведении рутинных испытаний. Для стандартных образцов новых действующих веществ, предназначенных для использования при количественных определениях, следует в достаточной мере идентифицировать и/или контролировать примеси и *определять чистоту с помощью методики количественного определения.*

5.1.3 Спецификации

5.1.3.1 **Спецификации: определение и обоснование**

5.1.3.1.1 Определение спецификаций

Спецификация — это перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и соответствующих критериев приемлемости, представляющих собой числовые пределы, интервалы или другие критерии для описываемых испытаний. В спецификации устанавливают набор критериев, которым должны соответствовать действующее вещество или лекарственный препарат для того, чтобы они считались пригодными для их предполагаемого применения. «Соответствие спецификациям» означает, что действующее вещество и/или лекарственный препарат будут соответствовать приведенным критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно аналитическим методикам, указанным в этих спецификациях. Спецификации представляют собой необходимые стандарты качества, которые предлагает и обосновывает производитель, а согласовывают компетентные уполномоченные органы, что является условием для регистрации лекарственных средств.

Кроме испытаний, проводимых при выпуске, спецификация может включать перечень испытаний, осуществляемых в процессе производства (как описано в п. 5.1.2.3), периодических (выборочных) испытаний и других испытаний, которые не всегда проводят относительно каждой серии. В таких случаях заявитель должен установить, какие испытания постоянно проводят относительно каждой серии, а какие испытания не являются таковыми, с указанием и обоснованием фактической периодичности проведения испытаний. В этом случае действующее вещество и/или лекарственный препарат все равно должны соответствовать всем критериям приемлемости, если будут проведены соответствующие испытания.

Следует отметить, что внесение изменений в спецификацию после регистрации требует предварительного согласования с компетентным уполномоченным органом.

5.1.3.1.2 Обоснование спецификаций

Если спецификацию предлагают впервые, следует представить обоснование каждой методики и каждого критерия приемлемости, включенных в спецификацию. В зависимости от ситуации такое обоснование должно содержать имеющие отношение к делу данные по разработке, фармакопейные стандарты, результаты испытаний действующих веществ и лекарственных препаратов, использовавшихся при токсикологических и клинических испытаниях, а также результаты ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности. Кроме того, следует принять во внимание приемлемый диапазон вероятной вариабельности аналитической методики и производственного процесса. Следует учесть всю эту информацию.

Могут быть применимыми и приемлемыми также другие подходы, отличающиеся от изложенных в этом подразделе. Альтернативные подходы заявитель должен обосновать. Такое обоснование должно базироваться на данных, полученных на основании опыта синтеза нового действующего вещества и/или процесса производства нового лекарственного препарата. При этом обосновании можно рассматривать теоретические допустимые пределы для конкретной методики или конкретного критерия приемлемости, однако независимо от применяемого подхода основополагающими должны быть полученные фактические результаты.

---

* *Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

При составлении и обосновании спецификаций следует учитывать результаты испытаний серий, включенных в программу испытаний стабильности, а также серий, полученных при масштабировании и валидации процесса; особое внимание должно быть уделено исходным сериям, используемым для испытаний стабильности. Если планируется использование нескольких производственных участков, то при первоначальном установлении испытаний и критериев приемлемости рекомендуется рассмотреть данные, полученные на этих участках. Это необходимо, если первоначальный опыт производства действующего вещества или лекарственного препарата на любом конкретном участке ограничен. Если при установлении испытаний и критериев приемлемости используются данные, полученные на одном репрезентативном производственном участке, то продукция, произведенная на всех других участках, также должна соответствовать этим критериям.

При обосновании определенных критериев приемлемости рекомендуется представление результатов испытаний в графической форме, в частности, значений количественного содержания и уровней примесей. При таком представлении результатов испытаний следует включить данные, полученные в ходе разработки, вместе с данными о стабильности, имеющимися для серий нового действующего вещества или нового лекарственного препарата, полученных с помощью таких процессов, которые предложены для промышленного производства. Обоснование предлагаемого исключения испытания из спецификации должно базироваться на данных, полученных в ходе разработки, а также данных валидации процесса (если это целесообразно).

5.1.3.2 **Общие испытания**

При применении рекомендаций, изложенных в п. 5.1.3.2, следует учитывать положения руководств «Note for guidance validation of analytical methods: definitions and terminology» и «Note for guidance validation of analytical procedures: methodology»*, а также общей статьи ГФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань»[N].

5.1.3.2.1 Новые действующие вещества

Приведенные ниже испытания и критерии приемлемости, как правило, применимы ко всем новым действующим веществам.

а) Описание

Должна быть представлена качественная характеристика относительно физического состояния (например, твердое вещество, жидкость) и цвета нового действующего вещества. Если какие-либо из этих характеристик изменяются во время хранения, то такое изменение следует изучить и предпринять надлежащие меры.

б) Идентификация

Испытания при идентификации должны давать возможность наилучшим образом различать близко родственные по структуре соединения, которые, возможно, могут содержаться в действующем веществе. Испытания при идентификации должны быть специфичными для нового действующего вещества, например, абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области. Идентификация только методом хроматографии по времени удерживания не считается специфичной. Однако, как правило, является допустимым использование двух хроматографических методик, если разделение основывается на различных принципах, или есть комбинация испытаний в одной методике, например, ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектором, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС. Если новое действующее вещество представляет собой соль, то испытания для ее идентификации должны быть специфичными в отношении каждого из ионов. Может быть достаточным испытание, специфичное в отношении самой соли.

Для оптически активных новых действующих веществ может быть необходимым специфичное испытание для их идентификации или проведение количественного определения, специфичного в отношении хирального соединения. Более подробную информацию по этому вопросу см. в п. 5.1.3.3.1(г).

в) Количественное определение

Для определения содержания нового действующего вещества должна быть включена специфичная методика, позволяющая получать стабильные результаты. Во многих случаях возможно применение одной и той же методики (например, ВЭЖХ) как для количественного определения нового действующего вещества, так и для определения содержания примесей.

В тех случаях, когда обосновано использование неспецифичной методики количественного определения, для достижения специфичности следует использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для количественного определения действующего вещества выбрано титрование, следует использовать сочетание количественного определения и подходящего испытания на примеси.

** Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

г) Примеси

В эту категорию включены органические и неорганические примеси, а также остаточные количества органических растворителей. Для получения более полной информации следует обращаться к руководствам «Note for guidance on impurities in new drug substances» и «Note for guidance on impurities: residual solvents»*.

Схема решений № 1 (см. приложение А) посвящена экстраполяции значимых пределов содержания примесей из набора данных, полученных в ходе разработки. Маловероятно, чтобы на момент подачи заявки на регистрацию имелось достаточное количество данных для оценки стабильности процесса. Поэтому считается нецелесообразным на момент подачи заявки на регистрацию устанавливать строго ограниченные критерии приемлемости на основании имеющихся данных, полученных при анализе серий (см. п. 5.1.2.5).

5.1.3.2.2 Новые лекарственные препараты

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

а) Описание

Следует представить качественное описание лекарственной формы (например, размер, форма и цвет). Если какие-либо из этих характеристик изменяются в ходе производства или во время хранения, такое изменение следует изучить и предпринять надлежащие меры. Критерии приемлемости должны включать окончательный приемлемый внешний вид. Если во время хранения наблюдается изменение окраски, то может быть целесообразным включение количественной методики.

б) Идентификация

Испытания при идентификации должны устанавливать подлинность нового(ых) действующего(их) вещества (веществ) в новом лекарственном препарате и давать возможность разграничить близко родственные по структуре соединения, которые, возможно, могут присутствовать. Испытания при идентификации должны быть специфичными для нового действующего вещества, например, абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области. Идентификация только методом хроматографии по времени удерживания не считается специфичной. Однако, как правило, считается допустимым использование двух хроматографических методик, когда разделение основывается на различных принципах, или есть комбинация испытаний в одной методике, например, ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектором, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС.

в) Количественное определение

С целью установления силы действия (количественного содержания действующего вещества) для всех новых лекарственных препаратов следует включить специфичную методику количественного определения, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях возможно применение одной и той же методики (например, ВЭЖХ) как для количественного определения нового действующего вещества, так и для определения содержания примесей. Для количественного определения в новых лекарственных препаратах могут быть использованы результаты испытаний на однородность содержания, если методы, используемые для определения однородности содержания, являются также приемлемыми для количественных определений.

В тех случаях, когда обосновано использование неспецифичной методики количественного определения, для достижения специфичности следует использовать другие подтверждающие аналитические методики. Например, если для количественного определения действующего вещества выбрано титрование, то следует использовать сочетание количественного определения и подходящего испытания на примеси. Если в случае использования неспецифичной методики количественного определения имеются данные о влиянии вспомогательного вещества на результаты анализа, то следует использовать специфичную методику.

г) Примеси

В эту категорию включены органические и неорганические примеси (продукты разложения), а также остаточные количества органических растворителей. Для получения более полной информации следует обращаться к руководствам «Note for guidance on impurities in new drug substances» и «Note for guidance on impurities: residual solvents»*.

В новом лекарственном препарате необходимо контролировать органические примеси, образующиеся в результате разложения нового действующего вещества, а также примеси, возникающие в ходе процесса производства лекарственного средства. Следует установить приемлемые пределы содержания для индивидуальных специфицированных (включенных в спецификацию) продуктов разложе-

** Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

ния, которые могут представлять собой как идентифицированные, так и неидентифицированные продукты разложения (в зависимости от конкретной ситуации), а также пределы суммарного содержания продуктов разложения. Примеси, образующиеся в процессе синтеза нового действующего вещества, как правило, контролируют при испытаниях действующего вещества и следовательно не включают в предел суммарного содержания примесей. Однако если примесь, образующаяся в ходе синтеза, является также и продуктом разложения, уровень ее содержания следует контролировать и включать в предел суммарного содержания примесей. Если с помощью соответствующих аналитических методов убедительно доказано, что действующее вещество не разлагается в составе данного лекарственного препарата при установленных условиях хранения, предлагаемых в заявке на регистрацию, то испытания относительно продуктов разложения можно сократить или исключить при соответствующем разрешении компетентного уполномоченного органа.

Схема решений № 2 (см. приложение А) посвящена экстраполяции значимых пределов содержания продуктов разложения из набора данных, полученных в ходе разработки. Маловероятно, чтобы на момент подачи заявки на регистрацию имелось достаточное количество данных для оценки стабильности процесса. Поэтому считается нецелесообразным на момент подачи заявки на регистрацию устанавливать строго ограниченные критерии приемлемости на основании имеющихся данных, полученных при анализе серий (см. п. 5.1.2.5).

