



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

РУКОВОДСТВО  
для предприятий фармацевтической промышленности

# РУКОВОДСТВО для предприятий фармацевтической промышленности (методические рекомендации)

## Часть I-III

ISBN 901682464-2



9 789016 824640

[www.izdanieknig.com](http://www.izdanieknig.com)

ЧАСТЬ  
I - III

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
**С&К**  
Спорт и Культура  
2 0 0 0



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

**РУКОВОДСТВО  
ДЛЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

**ЧАСТЬ I-III**

**Москва  
2007**

УДК 661.12  
ББК 35.6  
Ф 247

Ф 247 Руководство для предприятий фармацевтической промышленности / методические рекомендации. М.: — Издательство «Спорт и Культура - 2000», 2007. 192 с.

ISBN 978-5-901682-46-4

УТВЕРЖДЕНО И ВВЕДЕНО В ДЕЙСТВИЕ:



решением общего собрания членов  
Ассоциации российских  
фармацевтических производителей  
от 10 августа 2007 г., протокол № 55.

Рекомендовано к использованию Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития специалистами, занятым в сфере обращения лекарственных средств

Рецензенты: ГОУ «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»,  
Союз профессиональных фармацевтических организаций,  
Некоммерческое партнёрство «Национальная фармацевтическая инспекция»

Все права защищены.  
ВВЕДЕНО ВПЕРВЫЕ

УДК 661.12  
ББК 35.6

ISBN 978-5-901682-46-4

© Издательство «Спорт и Культура — 2000», о-макет, 2007  
© ООО «Фармацевтическая промышленность», 2007  
© Коллектив авторов, 2007

## ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Уважаемые коллеги!

Процессы развития фармацевтической отрасли в России требуют гармонизации национального законодательства с требованиями Европейского Союза, разработки соответствующей нормативно-правовой базы, а также внедрения на предприятиях и организациях отрасли международных стандартов, прежде всего надлежащей производственной практики (GMP).

Создание в России фармацевтической отрасли, работающей по мировым стандартам производства и качества (GMP), — это системная и стратегическая задача. В ее решении, как в фокусе, сходятся целый ряд проблем: от развития конкурентоспособности экономики до укрепления обороноспособности страны. Прежде всего, необходимо правовое поле, обеспечивающее создание конкурентной среды, в которой преимущества получают добросовестные производители.

Безусловно, использование механизма частно-государственного партнерства, а именно Росздравнадзора и Ассоциации российских фармацевтических производителей (совместная разработка руководств, согласование их положений, использование опыта специалистов, работающих в отрасли и т. п.), — это новаторский подход к решению государственных задач.

Данное Руководство должно послужить основой подготовки новых нормативно-правовых документов, которые будут касаться всех стадий обращения лекарственных средств.

Убежден, в России сейчас есть все возможности, чтобы к началу 2010 года полностью перейти на Правила органи-

зации производства и контроля качества лекарственных средств, гармонизированные с европейскими стандартами GMP. Но достижение такого результата, безусловно, требует четко скоординированной работы органов государственной власти, представителей бизнеса и гражданского общества.

Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере здравоохранения  
и социального развития

Н.В. Юргель

**РУКОВОДСТВО  
ПО ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК АНАЛИЗА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

**Под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева,  
А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина,  
В.В. Косенко**

**Часть I**

## РАЗРАБОТАНО:

Ассоциацией российских фармацевтических производителей

## РАЗРАБОТЧИКИ:

В.Л. Багирова, доктор фарм. наук, профессор;  
А.И. Гризодуб, доктор хим. наук, профессор;  
Т.Х. Чибиляев, канд. фарм. наук;  
Д.А. Леонтьев, канд. фарм. наук;  
Н.А. Ляпунов, доктор фарм. наук, профессор;  
И.С. Терно, канд. хим. наук;  
И.А. Касакин.

Юргель Н.В. — Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, д.м.н., заслуженный врач РФ

Младенцев А.Л. — Заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

Бурдейн А.В. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.м.н.

Гетьман М.А. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.ф.н.

Малин А.А. — Уполномоченный по качеству Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.х.н.

Косенко В.В. — Начальник Управления государственного контроля в сфере обращения медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.ф.н., заслуженный работник здравоохранения

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В соответствии с Федеральным Законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации, представляет определенные документы. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье данные о валидации аналитических методик [1].

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 13 «Производство лекарственных средств») производить лекарственные средства необходимо по соответствующим правилам организации производства и контроля качества; при этом запрещается производство лекарственных средств, не прошедших государственную регистрацию в РФ. В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [2] (раздел 6) отдел контроля качества должен обеспечить валидацию методик контроля качества. Однако ГОСТ Р 52249-2004 не регламентирует требования к проведению валидации аналитических методик и испытаний [2].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно терминологии вали-

дации, методологии проведения валидации и критериев приемлемости валидации методик анализа лекарственных средств. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующего руководства ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP (Good Manufacturing Practice), принятым в Европейском Союзе (ЕС) [3], а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту [1], в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном формате и формате ЕС [4, 5]. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Административного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования» [1].

Данное руководство разработано на основании руководства CPMP/ICH/381/95 [6], а также Технического руководства Европейской Фармакопеи по разработке монографий [7]. Эти нормативные документы регламентируют терминологию и методологию проведения валидации аналитических методик [6], а также специфику проведения валидации для некоторых фармакопейных методов анализа [7], однако в них отсутствуют критерии приемлемости. В связи с этим в раздел D настоящего руководства включены материалы Государственной Фармакопеи Украины («Валидация аналитических методик и испытаний») [8], «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [9], а также научные рекомендации по критериям проведения валидации для ме-

тодик количественного анализа [10,11,12,13]. Кроме того, в введение к данному руководству были внесены положения Фармакопеи США (30-е издание) относительно верификации фармакопейных методик и испытаний из общей статьи <1010> «Analytical Data — Interpretation and Treatment» («Результаты анализа — интерпретация и обработка») [14], а также из проекта общей статьи Фармакопеи США <1226> «Verification of Compendial Procedures» («Верификация фармакопейных методик») [15].

В настоящем руководстве введены метрологические термины «правильность» и «прецизионность», определения которых в целом соответствуют таковым в ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 [16]. В соответствии с РМГ 29-99 «Метрология. Основные термины и определения» [17] неопределенность результатов анализа характеризовали доверительным интервалом (а не стандартным отклонением).

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного средства в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков и производителей лекарственных средств. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении валидации аналитических методик, применяемых для контроля качества действующих и вспомогательных веществ, промежуточных продуктов и готовых лекарственных препаратов, а также при планировании и проведении научных исследований по разработке лекарственных средств и составлению регистрационных досье.

Настоящее руководство имеет следующую структуру:

- в разделе «Предисловие» дано обоснование необходимости разработки данного руководства и приведены соответствующие пояснения;
- в разделе «Введение» дана краткая характеристика объекта стандартизации, а также представлен идентичный

- перевод положений общей статьи <1010> «Analytical Data — Interpretation and Treatment. Method Validation» («Результаты анализа — интерпретация и обработка. Валидация методик») Фармакопеи США (30-е издание) [15] и проекта общей статьи Фармакопеи США «Verification of Compendial Procedures» («Верификация фармакопейных методик») относительно верификации фармакопейных методик и испытаний;
- в разделах А и В настоящего руководства представлен идентичный перевод, соответственно, частей I и II руководства CPMP/ICH/381/95 «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» [6] без изменения их объема и содержания с сохранением нумерации пунктов;
  - в части С изложен идентичный перевод текста руководства Европейской Фармакопеи «Technical Guide for the Elaboration of Monographs» («Техническое руководство по разработке монографий») [7], относящегося к специфике валидации некоторых фармакопейных методов анализа;
  - в раздел D «Критерии проведения валидации для методик количественного анализа» включены идентичные переводы из статей Государственной Фармакопеи Украины «Валідація аналітичних методик і випробувань» («Валидация аналитических методик и испытаний») [8], а также научные рекомендации по оценке результатов валидации [10–13];
  - в приложении 1 «Расчет неопределенности функции нескольких случайных переменных» приведены рекомендации относительно расчета неопределенности для методик количественного анализа на основании идентичного перевода раздела 10 общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» («Статистический анализ результатов химического эксперимента») [9];

- в разделе «Библиография» представлено библиографическое описание нормативных документов и научных статей, ссылки на которые приведены в тексте данного руководства.
- В руководство внесены такие редакционные изменения:
- в разделе А данного руководства вместо упоминания заявок на регистрацию, подаваемых в ЕС, Японии и США, дана ссылка на положения Административного регламента [1];
  - в разделе А дано примечание относительно разделов регистрационного досье в форматах CTD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС (с библиографическими ссылками на эти документы), в которых приводят данные о валидации аналитических методик; это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление о регистрации зарубежных лекарственных препаратов в РФ и препаратов отечественного производства за рубежом;
  - в разделе С приведены номера статей Европейской Фармакопеи, в которых описаны методы анализа; рядом с первым приведенным номером дана сноска и в конце страницы указано: «Здесь и далее по тексту цифры в скобках обозначают номер статьи Европейской Фармакопеи, в которой описан данный метод анализа: European Pharmacopoeia. — 2.2.7. Optical Rotation. Рекомендуется пользоваться соответствующими статьями Европейской Фармакопеи до введения аналогичных гармонизированных статей в Государственную Фармакопею РФ». Далее в сносках указывали только номер и название статьи Европейской Фармакопеи.

## ВВЕДЕНИЕ

В данном руководстве описываются процедуры, применяемые для валидации методик и испытаний<sup>1</sup>, включаемых в регистрационные и производственные документы на лекарственные средства (действующие вещества, готовые лекарственные препараты), промежуточные продукты и вспомогательные вещества. Поскольку в нормативные документы, содержащие спецификации и описание методик контроля качества лекарственных средств, включают различные инструментальные и неинструментальные испытания (определение подлинности, контроль примесей, количественное определение и др.), подходы к валидации испытания зависят от его типа и применяемого аналитического метода, что требует соответствующих методических рекомендаций.