5.1.3.3 **Специфические испытания/критерии**

В зависимости от ситуации для действующих веществ и/или лекарственных препаратов дополнительно к перечисленным выше общим испытаниям могут быть предусмотрены приведенные ниже испытания. Отдельные испытания/критерии следует включать в спецификацию для контроля серии, если они тесно связаны с качеством действующего вещества и лекарственного препарата. В особых случаях или по мере получения новой информации могут потребоваться испытания, которые отличаются от перечисленных ниже испытаний.

5.1.3.3.1 Новые действующие вещества

а) Физико-химические свойства

К ним относятся такие показатели, как pH водного раствора, температура или диапазон температур плавления и коэффициент преломления. Методики, используемые для определения этих показателей, как правило, являются унифицированными и не требуют значительной доработки, например, капиллярный метод определения температуры плавления, рефрактометрия по методу Аббе. Испытания, выполняемые в этой категории, следует включать в спецификацию, исходя из физической природы нового действующего вещества и его назначения.

б) Размер частиц

Для некоторых новых действующих веществ, предназначенных для использования в составе твердых лекарственных форм или суспензий, размер частиц 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.

Схема решений № 3 (см. приложение А) предоставляет дополнительные указания в отношении случаев, когда следует проводить испытание по определению размера частиц.

в) Полиморфные формы

Некоторые новые действующие вещества существуют в различных кристаллических формах, которые отличаются по физическим свойствам. Полиморфизм также может быть связан с продуктами сольватации или гидратации (которые известны также как псевдополиморфные формы) и аморфными формами. Различия между такими формами могут в некоторых случаях оказать влияние на качество и функциональные характеристики новых лекарственных препаратов. Если существуют различия, и было показано, что они могут влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата, биодоступность или стабильность, то следует указать соответствующее состояние твердого вещества.

Чтобы определить, существуют ли множественные формы, обычно используют определение физико-химических свойств с помощью соответствующих методов. Примерами таких методов являются: определение температуры плавления (включая микроскопию при высокой температуре), абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области для веществ в твердом состоянии, дифракция рентгеновских лучей на поверхности порошка, методики термического анализа, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термический гравиметрический анализ (ТГА) и диф-

ференциальный термический анализ (ДТА), а также спектроскопия комбинационного рассеяния, оптическая микроскопия и ЯМР-спектроскопия для веществ в твердом состоянии.

Схемы решений №№ 4(1)-4(3) (см. приложение А) предоставляют дополнительные указания относительно того, когда и как следует контролировать и проверять полиморфные формы.

Примечание. Эти схемы решений необходимо рассматривать последовательно. С помощью схем решений № 4(1) и № 4(2) можно определить, проявляет ли действующее вещество полиморфизм, и могут ли повлиять различные полиморфные формы на функциональные характеристики лекарственного препарата. Схему решений № 4(3) следует применять только в том случае, если доказано, что для действующего вещества характерен полиморфизм, и показано влияние на функциональные характеристики. С помощью схемы решений № 4(3) можно проанализировать возможность изменения полиморфных форм в лекарственном препарате, а также возможность влияния такого изменения на функциональные характеристики лекарственного препарата.

Как правило, в техническом отношении очень трудно измерить полиморфные изменения в лекарственных препаратах. Обычно для контроля функциональных характеристик лекарственного препарата можно использовать косвенное испытание (например, испытание на растворение) (см. схему решений № 4(3) в приложении А), а определять содержание полиморфных форм и устанавливать критерий приемлемости для такого испытания следует только в крайнем случае.

г) Испытания для хиральных новых действующих веществ

Если новое действующее вещество представляет собой преимущественно один энантиомер, а содержание противоположного энантиомера ниже квалификационных и идентификационных пороговых значений, приведенных в руководствах «Note for guidance on impurities in new drug substances» и «Note for guidance on impurities in new drug products»*, то в связи с практическими трудностями количественного определения при низких уровнях содержания противоположный энантиомер не определяют. Однако, с другой стороны, относительно такой примеси в хиральном новом действующем веществе и полученном из него лекарственном препарате следует поступать в соответствии с положениями, изложенными в этом подразделе.

С помощью схемы решений № 5 (см. приложение А) как для новых действующих веществ, так и для новых лекарственных препаратов можно определить, когда могут понадобиться испытания по идентификации для хиральных соединений, испытания на примеси и количественные определения в соответствии со следующими положениями:

1) Действующее вещество

- Примеси

Для хиральных действующих веществ, которые разработаны как одиночный энантиомер, контроль противоположного энантиомера проводят таким же образом, как и относительно других примесей. Однако технические ограничения могут мешать введению таких же пределов 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 количественное определение действующего вещества, позволяющее селективно устанавливать содержание энантиомеров. Для достижения этой цели считается приемлемым использование специфичной для хирального соединения методики количественного определения или комбинации неспецифичной методики количественного определения с соответствующими методами контроля энантиомера-примеси.

- Идентификация

Для действующего вещества, разработанного как одиночный энантиомер, испытание(я) по идентификации должно(ы) обеспечивать возможность различать оба энантиомера и рацемическую смесь. Для действующего вещества, представляющего собой рацемическую смесь, как правило, существуют два случая, когда целесообразно проведение испытания по идентификации стереоизомеров в случае испытаний при выпуске/испытаний на пригодность: 1) когда существует большая вероятность того, что рацемат может быть замещен энантиомером, или 2) когда имеются данные о том, что избирательная кристаллизация может привести к непреднамеренному получению нерацемической смеси.

2) Лекарственный препарат

- Продукты разложения

Если не доказано, что во время производства лекарственной формы и ее хранения рацемизация является незначительной, считается обязательным контроль другого энантиомера в лекарственном препарате.

---

* *Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

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

а) Растворение

Спецификация на твердые лекарственные формы для орального применения, как правило, должна содержать определение высвобождения действующего вещества из лекарственного препарата. Измерения в одной точке, как правило, считают применимыми к лекарственным формам с обычным (немедленным) высвобождением. Для лекарственных форм с модифицированным высвобождением следует установить подходящие условия испытаний и методики отбора проб. Например, для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением следует проводить отбор проб через кратные промежутки времени, а для лекарственных форм с отсроченным высвобождением следует проводить двустадийное испытание (с использованием различных сред последовательно или параллельно, в зависимости от ситуации). В таких случаях при планировании испытаний и установлении критериев приемлемости важно принять во внимание группы населения, для которых предназначен этот лекарственный препарат (например, лица пожилого возраста, страдающие ахлоргидрией). В некоторых случаях (см. п. 5.1.3.3.2.1(б) «Распадаемость») испытание на растворение может быть заменено испытанием на распадаемость (см. схему решений № 7(1) в приложении А).

Если показано, что при изменении скорости растворения значительно изменяется биодоступность, то для лекарственных препаратов с обычным (немедленным) высвобождением желательно разработать условия испытания, которые позволяли бы выявить серии с неприемлемой биодоступностью. Если на растворимость существенно влияют изменения в составе или параметрах процесса, и такие изменения не контролируют с помощью другого установленного в спецификации испытания, то также целесообразно выбрать такие условия испытания на растворение, которые позволяли бы выявить эти изменения (см. схему решений № 7(2) в приложении А).

Если растворение существенно влияет на биодоступность, то следует установить критерии приемлемости для испытания на растворение, чтобы отбраковывать серии с неприемлемой биодоступностью. Однако установленные условия испытания и критерии приемлемости должны позволять одобрять серии, приемлемые в клиническом отношении (см. схему решений № 7(2) в приложении А).

Чтобы установить критерии приемлемости для лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, можно использовать корреляцию результатов испытаний *in vitro* и *in vivo* при условии наличия данных о биодоступности у человека для составов, характеризующихся различной скоростью высвобождения. Если такие данные отсутствуют, и не может быть доказано, что высвобождение лекарственного средства не зависит от условий испытания *in vitro*, критерии приемлемости следует установить на основании имеющихся результатов испытаний серий. Как правило, допустимые отклонения средней скорости высвобождения на заданный момент времени не должны превышать ±10 % от указанного на этикетке содержания действующего вещества (то есть, общее отклонение может составлять 20 %; таким образом, требование (50±10) % означает, что допустимый предел составляет от 40 % до 60 %) за исключением случаев, когда с помощью результатов исследования биоэквивалентности обоснованы более широкие пределы (см. схему решений № 7(3) в приложении А).

б) Распадаемость

Для лекарственных препаратов с высокой скоростью растворения (растворение > 80 % в течение 15 мин при pH 1,2, 4,0 и 6,8), содержащих хорошо растворимые в физиологическом интервале pH лекарственные вещества (доза растворяется в объеме менее 250 мл при pH от 1,2 до 6,8), испытание на растворение можно 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 определение растворения. В таких случаях испытание на растворение можно не проводить. Что касается выбора испытаний на растворение или распадаемость, то предполагается, что для подтверждения надежности состава и производственного процесса следует представлять информацию о разработке (см. схему решений № 7(1) в приложении А).

в) Устойчивость к раздавливанию и истираемость

Как правило, целесообразно проводить испытание устойчивости к раздавливанию и/или истираемости как контроль в процессе производства (см. п. 5.1.2.3). В таких случаях обычно нет необходимости включать эти показатели в спецификацию. Если показатели устойчивости к раздавливанию и истираемость имеют большое значение для качества лекарственного препарата (например, в случае жевательных таблеток), в спецификацию следует включить соответствующие испытания и критерии приемлемости.

г) Однородность

Это понятие включает как однородность массы единиц дозированного лекарственного средства, так и однородность содержания действующего вещества в единицах дозированного лекарственного средства; при испытаниях следует использовать фармакопейные методики. Как правило, спецификация должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если целесообразно, то такие испытания могут проводиться в процессе производства; при этом критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Если для новых лекарственных препаратов отклонения в массе превышают тот допустимый предел, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители при разработке лекарственных препаратов должны удостовериться в том, что лекарственный препарат является достаточно однородным.

д) Содержание воды

Если целесообразно, в спецификацию следует включать определение содержания воды. Критерии приемлемости могут быть обоснованы с помощью данных об эффектах гидратации или об абсорбции воды лекарственным препаратом. В некоторых случаях можно считать достаточным определение потери в массе при высушивании; однако предпочтительно использование методики определения, специфичной в отношении воды (например, титрование по методу К. Фишера).

е) Микробиологическая чистота

Определение содержания микроорганизмов представляет собой неотъемлемый атрибут надлежащей производственной практики и обеспечения качества. Как правило, рекомендуется проводить такие испытания в отношении лекарственного препарата за исключением тех случаев, когда его компоненты подвергались испытаниям до начала производства, а сам производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или размножения микроорганизмов. Хотя настоящее руководство не имеет непосредственного отношения к вспомогательным веществам, следует отметить, что рассматриваемые в нем принципы могут быть применимы и к вспомогательным веществам так же, как и к новым лекарственным препаратам. В обоих случаях целесообразен подход, связанный с проведением выборочных (периодических) испытаний, если это допустимо. (В отношении испытаний микробиологической чистоты вспомогательных веществ см. схему решений № 6 в приложении А).

Следует установить критерии приемлемости в отношении общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требование отсутствия определенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять, используя фармакопейные методики посредством соответствующих процедур при такой частоте отбора проб или в таких временных точках производственного процесса, которые обоснованы имеющимися данными и опытом. При выборе вида испытания (испытаний) на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу действующего вещества, способ производства и назначение лекарственного препарата. При наличии удовлетворительного научного обоснования можно предложить не проводить определение микробиологической чистоты относительно твердых лекарственных форм для орального применения.

Схема решений № 8 (см. приложение А) предоставляет дополнительные указания относительно испытаний на микробиологическую чистоту.

5.1.3.3.2.2 Испытания, применимые к жидким лекарственным средствам для орального применения

Некоторые из этих специальных испытаний, как правило, применимы к жидким лекарственным средствам для орального применения, а также к порошкам, которые предназначены для разведения с целью получения таких жидких лекарственных средств.

а) Однородность

Это понятие включает как однородность массы единиц дозированного лекарственного средства, так и однородность содержания действующего вещества в единицах дозированного лекарственного средства; при испытаниях следует использовать фармакопейные методики. Как правило, спецификация должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если для новых лекарственных препаратов отклонения в массе превышают тот допустимый предел, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители при разработке лекарственных препаратов должны удостовериться в том, что лекарственный препарат является достаточно однородным.

Если целесообразно, испытания могут быть проведены в процессе производства; однако критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Этот принцип может быть применен относительно жидких лекарственных средств как в однодозовых, так и в многодозовых упаковках.

Единицей дозированного лекарственного средства считают обычную дозу, применяемую больным. Если контролируют фактическую дозу, которую получает пациент, это можно сделать либо с помощью прямого измерения, либо с помощью расчета — путем деления общей измеренной массы или объема лекарственного препарата на предполагаемое общее число доз. Если устройство для дозирования (такое как медицинские пипетки или пробки-капельницы для флаконов) является неотъемлемой частью упаковки, то для измерения дозы следует использовать это устройство. В противном случае следует использовать стандартные единицы измерения объема. Выбор устройства для дозирования, как правило, осуществляют в ходе разработки.

Для порошков, предназначенных для разведения, как правило, считается приемлемым испытание на однородность массы.

б) pH

Если целесообразно, то следует предусмотреть критерии приемлемости относительно pH и обосновать предлагаемые пределы.

в) Микробиологическая чистота

Определение содержания микроорганизмов представляет собой неотъемлемый атрибут надлежащей производственной практики и обеспечения качества. Как правило, в отношении лекарственного препарата рекомендуется проводить такие испытания за исключением тех случаев, когда его компоненты подвергались испытаниям до начала производства, а сам производственный процесс по результатам валидационных исследований не представляет значительного риска микробной контаминации или размножения микроорганизмов. Хотя настоящее руководство не имеет непосредственного отношения к вспомогательным веществам, следует отметить, что рассматриваемые в нем принципы могут быть применимы и к вспомогательным веществам так же, как и к новым лекарственным препаратам. В обоих случаях целесообразен подход, связанный с проведением выборочных (периодических) испытаний, если это допустимо. При наличии удовлетворительного научного обоснования можно предложить не проводить определение микробиологической чистоты относительно порошков, предназначенных для разведения с целью получения жидких лекарственных средств для орального применения.

Следует установить критерии приемлемости в отношении общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также установить требование отсутствия определенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa*). Это количество следует определять, используя фармакопейные методики, посредством соответствующих процедур при такой частоте отбора проб или в таких временных точках производственного процесса, которые обоснованы имеющимися данными и опытом.

Схема решений № 8 (см. приложение А) предоставляет дополнительные указания относительно испытаний микробиологической чистоты.

г) Содержание антимикробного консерванта

Если в состав жидких лекарственных средств для орального применения необходимо введение антимикробного консерванта, то следует установить критерии приемлемости относительно его содержания. Критерии приемлемости для содержания консерванта должны основываться на значениях содержания антимикробного консерванта, обеспечивающих сохранение микробиологической чистоты лекарственного препарата на протяжении всего периода его применения и в течение срока хранения. Используя фармакопейную методику определения эффективности антимикробного консерванта, следует доказать его эффективность в отношении задержки роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации.

Испытания по определению содержания антимикробного консерванта, как правило, следует проводить при выпуске серии. В некоторых случаях вместо испытания при выпуске может быть достаточно проведения испытания в процессе производства. Если испытание по определению содержания антимикробного консерванта проводят в процессе производства, критерии приемлемости все равно должны быть включены в спецификацию.

Хотя в спецификацию обычно включают количественное определение антимикробного консерванта методом аналитической химии, во время разработки, в ходе масштабирования технологического процесса, а также на протяжении срока хранения (например, при испытаниях стабильности в соответствии с Руководством 42-3.3:2004) должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта.

д) Содержание антиоксиданта

Как правило, испытание по определению содержания антиоксиданта следует проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах, если это обосновано полученными в ходе разработки данными и результатами испытаний стабильности, может не понадобиться проводить испытания в течение срока хранения, а вместо испытаний при выпуске может быть достаточно проведения испытаний в процессе производства (при наличии соответствующего разрешения). Если определение содержания антиоксиданта проводят в процессе производства, критерии приемлемости все равно должны быть включены в спецификацию. Если испытание проводят только при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему контейнер/укупорочный элемент для применения такого подхода следует провести повторные исследования.

е) Экстрагируемые вещества

Если полученные в ходе разработки и изучения стабильности данные свидетельствуют о том, что количество экстрагируемых из системы контейнер/укупорочный элемент веществ постоянно ниже таких уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то, как правило, допустимо исключение этого испытания из спецификации. Если в систему контейнер/укупорочный элемент или в состав лекарственного средства вносят изменения, то эти исследования следует провести повторно.

Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний относительно веществ, экстрагируемых из системы контейнер/укупорочный элемент (например, из резиновых пробок, прокладок, пластиковых флаконов и т.д.), то введение испытаний и критериев приемлемости следует считать целесообразным в случае растворов для орального применения, первичная упаковка (контейнер и укупорочный элемент) которых изготовлена не из стекла, или которые помещают в стеклянные флаконы с укупорочными элементами, изготовленными не из стекла. Следует привести перечень составных частей системы контейнер/укупорочный элемент и предоставить данные относительно этих составных частей, начиная с как можно более ранней стадии разработки.

ж) Содержание спирта

Если на этикетке указывают количественное содержание спирта согласно требованиям ГФУ или других соответствующих нормативных документов, то его следует приводить в спецификации. Содержание спирта можно устанавливать с помощью количественного определения или расчетного метода.

и) Растворение

В случае суспензий для орального применения и сухих порошков, предназначенных для получения суспензий, помимо показателей, рекомендованных выше, может быть целесообразным (например, в случае нерастворимого действующего вещества) включить в спецификацию испытание на растворение и критерии приемлемости. Испытание на растворение следует проводить при выпуске. Такое испытание может быть проведено в процессе производства, если это обосновано данными, полученными в ходе разработки лекарственного препарата. Прибор для проведения испытания, среды и условия испытания должны быть, по возможности, фармакопейными; в противном случае необходимо соответствующее обоснование. Методики проведения испытания на растворение с использованием как фармакопейных, так и нефармакопейных приборов, а также условия испытаний следует валидировать.

Измерения в одной точке контроля, как правило, применяют к лекарственным формам с обычным (немедленным) высвобождением. Для лекарственных форм с модифицированным высвобождением следует проводить отбор проб через определенные отрезки времени. Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений; при этом следует учитывать профили растворения серий, для которых установлены приемлемые функциональные характеристики *in vivo*. При решении вопроса о необходимости введения либо испытания на растворение, либо определения размера частиц следует принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки.

к) Размер частиц (распределение частиц по размерам)

В случае суспензий для орального применения может быть целесообразным включение в спецификации количественных критериев приемлемости и методики определения размера частиц (распределения частиц по размерам). При решении вопроса о необходимости введения для таких составов либо испытания на растворение, либо определения размера частиц, следует принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки.

Определение размера частиц (распределения частиц по размерам) следует осуществлять при выпуске. Такое испытание может быть проведено в процессе производства, если это обосновано данными, полученными в ходе разработки лекарственного препарата. Если в ходе разработки доказано, что этот лекарственный препарат постоянно характеризуется быстрым высвобождением лекарственного

вещества, можно предложить исключение из спецификации определения размера частиц (распределения частиц по размерам).

Определение размера частиц (распределения частиц по размерам) может быть также предложено вместо испытания на растворение; в этом случае необходимо представить соответствующее обоснование. Критерии приемлемости должны включать распределение частиц по размерам, которое выражают как процент частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Необходимо четко установить предельные значения для среднего, наибольшего и/или наименьшего размера частиц.

Критерии приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона значений с учетом профилей растворения серий, для которых установлены приемлемые функциональные характеристики *in vivo*, и назначения лекарственного препарата. В ходе разработки лекарственного средства необходимо изучить возможность увеличения размеров частиц; результаты этих исследований следует учитывать при установлении критериев приемлемости.

л) Редиспергируемость

В случае суспензий для орального применения, характеризующихся оседанием частиц дисперсной фазы при хранении (седиментацией), может быть целесообразным установить критерии приемлемости относительно редиспергируемости. Подходящей процедурой может быть взбалтывание.