Все методики и испытания, включенные в фармакопеи сторон — участников ИСН (Европейская Фармакопея, Фармакопея США и Фармакопея Японии), являются валидованными, и требуют только проведения верификации (проверки). Верификация должна подтвердить на основании экспериментальных данных, что данная лаборатория в состоянии корректно воспроизвести фармакопейную методику или испытание (т. е., для конкретного аналитического оборудования, для данных используемых реактивов, в данных условиях окружающей среды, при выполнении анализа аналитиками данной лаборатории и т. п.). Фармакопейные методики могут использоваться для контроля качества готовых лекарственных препаратов только после подтверждения, что конкретный

<sup>1</sup> Под «испытанием» понимают процедуру выполнения анализа в соответствии с аналитической методикой, описанной в нормативном документе, в совокупности с требованиями к полученным результатам. Результатом проведения испытания является ответ на вопрос, соответствует или нет данное лекарственное средство требованиям нормативной документации.

состав не приводит к неприемлемому ухудшению правильности линейности, или прецизионности методики. Нельзя без экспериментального подтверждения предполагать, что валидированная фармакопейная методика или испытание будут давать корректные результаты для лекарственного препарата с иным составом, чем тот, который использовался для валидации фармакопейных методик и испытаний [14, 15].

## **А. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК: ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

### **1. Введение**

В соответствии с административным регламентом [1] в регистрационном досье (часть А) должны быть представлены сведения о валидации аналитических методик, применяемых для контроля качества действующего вещества и готового лекарственного препарата.

Примечание. В регистрационном досье в формате CTD информацию о валидации аналитических методик для контроля качества действующего вещества, вспомогательных веществ (при необходимости) и готового лекарственного препарата приводят, соответственно, в пп. 3.2.S.4.3, 3.2.P.4.3 и 3.2.P.5.3, имеющих название «Validation of Analytical Procedures» («Валидация аналитических методик») [4]. Для критических испытаний, применяемых при производственном процессе, результаты валидации аналитических методик представляют в п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валидация процесса и/или его оценка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят, соответственно, в п. 3.2.1.4 «Control of active substance(s)» («Контроль активной субстанции(й)»), п. 3.2.2.4 «Control of excipients» («Контроль вспомогательных веществ»), п. 3.2.2.5 «Control of the finished medicinal product» («Контроль готового лекарственного препарата») и п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата») [5].

Валидация аналитической методики — это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач.

В данном разделе рассматриваются характеристики аналитических методик (испытаний), подлежащие валидации (далее «валидационные характеристики»). Валидационные характеристики методик, применяемые для целей идентификации, контроля примесей и количественного определения, приведены в табл. 1.

### **2. Аналитические методики, подлежащие валидации**

В данном разделе рассматривается валидация для следующих испытаний:

- испытания на идентификацию (подлинность);
- количественные испытания для определения примесей;
- испытания на предельное содержание<sup>1</sup> для контроля примесей;
- испытания для количественного определения действующего вещества в образцах активной субстанции или готового лекарственного препарата, а также для количественного определения других компонентов лекарственного препарата (например, консервантов).

Все аналитические методики и испытания, включенные в нормативные документы, должны быть валидированы. Однако для валидации некоторых испытаний, например, «Растворение» или «Определение размера частиц», могут потребоваться другие валидационные процедуры, не описанные в данном руководстве.

<sup>1</sup> Испытания на предельное содержание — это такие испытания, которые регламентируют содержание примесей не выше некоторого установленного уровня.

## Краткая характеристика рассматриваемых испытаний

**Испытания на идентификацию** предназначены для подтверждения подлинности анализируемого вещества в образце. Обычно это достигается путем сравнения каких-либо свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической реакционной способности и т. д.) испытуемого и стандартного образцов.

**Испытания, предназначенные для контроля примесей**, могут быть как количественными, так и предельными. Назначение обоих испытаний — характеризовать чистоту образца. Для валидации количественных и предельных испытаний необходимы различные валидационные характеристики.

**Количественное определение** предназначено для определения количества анализируемого вещества в образце. При валидации методик количественного определения действующих веществ и других компонентов лекарственного препарата применяют одинаковые валидационные характеристики. Такие же валидационные характеристики могут быть применимы к методике количественного определения, связанной с другим испытанием (например, «Растворение»).

### Валидационные характеристики и требования

Набор исследуемых валидационных характеристик зависит от назначения аналитической методики. Ниже представлены типичные валидационные характеристики.

Правильность (Accuracy)

Прецизионность (Precision)

Сходимость (Repeatability)

Внутрилабораторная прецизионность  
(Intermediate Precision)

Специфичность (Specificity)

Предел обнаружения (Detection Limit)

Предел количественного определения  
(Quantitation Limit)

Линейность (Linearity)

Диапазон применения (Range)

Ниже дано определение каждой из представленных валидационных характеристик. В табл. 1 приведены валидационные характеристики, которые считаются наиболее важными при валидации различных аналитических методик. Этот список следует рассматривать как типовой для указанных испытаний (аналитических методик), но ино-

Таблица 1

Характеристики	Типы аналитических методик			
	Идентификация	Испытания на примеси		Количественное определение: — растворение (только определение), — содержание/активность
		Количественные	Предельные	
Правильность	—	+	—	+
Прецизионность:				
Сходимость	—	+	—	+
Внутрилабораторная прецизионность	—	+*	—	+*
Специфичность **	+	+	+	+
Предел обнаружения	—	—***	+	—
Предел количественного определения	—	+	—	—
Линейность	—	+	—	+
Диапазон применения	—	+	—	+

«—» — характеристика обычно не исследуется;  
«+» — характеристика обычно исследуется;  
\* — в тех случаях, когда проводится исследование воспроизводимости, исследование внутрилабораторной прецизионности не требуется;  
\*\* — недостаток специфичности испытания можно компенсировать другим (другими) дополнительным(и) испытанием(ями);  
\*\*\* — может потребоваться в некоторых случаях (например, когда предел определения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

гда возможны исключения, которые рассматриваются отдельно в каждом конкретном случае. Как правило, на стадии разработки методики изучается также валидационная характеристика робастность (Robustness).

В следующих случаях может потребоваться повторное проведение валидации (ревалидация):

- изменения в синтезе действующего вещества;
- изменения в составе готового лекарственного препарата;
- изменения в аналитической методике.

Объем проведения повторной валидации определяется спецификой изменений. Повторная валидация может требоваться и в иных случаях.

## Термины и определения

**1. Аналитическая методика (analytical procedure)** — это способ проведения анализа, т. е. детальное изложение всех операций, необходимых для выполнения испытания. Она включает описание подготовки испытуемых образцов, стандартов и реактивов; описание используемого оборудования с указанием параметров; условия получения калибровочных кривых; использование расчетных формул и т. д.

**2. Специфичность (specificity)** — способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут присутствовать в образце. Это могут быть примеси, продукты разложения, вспомогательные вещества и т. д.

Недостаток специфичности испытания может быть компенсирован другим (другими) дополнительным(и) испытанием(ями).

Специфичность для различных типов испытаний означает следующее.

**Идентификация:** доказательство того, что идентифицировано именно анализируемое вещество.

**Испытания на примеси:** доказательство того, что каждое испытание на примеси позволяет однозначно характеризовать содержание примесей в образце (например, испытания «Сопутствующие примеси», «Тяжелые металлы», «Содержание остаточных количеств органических растворителей» и др.).

**Количественное определение (содержание или активность):** доказательство того, что методика позволяет точно и правильно установить содержание или активность именно анализируемого вещества в образце.

**3. Правильность или точность (accuracy, trueness)** [6,16] характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике.

**4. Прецизионность (precision)** [6,16] аналитической методики выражает степень близости (или степень разброса) результатов для серии измерений, выполненных по данной методике на различных пробах одного и того же однородного образца. Прецизионность может рассматриваться на трех уровнях: сходимости, внутрилабораторной прецизионности и воспроизводимости.

Прецизионность необходимо изучать на достоверно однородных образцах. Однако если однородный образец получить невозможно, то можно использовать его раствор или модельные смеси.

Прецизионность аналитической методики обычно характеризуют дисперсией, стандартным отклонением или относительным стандартным отклонением для серии измерений.

**4.1. Сходимость (repeatability)** характеризует прецизионность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях (в частности, одним и тем же аналитиком или группой аналитиков) в течение небольшого промежутка времени.

**4.2. Внутрिलाбораторная прецизионность (*intermediate precision*)** характеризует влияние внутрिलाбораторных вариаций: различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т. д.

**4.3. Воспроизводимость (*reproducibility*)** характеризует прецизионность в межлабораторном эксперименте (совместные исследования, обычно применяемые для стандартизации метода).

**5. Предел обнаружения (*detection limit*)** для конкретной аналитической методики представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено (при этом не обязательно должно быть определено точное значение).

**6. Предел количественного определения (*quantitation limit*)** для аналитической методики представляет собой минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть количественно определено с требуемой правильностью и прецизионностью. Предел количественного определения является валидационной характеристикой методик количественного определения малых концентраций веществ в образце и рассматривается в основном при определении примесей и/или продуктов разложения.

**7. Линейность (*linearity*)** — это способность методики (в пределах диапазона применения) получать результаты испытаний, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце.

**8. Диапазоном применения (*range*)** аналитической методики является интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую прецизионность, правильность и линейность.

**9. Робастность (*robustness*)** — это способность аналитической методики не подвергаться влиянию малых, задаваемых (контролируемых) аналитиком изменений в усло-

виях выполнения методики. Робастность является показателем надежности методики при ее использовании в указанных условиях.

## **В. ПРОВЕДЕНИЕ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК**

### **Введение**

Главной задачей валидации аналитической методики является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для достижения тех целей, для которых она предназначена. В отчет по валидации должны быть включены все данные, полученные в процессе валидации и использованные для расчетов формулы с соответствующим их обсуждением.

Подходы к проведению валидации методик анализа биологических и биотехнологических препаратов в некоторых случаях могут быть иными, чем указано в данном разделе.

При проведении валидации необходимо использовать только стандартные образцы с известными характеристиками, подтвержденными документально. Необходимая степень их чистоты зависит от задач, которые решаются при их использовании.