В спецификации должна быть указана методика (выполняемая автоматически или вручную). Следует четко определить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. Чтобы обосновать возможность выборочных (периодических) испытаний серий или предложить исключить данный показатель из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

м) Реологические свойства

Для относительно вязких растворов или суспензий может быть целесообразным включение в спецификацию реологических характеристик (вязкость) с определением, при необходимости, относительной плотности. Следует указать методику(и) испытаний и критерии приемлемости. Чтобы обосновать возможность выборочных (периодических) испытаний серий или предложить исключить эти показатели из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

н) Время подготовки к применению

В случае сухих порошков, предназначенных для разведения перед применением, следует предусмотреть критерии приемлемости относительно времени подготовки к применению. Необходимо обосновать выбор жидкости для разведения. Чтобы обосновать возможность выборочных (периодических) испытаний серий или предложить исключить этот показатель из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

п) Содержание воды

В случае лекарственных препаратов для орального применения, предназначенных для разведения, при необходимости следует предложить испытание и критерий приемлемости в отношении содержания воды. Если влияние абсорбционной или гидратной воды достаточно охарактеризовано во время разработки лекарственного препарата, то считается достаточным определение потери в массе при высушивании. В определенных случаях может быть предпочтительным применение более специфичной методики (например, титрование по методу К. Фишера).

5.1.3.3.2.3 Лекарственные препараты для парентерального применения

Для парентеральных лекарственных препаратов могут быть применимы следующие испытания.

а) Однородность

Это понятие включает как однородность массы единиц дозированного лекарственного средства, так и однородность содержания действующего вещества в единицах дозированного лекарственного средства; при испытаниях следует использовать фармакопейные методики. Как правило, спецификация должна содержать одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если для новых лекарственных препаратов отклонения в массе превышают тот допустимый предел, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки лекарственных препаратов должны удостовериться в том, что лекарственный препарат является достаточно однородным.

Если целесообразно (см. п. 5.1.2.3), испытания могут быть проведены в процессе производства; однако критерии приемлемости следует включить в спецификацию. Это испытание может быть применимо в отношении лекарственных средств как в однодозовых, так и в многодозовых упаковках.

В случае порошков, предназначенных для разведения, как правило, считается приемлемым испытание на однородность массы.

б) pH

Если целесообразно, следует предусмотреть критерии приемлемости в отношении pH и обосновать предлагаемые пределы.

в) Стерильность

Для всех парентеральных лекарственных средств в спецификацию должны быть включены методика испытания и критерии приемлемости для оценки стерильности. Если полученные в ходе разработки и валидации данные дают возможность обосновать выпуск по параметрам, то этот подход может быть предложен для лекарственных средств, стерилизуемых в окончательной первичной упаковке на заключительной стадии (см. п. 5.1.2.6).

г) Бактериальные эндотоксины/пирогены

В спецификацию следует включить методику испытаний и критерии приемлемости в отношении бактериальных эндотоксинов; необходимо применять методику с использованием лизата амебоцитов мечехвоста Limulus polyphemus (LAL-тест). При наличии соответствующего обоснования в качестве альтернативы испытанию на бактериальные эндотоксины может быть предложено испытание на пирогены.

д) Механические включения

Для парентеральных лекарственных средств следует установить соответствующие критерии приемлемости в отношении механических включений. Как правило, к ним относятся критерии приемлемости для видимых частиц и/или прозрачности раствора, а также при необходимости для невидимых частиц.

е) Содержание воды

При необходимости для неводных парентеральных лекарственных средств и лекарственных препаратов для парентерального применения, предназначенных для разведения, следует предложить методику испытания и критерий приемлемости относительно содержания воды. Если влияние абсорбционной или гидратной воды достаточно охарактеризовано во время разработки лекарственного препарата, то считается достаточным определение потери в массе при высушивании. В определенных случаях может быть предпочтительным применение более специфичной методики (например, титрование по методу К. Фишера).

ж) Содержание антимикробного консерванта

Если в состав парентерального лекарственного средства необходимо введение антимикробного консерванта, то следует установить критерии приемлемости для его содержания. Критерии приемлемости для содержания консерванта должны основываться на значениях содержания антимикробного консерванта, обеспечивающих сохранение микробиологической чистоты лекарственного препарата на протяжении всего периода его применения и в течение срока хранения. Используя фармакопейную методику определения эффективности антимикробного консерванта, следует доказать его эффективность в отношении задержки роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации.

Испытания по определению содержания антимикробного консерванта, как правило, следует проводить при выпуске серии. В некоторых случаях (при наличии соответствующего разрешения) вместо испытания при выпуске может быть достаточно испытания в процессе производства. Если определение содержания антимикробного консерванта проводят в процессе производства, критерии приемлемости все равно должны быть включены в спецификацию.

Хотя в спецификацию обычно включают количественное определение антимикробного консерванта методом аналитической химии, во время разработки, в ходе масштабирования технологического процесса, а также на протяжении срока хранения (например, при испытаниях стабильности в соответствии с Руководством 42-3.3:2004) должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта.

и) Содержание антиоксиданта

Как правило, определение содержания антиоксиданта следует проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах, если это обосновано полученными в ходе разработки данными и результатами испытаний стабильности, можно не проводить испытания в течение срока хранения, а вместо испытаний при выпуске может быть достаточно испытаний в процессе производства. Если содержание антиоксиданта определяют в процессе производства, критерии приемлемости все равно должны быть включены в спецификацию. Если испытание проводят только при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему контейнер/укупорочный элемент для применения такого подхода следует провести повторные исследования.

к) Экстрагируемые вещества

Для парентеральных лекарственных средств контроль веществ, экстрагируемых из систем контейнер/укупорочный элемент, считается более важным, чем в случае жидких лекарственных средств для

орального применения. Однако если полученные в ходе разработки и изучения стабильности данные свидетельствуют о том, что количество экстрагируемых из системы контейнер/укупорочный элемент веществ постоянно ниже такого уровня содержания, который является приемлемым и безопасным, то может быть допустимо исключение этого испытания из спецификации. Если в систему контейнер/укупорочный элемент или в состав лекарственного средства вносят изменения, то эти исследования следует провести повторно.

Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний относительно веществ, экстрагируемых из системы контейнер/укупорочный элемент, то введение испытаний и критериев приемлемости считается целесообразным для парентеральных лекарственных средств, первичная упаковка (контейнер и укупорочный элемент) которых изготовлена не из стекла, или которые помещают в стеклянные контейнеры с резиновыми укупорочными элементами. Следует привести перечень составных частей системы контейнер/укупорочный элемент (например, резиновая пробка и т.д.) и предоставить данные относительно этих составных частей, начиная с как можно более ранней стадии разработки.

л) Испытание функциональных характеристик систем доставки

Для парентеральных лекарственных средств, упаковка которых предусмотрена в предварительно заполняемые шприцы, картриджи для автоматических инжекторов или подобные устройства, в спецификацию следует включать методики испытаний и критерии приемлемости, относящиеся к функциональным характеристикам систем доставки. К ним могут относиться контроль возможности введения посредством шприца, давления и герметичности укупорки (утечки) и/или таких параметров, как усилие для удаления колпачка с наконечника, усилие для перемещения поршня, усилие для приведения в действие инжектора и др. При определенных обстоятельствах эти испытания могут быть проведены в процессе производства. Чтобы обосновать проведение выборочных (периодических) испытаний серий или предложить исключить некоторые или все такие характеристики из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

м) Осмолярность

Если на этикетке лекарственного препарата указана его тоничность, следует проводить соответствующий контроль осмолярности. Чтобы обосновать проведение этого испытания в процессе производства, проведение выборочных (периодических) испытаний серий или определение этого показателя путем расчета, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного средства и при валидации.

н) Размер частиц (распределение частиц по размерам)

Для инъекционных лекарственных средств в виде суспензий может быть целесообразным установление количественных критериев приемлемости и методики определения размера частиц (распределения частиц по размерам). При решении вопроса о необходимости введения либо испытания на растворение, либо определения размера частиц (распределения частиц по размерам), следует принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки.

Определение размера частиц (распределения частиц по размерам) необходимо осуществлять при выпуске. Такое испытание может проводиться в процессе производства, если это обосновано данными, полученными в ходе разработки лекарственного препарата. Если в ходе разработки доказано, что лекарственный препарат постоянно характеризуется быстрым высвобождением лекарственного вещества, то можно предложить исключить из спецификации определение размера частиц (распределения частиц по размерам).

Определение размера частиц (распределения частиц по размерам) может быть также предложено вместо испытания на растворение, если исследования в ходе разработки показали, что размер частиц является основным фактором, влияющим на растворение; в этом случае необходимо представить соответствующее обоснование. Критерии приемлемости должны включать распределение частиц по размерам, которое выражают как процент частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Необходимо четко установить предельные значения для среднего, наибольшего и/или наименьшего размера частиц.

Критерии приемлемости следует устанавливать на основании наблюдаемого диапазона значений с учетом профилей растворения серий, для которых установлены приемлемые функциональные характеристики *in vivo*, а также назначения лекарственного препарата. В ходе разработки лекарственного средства необходимо изучить возможность увеличения размеров частиц; результаты этих исследований следует учитывать при установлении критериев приемлемости.

п) Редиспергируемость

Для инъекционных лекарственных средств в виде суспензий, характеризующихся оседанием частиц при хранении (седиментацией), может быть целесообразно установить критерии приемлемости в отношении редиспергируемости. Подходящей процедурой может быть взбалтывание. В спецификации должна быть указана методика (выполняемая автоматически или вручную). Следует четко определить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. Чтобы обосновать возможность выборочных испытаний серий или предложить исключить этот показатель из спецификации, может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата.

р) Время подготовки для применения

В случае всех парентеральных лекарственных средств, предназначенных для разведения перед применением, следует предусмотреть критерии приемлемости относительно времени подготовки к применению. Необходимо обосновать выбор жидкости для разведения. Для быстрорастворимых лекарственных препаратов может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки, чтобы обосновать возможность проведения выборочных испытаний серий или предложить исключение этого показателя из спецификации.

5.2 Спецификации и контрольные испытания для готовых лекарственных средств

Положения подраздела 5.2 посвящены составлению спецификаций, которые необходимы для включения в регистрационное досье, представляемое в компетентные уполномоченные органы с целью регистрации/перерегистрации лекарственного средства, а также для производства лекарственных средств в соответствии с правилами GMP и контроля качества в официальных лабораториях.