Последовательность рассмотрения валидационных характеристик отражает процесс, по которому может разрабатываться и оцениваться аналитическая методика. Однако целесообразно планировать эксперимент так, чтобы соответствующие валидационные характеристики изучались одновременно, обеспечивая правильное и полное понимание возможностей аналитической методики, например: специфичность, линейность, диапазон применения, правильность и прецизионность.

## 1. Специфичность

Исследование специфичности проводится при валидации испытаний на идентификацию, контроль примесей и количественное определение. Способ подтверждения специфичности зависит от задач, для решения которых предназначена аналитическая методика.

Если методика недостаточно специфична, применяют сочетание двух или более аналитических методик для достижения необходимого уровня избирательности.

### 1.1. Идентификация

Испытания на идентификацию должны обеспечивать возможность различать соединения близкого строения, которые могут присутствовать в образце совместно с определяемым компонентом. Избирательность методики может быть подтверждена получением положительных результатов (возможно, путем сравнения с известным стандартным образцом) для образцов, содержащих определяемый компонент, и отрицательных результатов, полученных для образцов, не содержащих его. Для подтверждения отсутствия ложноположительных результатов испытание на идентификацию может быть проверено для веществ, имеющих близкое строение или сопутствующих анализируемому веществу. Выбор веществ, потенциально мешающих проведению испытания, должен быть обоснован.

### 1.2. Количественное определение и испытания на примеси

При валидации хроматографических методик для подтверждения специфичности должны использоваться характерные хроматограммы с указанием индивидуальных веществ. Аналогичный подход используют и для других методов разделения.

Для хроматографических методик разрешение должно быть исследовано для соответствующих концентраций ве-

ществ. Для подтверждения специфичности может быть использовано разрешение двух наиболее близко элюирующихся веществ.

В случае использования неспецифичного метода количественного определения необходимо применять дополнительные аналитические методики и подтверждать специфичность всего комплекса методик. Например, если количественное определение действующего вещества при выпуске проводится титриметрическим методом, то его можно дополнить соответствующим испытанием на примеси.

Для количественного определения и для испытаний на примеси применяют одинаковые подходы, описанные ниже.

#### 1.2.1. Образцы примесей имеются

Для метода количественного определения необходимо подтвердить избирательность определения анализируемого вещества в присутствии примесей и/или вспомогательных веществ. Это можно сделать внесением в образец (активную субстанцию или готовый лекарственный препарат) примесей и/или вспомогательных веществ в соответствующей концентрации и последующего доказательства того, что это не отразилось на получаемом результате (путем сравнения результатов, полученных на исходном и загрязненном образцах).

Для испытаний на чистоту подтверждение избирательности проводят путем загрязнения активной субстанции или готового лекарственного препарата соответствующими количествами примесей и доказательства разделения этих примесей как друг от друга, так и от других компонентов образца.

#### 1.2.2. Образцы примесей отсутствуют

Если образцы примесей или продуктов разложения отсутствуют, подтверждение специфичности проводят путем

сравнения результатов анализа образцов, содержащих примеси или продукты разложения, полученных с помощью предлагаемой методики и другой арбитражной методики. В качестве последней может быть использована фармакопейная методика или другая валидированная методика. Этот подход предполагает предварительное загрязнение образца продуктами разложения путем выдерживания его в стрессовых условиях: воздействие света, тепла, влажности, гидролиз, окисление и т. п.

При валидации методики количественного определения следует сравнить результаты анализов, полученных с использованием валидируемой и арбитражной методик.

При валидации испытания на чистоту следует сравнить результаты определения примесей, полученные с использованием валидируемой и арбитражной методик.

Для доказательства того, что пик анализируемого вещества соответствует только одному компоненту, используют тесты на чистоту пиков, например с использованием диодно-матричного детектирования, масс-спектрометрии и др.

## 2. Линейность

Линейная зависимость должна быть исследована в пределах диапазона применения аналитической методики. Она может быть подтверждена непосредственно на активной субстанции (путем разбавления исходного раствора) и/или для лекарственных препаратов на модельных смесях с использованием соответствующей процедуры, что может быть исследовано при изучении диапазона применения.

По полученным данным строят график зависимости сигнала как функции концентрации или количества определяемого компонента и визуально оценивают его линей-

ность. Если линейная зависимость наблюдается, то результаты обрабатывают подходящим статистическим методом, например методом наименьших квадратов. В некоторых случаях для получения линейности данные следует подвергнуть предварительному математическому преобразованию. Должны быть определены и представлены: коэффициент корреляции, точка пересечения с осью ординат, тангенс угла наклона прямой и остаточная сумма квадратов отклонений, а также график со всеми экспериментальными данными. Для оценки линейности может потребоваться анализ отклонений экспериментальных данных от прямой.

Некоторые аналитические методики, например иммуноаналитические, не показывают линейности ни при каких математических преобразованиях. В таких случаях аналитический отклик должен быть описан подходящей функцией концентрации анализируемого вещества в образце.

Для подтверждения линейности рекомендуется использовать не менее 5 концентраций. Другие подходы должны быть обоснованы.