5.2.1 Рекомендации по составлению спецификаций

5.2.1.1 **Показатели качества, включаемые в спецификации**

В спецификации включают следующие показатели качества:

а) общие характеристики лекарственной формы, в частности, описание[N] и фармако-технологические характеристики, относящиеся к функцинальным или технологическим свойствам продукции (например, твердость, истираемость обычной таблетки), которые определяют, как правило, посредством физических испытаний с установлением допустимых пределов;

б) идентификацию действующего(их) вещества (веществ);

в) количественное определение действующих веществ (для лекарственных препаратов растительного происхождения количественное определение компонентов с известной терапевтической активностью);

г) при необходимости идентификацию и количественное определение вспомогательных веществ, а именно:

1) идентификацию используемых красителей;

2) идентификацию и количественное определение антимикробных консервантов или антиоксидантов (с допустимыми пределами);

д) испытания на чистоту (при необходимости исследование продуктов разложения, остаточных количеств растворителей или других сопутствующих примесей, а также микробиологической чистоты);

е) фармако-технологические испытания (например, растворение);

ж) испытания безопасности, включая при необходимости испытания аномальной или специфической токсичности, в частности, для биологических препаратов.

Чтобы установить спецификации на готовое лекарственное средство, необходимо учесть показатели качества, связанные с производственным процессом.

В ходе разработки и валидации производственного процесса следует установить соответствующий показатель для каждого аспекта качества. По крайней мере, те показатели качества, которые считаются критическими, должны быть объектом рутинного контроля в соответствии со спецификациями.

5.2.1.2 **Взаимосвязь между спецификациями в регистрационном досье и фармакопеей**

Общие замечания ГФУ и Европейской Фармакопеи описывают и определяют содержание, а также официальное значение различных разделов фармакопейных монографий и общих статей.

В предыдущих частях этого подраздела перечислены те показатели качества, которые должны быть включены в соответствующие спецификации. При необходимости должны быть сделаны ссылки на общие статьи ГФУ или Европейской Фармакопеи или (при отсутствии в них таких статей) на общие статьи других соответствующих фармакопей.

Что касается монографий на лекарственные препараты, то ГФУ, Европейская Фармакопея или другая соответствующая фармакопея определяют стандартный уровень качества. В заявке на регистрацию лекарственного препарата заявитель должен определить наиболее подходящие средства для достижения заданной цели и приложить соответствующие данные аналитической валидации. В любом случае при выпуске готового лекарственного средства рутинные испытания качества должны соответствовать условиям п. 5.2.1.4.

Кроме того, поскольку фармакопейные монографии являются регуляторными спецификациями, в них установлены предельные значения показателей качества лекарственного препарата на момент окончания срока его хранения (за исключением положений, связанных с производством). Спецификации на готовую продукцию, применяемые при ее выпуске, должны содержать более строгие критерии, то есть отклонение от количественного содержания действующего(их) вещества (веществ) не должно превышать ±5 %, если не обосновано иное.

5.2.1.3 **Взаимосвязь между спецификацией, применяемой в течение срока хранения, и спецификацией, применяемой при выпуске**

а) Цель регистрационного досье – установить уровень качества лекарственного препарата, предназначенного для размещения на рынке. Этот уровень качества служит основой для составления спецификаций, то есть качественных и количественных показателей (с указанием методик испытаний и допустимых пределов), которым должен соответствовать лекарственный препарат в течение срока хранения.

В соответствующих частях регистрационного досье заявитель предлагает срок хранения лекарственного препарата, *главным образом, на основании уровня содержания действующих веществ* (эффективность), допустимого уровня содержания любых продуктов разложения или примесей (безопасность) и постоянства фармако-технологических свойств. На основании поведения лекарственного препарата заявитель устанавливает подходящие условия хранения, при которых будет поддерживаться соответствие лекарственного препарата спецификациям.

б) Для готового лекарственного средства заявитель должен установить такие пределы в спецификации, применяемой при выпуске (на момент производства) серии, которые будут гарантировать соответствие лекарственного препарата предлагаемой спецификации, применяемой в течение срока хранения. Эти пределы устанавливают на основании критического подробного обзора данных, полученных при анализе серий. Тем не менее, очень важным фактором с точки зрения принципов надлежащей производственной практики является приобретенный опыт. Одним из основных требований GMP (см. Руководство 42-01-2001) является систематический обзор всех производственных процессов в свете приобретенного опыта. Таким образом, заявитель должен приводить в соответствие или усовершенствовать спецификации, применяемые при выпуске, на основании опыта, приобретенного производителем(ями) лекарственного препарата.

в) Спецификация на готовое лекарственное средство, применяемая при выпуске, может отличаться от спецификации, применяемой в течение срока хранения.

В некоторых случаях показатели качества лекарственного препарата могут изменяться во время хранения при утвержденных условиях. При этом критерии приемлемости для таких показателей в соответствующих спецификациях, применяемых при выпуске, следует устанавливать с учетом качества лекарственного препарата, требуемого в течение срока хранения (например, избытки для обеспечения стабильности).

Желательно, чтобы все спецификации (показатели качества и допустимые пределы), применяемые при выпуске и в течение срока хранения, были представлены в виде сводной таблицы (таблица 1). В такой таблице должны быть указаны пределы содержания любых вероятных продуктов разложения, которые могут образоваться во время хранения при утвержденных условиях.

Сводная таблица может быть представлена в следующем виде:

Таблица 1 – Сводная таблица спецификаций, применяемых при выпуске и в течение срока хранения

Показатели	*Методы испытаний и допустимые пределы для лекарственного препарата*	
	в течение срока хранения	при выпуске
1. Характеристики лекарственной формы		
2. Идентификация и количественное определение действующих веществ		
3. Испытания на чистоту		
4. Вспомогательные вещества: • идентификация, например, красителей, консервантов • пределы содержания консервантов и др.		
Примечание. Следует указать звездочкой пределы, для которых может потребоваться актуализация в связи с опытом, приобретенным после выпуска первых промышленных серий числом *n*.		

Необходимо также указать номер, присвоенный спецификации, поставить подпись и указать дату утверждения.

Такое представление полных наборов спецификаций не влияет на выбор и частоту испытаний, которые будут действительно проводиться в отношении готового лекарственного средства (или, возможно, в отношении нерасфасованной или промежуточной продукции) (см. п. 5.2.1.4).

5.2.1.4 **Спецификации, применяемые при выпуске, и рутинные испытания при выдаче разрешения на выпуск серий**

5.2.1.4.1 Взаимосвязь между валидацией производственного процесса, GMP и разработкой спецификаций

Соответствие каждой серии готового лекарственного средства спецификациям, применяемым при выпуске, должно быть гарантировано соблюдением правил GMP (см. Руководство 42-01-2001). Однако определенные части документации серии, которые требуются в соответствии с GMP, могут не входить в регистрационное досье.

В регистрационном досье должно быть показано, что с помощью конкретного производственного процесса, проводимого в соответствии с правилами GMP, можно получать готовую продукцию, постоянно соответствующую выбранным спецификациям. При разработке таких спецификаций учитывают:

а) описанные в соответствующей части регистрационного досье исследования по разработке (см. Руководство 42-3.1:2004), на основании которых определяют особенности состава и производственного процесса, имеющие важное значение для качества продукции;

б) описанные в соответствующей части регистрационного досье результаты валидации критических стадий производственного процесса, с помощью которых возможно контролировать масштабирование процесса и воспроизводимость серий.

5.2.1.4.2 Рутинные и периодические испытания

Существуют различные виды испытаний:

а) испытания, проводимые для каждой серии готовой продукции или, возможно, нерасфасованной продукции;

б) испытания, проведение которых во время производственной стадии (испытания промежуточной продукции или контроль в процессе производства) в большей степени гарантирует соответствие качества готовой продукции, чем проведение этих испытаний относительно готовой продукции или нерасфасованной продукции;

в) периодические испытания (испытания, проводимые не для каждой серии готовой продукции или, возможно, промежуточной либо нерасфасованной продукции), частота проведения которых в большой степени зависит от соблюдения других правил GMP (например, испытания на микробиологическую чистоту);

г) испытания, проведение которых в отношении определенного показателя качества готовой продукции или, возможно, нерасфасованной продукции на момент производства могут быть заменены проверкой другого очень зависящего показателя (например, замена испытания однородности массы испытанием на однородность содержания);

д) испытания, которые не проводятся рутинно, поскольку гарантии соответствия в виде исключения предоставляет производитель; такие специфичные случаи являются исключительными (например, идентификация красителей);

е) испытания для контроля соответствующих критических точек производственного процесса, которые проводят практически только во время изготовления первых серий продукции числом *n* и временно в ходе любых существенных изменений (например, смена производственного участка, замена материалов и т.д.). Впоследствии, в результате приобретенного опыта и особенно после валидации технологического процесса можно не проводить такие испытания для каждой серии (например, относительно остаточных количеств растворителей).

Возможно существование и других ситуаций, отличающихся от ситуаций, описанных выше.

5.2.1.4.3 Схема проведения испытаний по спецификациям

В регистрационном досье должны быть четко изложены отдельные испытания, которые необходимо проводить при выпуске готовой продукции; следует установить, будут ли они проводиться рутинно для каждой серии готовой продукции, или указать периодичность проведения испытаний (для каждой серии, для каждой *n*-ой серии, для первых *n* серий и т.д.).

В зависимости от того, являются ли лекарственные препараты известными или нет, и обладает ли производитель соответствующим реальным опытом производства, возможны два подхода.

В первом случае испытания, проводимые рутинно и периодически, могут быть установлены сразу на момент подачи заявки на регистрацию. Такой подход применим, например, для нового лекарственного препарата с другой силой действия, чем у уже зарегистрированного лекарственного препарата, или для новой обычной лекарственной формы (раствор, прессованная таблетка и т.д.), содержащей хорошо известное фармакопейное действующее вещество.

Во втором случае следует указать, периодичность проведения каких испытаний подлежит корректировке после приобретения опыта работы с лекарственным препаратом. Такой подход применим, например, для лекарственных средств с новым действующим веществом или для новой системы доставки, такой как таблетки с модифицированным высвобождением. О результатах исследований и соответствующих корректировках следует проинформировать регуляторные уполномоченные органы.

Испытания, предложенные в обоих случаях, должны быть представлены в виде сводных таблиц (таблицы 2 и 3). При необходимости испытания, предлагаемые для первых *n* серий (таблица 2) должны быть разграничены с теми испытаниями, которые предусмотрены для рутинного промышленного производства (таблица 3).

Таблица 2 — Предлагаемая схема проведения испытаний в начальный период промышленного производства

Испытания	Частота проведения испытаний (наблюдение за первыми *n* сериями)

В этом случае заявитель должен указать количество (*n*) серий.

Таблица 3 — Схема проведения испытаний при стабильном промышленном производстве

Испытания	Частота проведения испытаний

Каждая серия лекарственного препарата, находящегося на рынке, должна соответствовать всем спецификациям, определяющим ожидаемый уровень его качества, несмотря на то, что планы проведения испытаний формируют или окончательно утверждают после приобретения опыта промышленного производства.