## 3. Диапазон применения

Диапазон применения методики зависит от ее назначения и определяется при изучении линейности. В пределах диапазона применения методика должна обеспечивать требуемую линейность, правильность и прецизионность.

Минимально допустимые диапазоны применения методик:

- для количественного определения активной субстанции или готового лекарственного препарата: как правило, от 80% до 120% от номинального содержания;

- для однородности дозирования: от 70% до 130% от номинального содержания, если для испытания не требуется более широкий интервал, обусловленный свойствами лекарственной формы (например, дозированные ингаляторы);
- для испытаний на растворение:  $\pm 20\%$  (абсолютных) от нормируемой величины высвобождения. Например, если при контроле высвобождения пролонгированных лекарственных препаратов нормируемая величина высвобождения составляет от 20% за первый час и до 90% за 24 ч, то диапазон применения должен быть от 0% до 110% от номинального содержания;
- для определения примесей: от концентрации, в которой примесь обычно обнаруживается, до 120% от нормируемого содержания. Для примесей, обладающих чрезвычайно сильным действием или имеющих токсический или непредвиденный фармакологический эффект, предел детектирования / количественного определения должен соответствовать тому уровню концентрации, на котором эти примеси должны контролироваться.

**Примечание.** При проведении валидации испытания на примеси непосредственно в процессе разработки методики необходимо определить диапазон применения, внутри которого находится предполагаемый предел нормирования примесей.

Если количественное определение и испытание на примеси выполняются совместно как одно испытание и используется только стандарт основного вещества, соответствующий его номинальному содержанию, то диапазон применения должен охватывать диапазон концентрации от нормируемого содержания примеси до 120% от номинального содержания основного вещества.

## 4. Правильность

Правильность изучают в пределах диапазона применения аналитической методики.

### 4.1. Количественное определение

#### 4.1.1. Активная субстанция

Могут использоваться следующие способы определения правильности:

а) применение аналитической методики к образцу с известной степенью чистоты, например к стандартному образцу;

б) сравнение результатов анализа, полученных с использованием валидируемой методики и арбитражного метода, правильность и прецизионность которого известны (использование независимого метода, см. п. 1.2.2.);

с) заключение о правильности можно сделать после того, как установлены прецизионность, линейность и специфичность.

#### 4.1.2. Готовый лекарственный препарат

Могут использоваться следующие способы определения правильности:

а) применение методики к искусственным смесям, к которым были добавлены известные количества анализируемого вещества;

б) если невозможно получить образцы всех компонентов лекарственного препарата, возможно применение метода добавок или арбитражной методики, правильность которой доказана (см. п. 1.2.2.);

с) заключение о правильности можно сделать после того, как установлены прецизионность, линейность и специфичность.

#### **4.2. Примеси (количественное содержание)**

Правильность изучают на образцах (субстанции или готового лекарственного препарата) с добавленным известным количеством примесей.

Если примеси или продукты разложения недоступны, применяют арбитражный метод (см. п. 1.2.2.). Если примеси неизвестны, то чувствительность их определения может быть принята равной чувствительности определения субстанции. Если чувствительность определения субстанции и примеси существенно отличается, то вводят коэффициент пересчета.

Должен быть указан конкретный способ нормирования содержания отдельной примеси или суммы примесей, например, в массовых процентах, в процентах по отношению к площади пика основного анализируемого компонента или др.

#### **4.3. Представление данных**

Правильность оценивают не менее чем для девяти определений, охватывающих весь диапазон применения (например, три концентрации и три определения для каждой). Определения должны включать все стадии методики.

Правильность выражают в процентах найденного значения от введенного количества или как разность между средним и истинным значением с учетом соответствующих доверительных интервалов.

### **5. Прецизионность**

Валидационная характеристика прецизионности изучается для методик количественного определения и методик количественного определения примесей.

#### **5.1. Сходимость**

Сходимость изучают, выполняя:

а) не менее девяти определений, охватывающих диапазон применения методики (например, три концентрации / три определения для каждой)

или

б) не менее шести определений для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к номинальному.

#### **5.2. Внутрилабораторная прецизионность**

Устанавливают влияние случайных факторов на прецизионность валидируемой аналитической методики. Типичными исследуемыми факторами являются различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т. п. Не считается необходимым изучать влияние каждого фактора отдельно. При изучении влияния различных факторов предпочтительно использовать планирование эксперимента.

#### **5.3. Воспроизводимость**

Воспроизводимость оценивают путем проведения межлабораторных исследований. Воспроизводимость должна быть изучена при стандартизации аналитической методики, например при включении методики в фармакопею. Эти данные не включают в регистрационное досье.

#### **5.4. Представление данных**

При изучении прецизионности следует представлять: стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение и доверительный интервал.

### **6. Предел обнаружения**

В зависимости от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной, возможны

различные подходы для определения предела обнаружения. Используются следующие (а также другие) подходы.

### **6.1. Визуальная оценка**

Визуальную оценку используют как для неинструментальных, так и для инструментальных методов.

Предел обнаружения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями анализируемого вещества и оценкой минимального содержания, при котором анализируемое вещество надежно определяется.