В схемы проведения испытаний могут быть включены химические, физические, фармако-технологические, микробиологические или биологические испытания.

5.2.1.5 **Допустимые пределы**

Допустимые пределы для различных показателей качества в спецификациях (см. п. 5.2.1.1) устанавливают с учетом всех существенных элементов, имеющих отношение к качеству лекарственного препарата (постоянство его характеристик), его силе действия (уровень содержания действующего вещества) и, при необходимости, к его безопасности (риск микробной контаминации, продукты разложения и т.д.).

5.2.1.5.1 Допустимые пределы для фармако-технологических параметров

Для большинства фармако-технологических параметров описание общих методик испытаний и в некоторых случаях стандартов или максимальных пределов приведены в ГФУ или Европейской Фармакопее, или (при отсутствии в них таких статей) в других соответствующих фармакопеях. С учетом этого в спецификациях необходимо установить конкретные минимальные и/или максимальные пределы, адаптированные для регистрируемого лекарственного препарата, чтобы гарантировать воспроизводимость готовой продукции при производстве.

5.2.1.5.2 Максимально допустимое отклонение в содержании действующих веществ

Максимально допустимое отклонение в содержании действующего вещества в готовом лекарственном средстве на момент его производства не должно превышать ±5 % за исключением соответствующим образом обоснованных случаев. На основании проведенных испытаний стабильности производитель должен предложить и обосновать допустимые пределы содержания действующего вещества в готовом лекарственном средстве в течение рекомендуемого срока хранения вплоть до его окончания.

а) Предусмотренные при выпуске пределы ±5 % являются приемлемыми без дальнейшего обоснования.

б) Предусмотренные при выпуске пределы, превышающие ±5 %, необходимо обосновать в разделе регистрационного досье, где описывают фармацевтическую разработку, с представлением экспериментальных результатов, как правило, при уровне доверительной вероятности 95 %. Более широкие пределы также могут быть обоснованы вариабельностью как технологического процесса, так и методики количественного определения.

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

г) Если производитель применяет корректировку количества действующего вещества при производстве готовой продукции (факторизация), то его обязанностью является выполнение требований относительно пределов ±5 %. В таком случае в соответствующей части регистрационного досье должен быть четко указан избыток. Пределы при выпуске должны оставаться ±5 % от установленного содержания.

д) Ссылки на фармакопеи, как правило, не принимаются в качестве обоснования для более широких пределов, поскольку в монографиях не указан точный состав лекарственного препарата, и они не являются спецификациями, применяемыми при выпуске продукции, а предназначены для контроля лекарственных препаратов официальными лабораториями в течение срока хранения.

е) В исключительных случаях для определенных лекарственных препаратов с известным процессом разложения, который не влияет на безопасность, может допускаться избыток при выпуске (витамины и т.п.). Целью такого избытка является гарантирование соответствующего уровня содержания действующего вещества в течение срока хранения. Этот избыток не должен привести к чрезмерному уровню содержания действующего вещества при выпуске продукции, в связи с чем следует адаптировать пределы при выпуске.

ж) Требование относительно применяемых при выпуске пределов ±5 %, главным образом, касается производителей продукции; пределы содержания действующих веществ могут быть более широкими при контроле в сторонних лабораториях. Пределы, используемые при повторном контроле в официальных лабораториях, могут не быть идентичными установленным производителем пределам при выпуске (например, вследствие межлабораторной вариабельности), хотя при таком контроле пределы при выпуске, установленные производителем, следует принимать во внимание. Если испытания при повторном контроле проводятся другой лабораторией, то методики испытаний должны быть валидированы в этой лаборатории.

и) Избыточное наполнение для гарантии доставки теоретической дозы в единице лекарственной формы должно быть обосновано в соответствующей части регистрационного досье, в которой описывают фармацевтическую разработку. Как следствие, должны быть адаптированы допустимые пределы для определения содержания действующего вещества в единице дозированной лекарственной формы.

5.2.1.5.3 Допустимые пределы содержания вспомогательных веществ

а) Вспомогательные вещества, которые влияют на биодоступность действующего вещества, следует количественно определять в каждой серии за исключением случаев, когда биодоступность гарантируется другими соответствующими испытаниями, устанавливаемыми для каждого отдельного случая на основании результатов исследований по разработке.

б) Для консервантов пределы содержания при выпуске от 90 % до 110 % являются приемлемыми без дальнейших обоснований за исключением особых случаев. Нижний предел содержания антимикробных консервантов в течение срока хранения может быть снижен при условии получения удовлетворительных результатов испытаний эффективности антимикробных консервантов. Для антиоксидантов (химических консервантов) нижний предел в течение срока хранения может быть значительно ниже 90 % вследствие их разложения для сохранения стабильности других веществ.

5.2.2 Методики испытаний

Методики испытаний должны быть описаны достаточно подробно, чтобы предоставить возможность любой официальной лаборатории контролировать качество лекарственного препарата в течение срока его хранения. Методики контроля должны быть валидированы в соответствии с руководством «Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology»* или общей статьей ГФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань»[N]. Результаты такой аналитической валидации должны быть включены в регистрационное досье.

Таким образом, изложение методик(и) испытаний при необходимости должно включать описание стандартного образца с его спецификациями, формулу расчета или пример расчета (независимо от того, выполняются или нет эти расчеты автоматически), хроматограммы и спектры (и т.п.) для подтверждения полученных результатов.

Нет необходимости описывать методики отбора проб, которые находятся в сфере действия GMP и инспекционных служб; исключением являются методики отбора проб для испытаний, официально внесенных в ГФУ или Европейскую Фармакопею (например, испытания на стерильность).

В процедуре испытаний может быть использован или официальный стандартный образец (ГФУ, Европейская Фармакопея, ВОЗ), или рабочий стандартный образец при условии, что последний стан-

** Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

дартизован по официальному стандартному образцу (см. руководство «Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology»* или общую статью ГФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань»[N]).

Необходимо помнить, что аналитический результат зависит от использованного метода. Поэтому предполагается, что спецификации, принятые для испытаний и количественного определения, разрабатывают на основании описанных в фармакопее методов путем адаптации фармакопейных монографий.

Методы, отличающиеся от фармакопейных, могут быть использованы для контроля при условии, что они валидированы относительно официального метода, и что при использовании этих методов можно сделать однозначное заключение о соответствии требованиям монографии так же, как и при применении официальных методов (см. общие замечания ГФУ и Европейской Фармакопеи).

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

5.2.3 Анализ серий

Соответствующий раздел регистрационного досье, посвященный анализу серий, должен содержать результаты, полученные относительно всех показателей качества, которые включены в спецификацию, применяемую при выпуске, независимо от того, будут ли они контролироваться для каждой серии, или нет.

По возможности размер последовательных серий должен соответствовать объему промышленных серий, выпускаемых всеми производителями и на всех производственных участках, указанных в заявке на регистрацию в соответствующей части регистрационного досье. Если данные для промышленных серий отсутствуют, то они должны быть представлены в компетентные уполномоченные органы как можно быстрее после регистрации лекарственного препарата.

---

* *Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

СХЕМЫ РЕШЕНИЙ

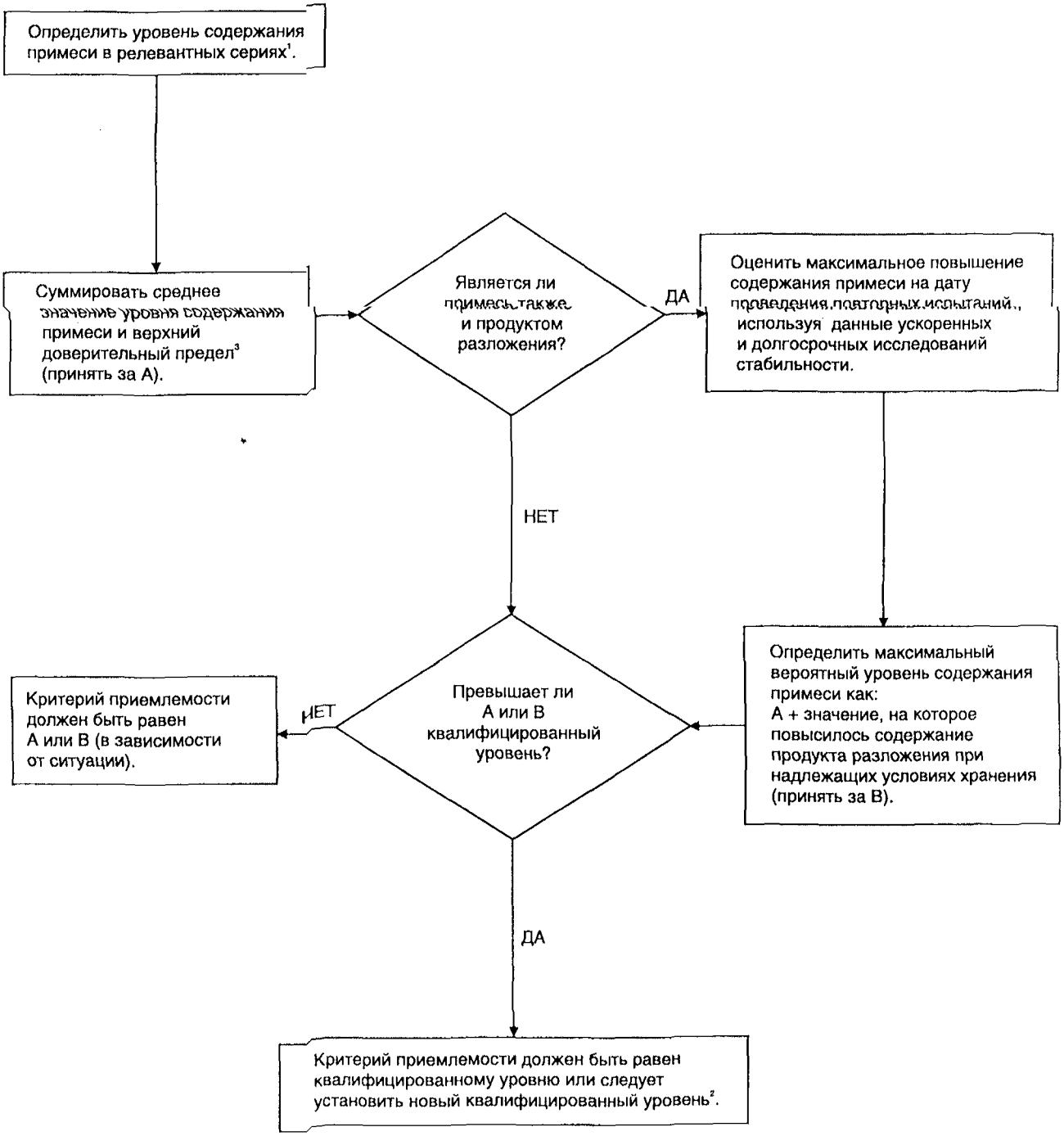

Рисунок 1 — Схема решений № 1: установление критерия приемлемости для специфицированной примеси в новом действующем веществе.