### **6.2. Соотношение сигнал/шум**

Этот подход применим только к тем методам, для которых наблюдается шум базовой линии. Для определения соотношения сигнал/шум сравнивают величины сигналов, полученные для контрольного опыта и для образцов с низкими концентрациями анализируемого вещества. На основании полученных данных устанавливают минимальную концентрацию, для которой величина отношения сигнал/шум составляет обычно от 3 до 2.

### **6.3. Использование калибровочной прямой и стандартного отклонения аналитического сигнала**

Предел обнаружения (ПО) может быть выражен как:

$$\text{ПО} = 3.3 \cdot \sigma / S, \quad (1)$$

где:  $\sigma$  — стандартное отклонение сигнала,

$S$  — тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение тангенса угла наклона калибровочной прямой вычисляют из калибровочной прямой для анализируемого вещества. Оценка стандартного отклонения сигнала  $\sigma$  может быть проведена многими способами, например следующими.

### **6.3.1. Использование стандартного отклонения сигнала для контрольного опыта**

Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого числа образцов, не содержащих анализируемого вещества, и вычисляют стандартное отклонение.

### **6.3.2. Использование калибровочной прямой**

Получают калибровочную прямую для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения, и вычисляют ее параметры. В качестве стандартного отклонения  $\sigma$  в формуле (1) может быть использовано стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости.

### **6.4. Представление данных**

Представляют значение предела обнаружения с указанием способа, использованного для его определения. Если определение предела обнаружения основывается на отношении сигнал/шум, представляют соответствующие хроматограммы.

Если значение предела обнаружения получено путем вычислений или экстраполяции, его оценка должна быть подтверждена анализом необходимого числа образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу обнаружения.

## **7. Предел количественного определения**

В зависимости от того, является ли методика инструментальной или неинструментальной, возможны несколько подходов для установления предела количественного определения. Могут быть использованы следующие (а также другие) подходы.

### 7.1. Визуальная оценка

Визуальную оценку используют как для неинструментальных, так и для инструментальных методов.

Предел количественного определения устанавливают путем анализа образцов с известными концентрациями анализируемого вещества и оценкой минимального содержания, при котором анализируемое вещество определяется количественно с требуемой правильностью и прецизионностью.

### 7.2. Соотношение сигнал/шум

Этот подход применим только к тем методам, для которых наблюдается шум базовой линии. Для определения соотношения сигнал/шум сравнивают величины сигналов, полученные для контрольного опыта (при отсутствии анализируемого вещества), и для образцов с низкими концентрациями анализируемого вещества. На основании полученных данных устанавливают минимальную концентрацию, для которой величина отношения сигнал/шум составляет около 10:1.

### 7.3. Использование калибровочной прямой и стандартного отклонения сигнала

Предел количественного определения (ПКО) может быть выражен как:

$$\text{ПКО} = 10 \cdot \sigma / S, \quad (2)$$

где:  $\sigma$  — стандартное отклонение сигнала,

$S$  — тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение тангенса угла наклона калибровочной прямой  $S$  может быть определено из калибровочной прямой для анализируемого вещества. Оценка стандартного отклонения сигнала  $\sigma$  может быть проведена многими способами, например следующими.

#### 7.3.1. Использование стандартного отклонения сигнала для контрольного опыта

Измеряют величину аналитического сигнала для необходимого числа образцов, не содержащих анализируемое вещество, и вычисляют стандартное отклонение.

#### 7.3.2. Использование калибровочной прямой

Получают калибровочную прямую для образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу количественного определения, и вычисляют ее параметры. В качестве стандартного отклонения  $\sigma$  в формуле (2) может быть использовано стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости.

### 7.4. Представление данных

Представляют значение предела количественного определения с указанием способа, использованного для его определения. Значение предела количественного определения должно быть подтверждено анализом необходимого числа образцов с содержанием анализируемого вещества, близким к пределу количественного определения.

## 8. Робастность

Оценку робастности проводят на стадии разработки методики с учетом типа изучаемой методики. Эта оценка должна доказать надежность результатов анализа при небольших изменениях параметров методики.

Если на результаты анализа влияют условия его проведения, то эти условия должны быть стандартизированы и в текст методики вносят соответствующие предостережения.

Типичные примеры изучаемых параметров:

- устойчивость во времени аналитических растворов;
- время экстракции.

В случае жидкостной хроматографии:

- рН подвижной фазы;
- состав подвижной фазы;
- колонки (различные серии и/или поставщики);
- температура;
- скорость подвижной фазы.

В случае газовой хроматографии:

- колонки (различные серии и/или поставщики);
- температура;
- скорость газа-носителя.

## 9. Проверка пригодности системы

Проверка пригодности системы является составной частью многих аналитических методик. Этот тест основан на представлении о том, что оборудование, электроника, аналитические операции и анализируемые образцы составляют единую систему, которую можно оценивать как целое. Параметры, вводимые в тест «Проверка пригодности аналитической системы», зависят от используемого метода анализа и обосновываются исследованиями по робастности.