Примечания.

[1] Релевантные серии — серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.

[2] См. Руководство CPMP/ICH/2737/99 (Q3A) «Note for guidance on impurities testing: Impurities in new drug substances».

[3] Верхний доверительный предел равен стандартному отклонению для данных анализа серии, умноженному на 3.

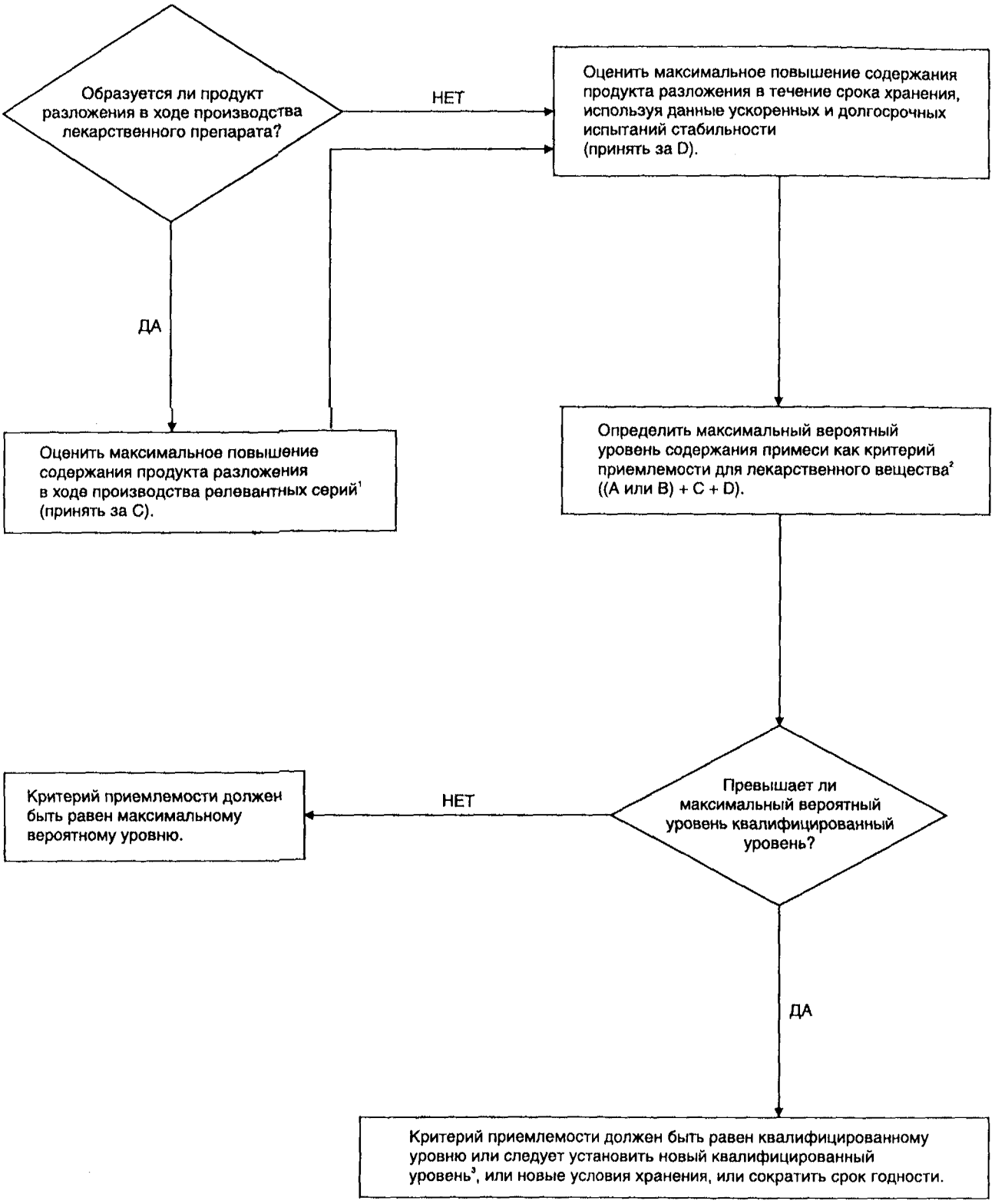

Рисунок 2 – Схема решений № 2: установление критерия приемлемости для продукта разложения в новом лекарственном препарате.

Примечания.

[1] Релевантные серии — серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.

[2] Порядок определения A и B см. на рисунке 1.

[3] См. Руководство CPMP/ICH/2737/99 (Q3A) «Note for guidance on impurities testing: Impurities in new drug substances».

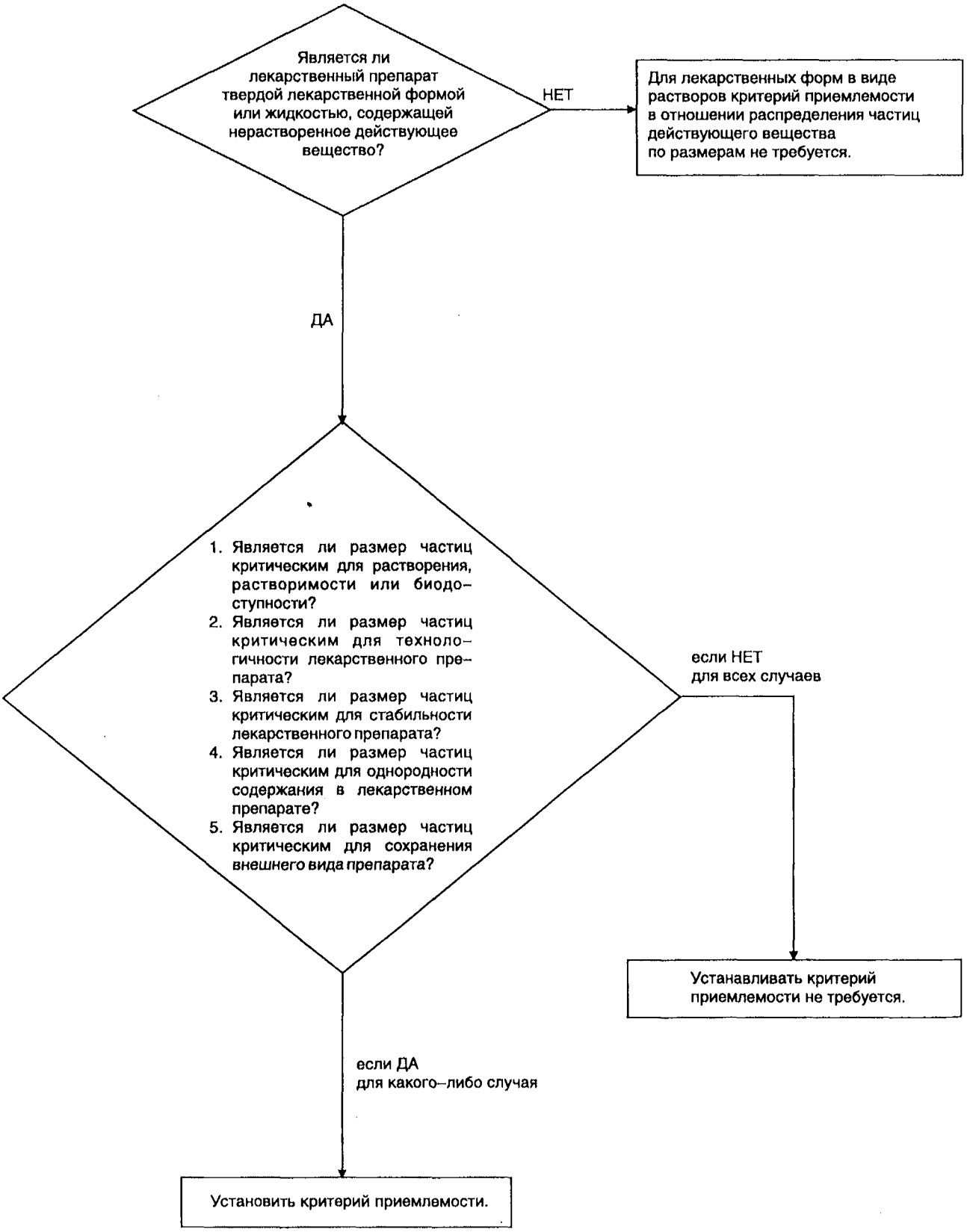

Рисунок 3 – Схема решений № 3: установление критериев приемлемости относительно размера частиц (распределения частиц по размерам) для действующего вещества.

Лекарственное вещество

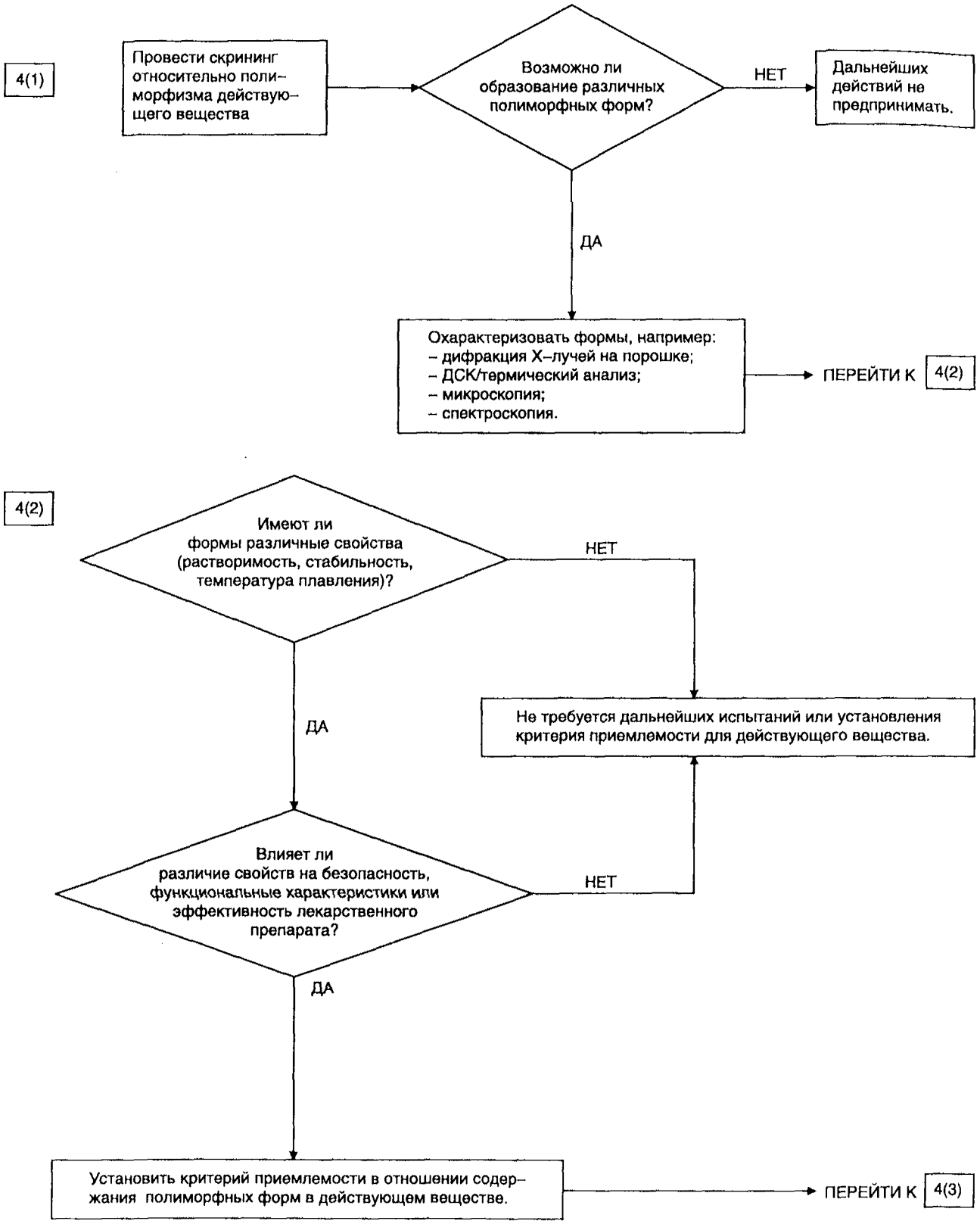

Рисунок 4 – Схема решений № 4: изучение необходимости установления критериев приемлемости относительно полиморфизма для действующих веществ и лекарственных препаратов.

Лекарственный препарат — твердая или жидкая лекарственная форма, содержащая нерастворенное лекарственное вещество[1]

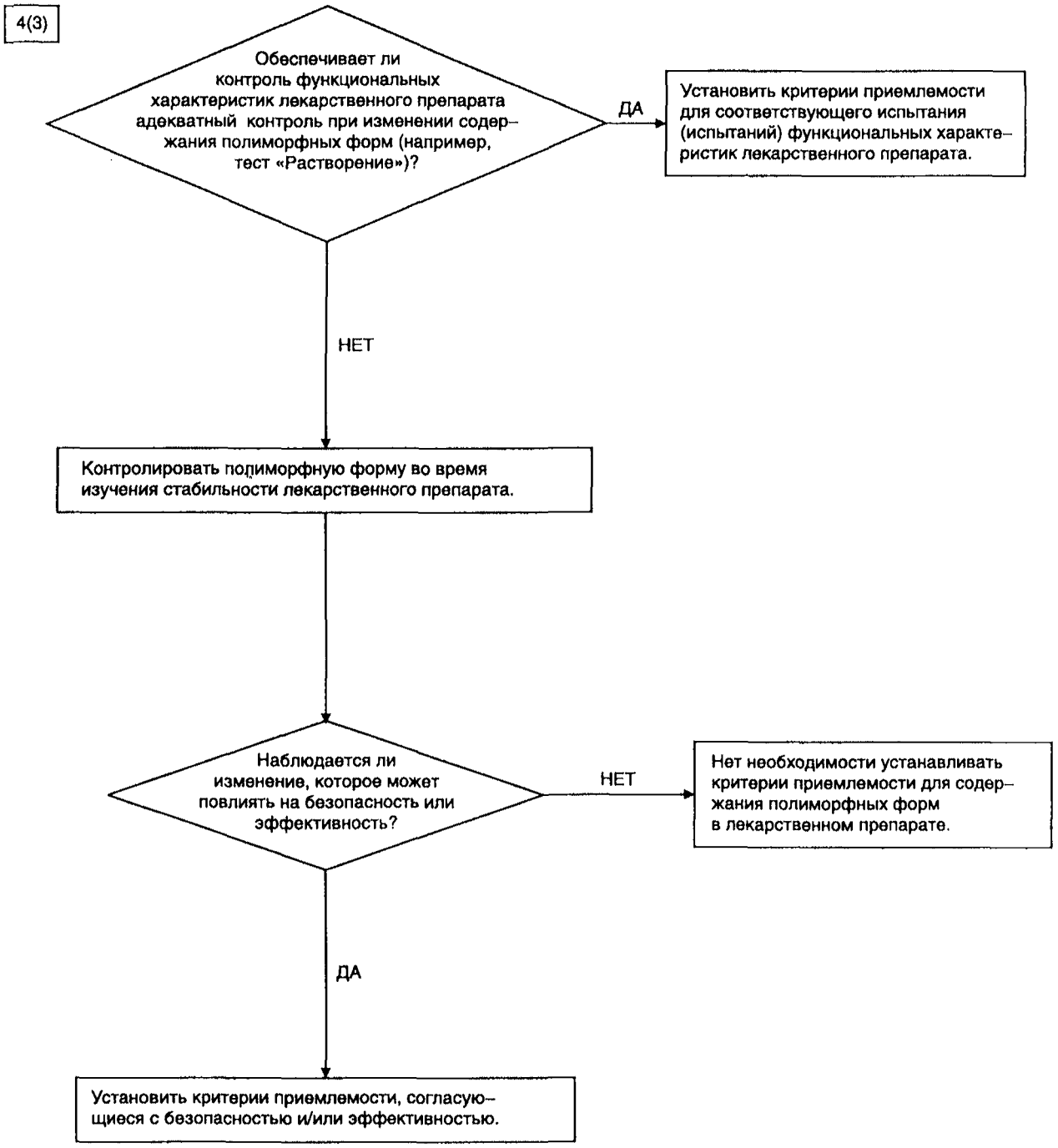

Рисунок 4, лист 2.

Примечание.

[1] Процедуры, указанные на схеме, выполняются только в случае наличия технической возможности определения содержания полиморфных форм в лекарственном препарате.

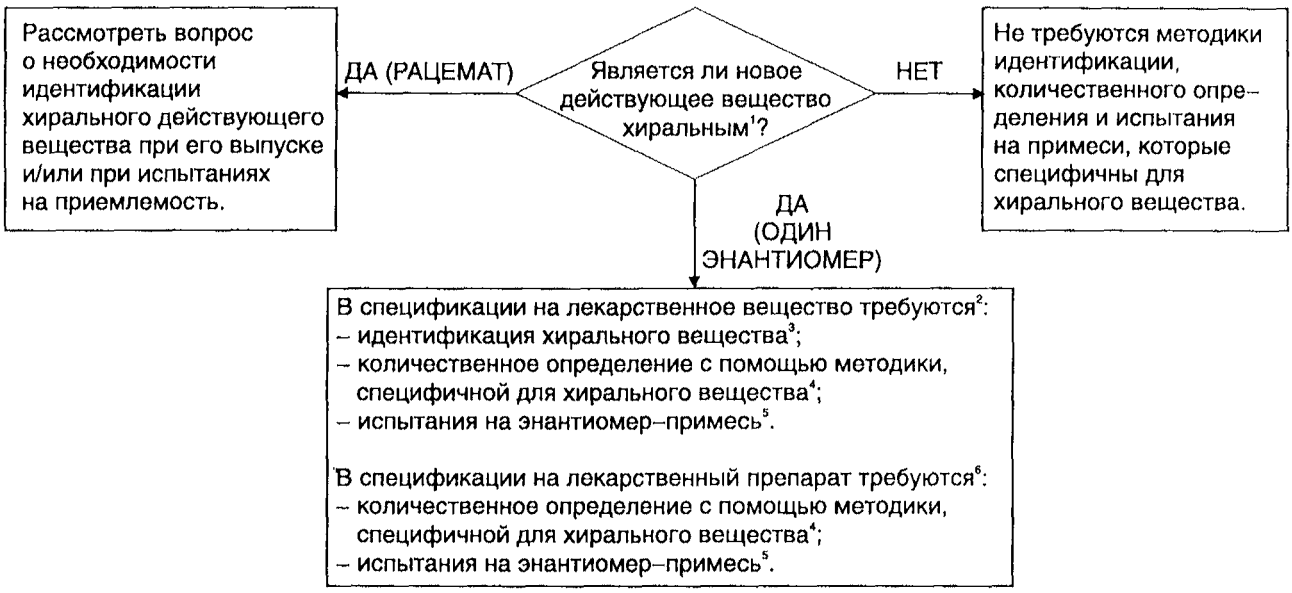

Рисунок 5 – Схема решений № 5: включение в спецификацию методик идентификации, количественного определения и определения энантиомеров-примесей для хиральных новых действующих веществ и новых лекарственных препаратов, содержащих хиральные действующие вещества.

Примечания.

[1] Хиральные субстанции природного происхождения не рассматриваются в настоящем руководстве.

[2] Как и относительно других примесей, источником которых является исходное сырье, используемое при синтезе лекарственного вещества, 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 будут случаи, когда имеются множественные хиральные центры (например, три или более), или когда желателен контроль на стадии, предшествующей конечной стадии производства лекарственного вещества.

[3] Вместо методики идентификации хирального соединения может быть приемлема методика количественного определения, специфичная относительно хирального соединения, или методика испытания на энантиомеры-примеси.

[4] Вместо методики количественного определения, специфичной относительно хирального соединения, приемлема методика количественного определения, неспецифичная относительно хирального соединения, в сочетании с методом контроля противоположного энантиомера.

[5] Уровень содержания противоположного энантиомера в лекарственном веществе можно определить на основании данных, полученных с помощью методики количественного определения, специфичной относительно хирального соединения, или посредством применения отдельной методики.

[6] 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 является незначительной.