## С. ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК: ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ К МЕТОДАМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В ФАРМАКОПЕЕ

### 1. Оптическое вращение (2.2.7)<sup>1</sup>

#### 1.1. Введение

Выбирают растворитель, позволяющий получать максимально возможный угол вращения. Исследуют стабильность угла вращения испытуемого раствора в течение не менее 2 ч. При необходимости указывают, что раствор используют свежеприготовленным (сразу после приготовления). В необходимых случаях указывают время достижения стабильного значения угла вращения.

Там, где возможно, используют D-линию натрия.

#### 1.2. Идентификация

Если испытуемое вещество представляет собой энантиомер, то для идентификации используют удельный показатель оптического вращения.

Если удельный показатель оптического вращения используют только для целей идентификации, то его значение можно не пересчитывать на сухое вещество. Регламентируемые пределы величины удельного показателя должны учитывать допустимые пределы количественного содержания анализируемого вещества и чистоту образцов различного происхождения, которые выдерживают требования соответствующей монографии.

Если удельный показатель оптического вращения используется также и для контроля чистоты энантиомеров, то испытание раздела «Идентификация» может содержать

<sup>1</sup>Здесь и далее по тексту цифры в скобках обозначают номер статьи Европейской Фармакопеи, в которой описан данный метод анализа: European Pharmacopoeia. — 2.2.7. Optical Rotation. Рекомендуется пользоваться соответствующими статьями Европейской Фармакопеи до введения аналогичных гармонизированных статей в Государственную Фармакопею РФ.

ссылку: выдерживает требования испытания «Удельное оптическое вращение».

### 1.3. Испытания

Удельный показатель оптического вращения (в отдельных случаях угол вращения) может быть использован для подтверждения оптической чистоты энантиомера. Этот метод менее чувствителен, чем метод хиральной жидкостной хроматографии (ЖХ). Если измерение удельного оптического вращения предназначено для того, чтобы нормировать содержание одного из энантиомеров, необходимо показать, что в условиях методики анализируемый энантиомер имеет достаточную величину оптического вращения, чтобы быть обнаруженным. Результат определения представляют в пересчете на сухое вещество. Если возможно, представляют данные о влиянии потенциальных примесей. Пределы удельного показателя оптического вращения устанавливают с учетом возможного содержания примесей. При отсутствии информации об оптическом вращении примесей обычно устанавливают пределы отклонения  $\pm 5\%$  от среднего значения, полученного на образцах, отвечающих всем остальным требованиям частной статьи. Если возможно, исследуют образцы различного происхождения. Полезно также исследовать образцы в конце срока хранения.

В некоторых случаях измерение оптического вращения может использоваться для подтверждения того, что субстанция является рацематом. В таких случаях обычно устанавливают пределы от  $-0.10^\circ$  до  $+0.10^\circ$ .

Если возможно, должно быть продемонстрировано, что в условиях испытания энантиомер имеет оптическую активность, которая позволяет корректно его определять.

Угол вращения может быть использован для подтверждения оптической чистоты энантиомера, например такого,

как метилдиоксифенилаланин, к которому прибавляют  $AlCl_3$ , что увеличивает угол вращения за счет образования комплекса.

### 1.4. Количественное определение

Оптическое вращение может быть использовано для количественного определения субстанции, например этамбутола гидрохлорида. При этом необходимо использовать стандартный образец с известной оптической чистотой.

## 2. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра (2.2.25)<sup>1</sup>

Должна быть доказана пригодность выбранных условий определения, таких, как используемые растворители и их качество, pH раствора и т. д.

Обычно ультрафиолетовая спектрофотометрия имеет ограниченную специфичность, которую можно повысить использованием первой и второй производной спектра.

### 2.1. Идентификация

Ультрафиолетовая спектрофотометрия сама по себе редко используется для идентификации. Когда этот метод включают в набор испытаний для идентификации, необходимо изучить его специфичность путем сравнения спектров анализируемого вещества со спектрами подобных соединений. Специфичность метода можно повысить, если использовать не абсолютные значения оптических плотностей, а спектральные отношения.

<sup>1</sup>European Pharmacopoeia. — 2.2.25. Absorption Spectrophotometry, Ultraviolet and Visible.

## **2.2. Испытания на допустимые пределы содержания примесей**

Если ультрафиолетовая спектрофотометрия используется в испытаниях на допустимые пределы содержания примесей, следует показать, что анализируемые примеси дают достаточный вклад в измеряемую оптическую плотность. При выбранной длине волны должна быть установлена оптическая плотность, соответствующая нормируемой концентрации анализируемой примеси.

## **2.3. Количественное определение**

Если ультрафиолетовая спектрофотометрия используется для количественного определения, то следует оценить влияние примесей на светопоглощение. При количественном определении не рекомендуется использовать удельный показатель поглощения. Если удельный показатель поглощения все же применяется, то его значение следует устанавливать на основании межлабораторного исследования, используя серии с известной чистотой. Чистота этих образцов должна оцениваться с использованием различных методов, включающих как методы разделения, так и абсолютные методы (не требующие использования стандартного образца).

## **3. Неинструментальные испытания на чистоту и допустимые пределы содержания примесей**

### **3.1. Внешний вид раствора (2.2.1<sup>1</sup> и 2.2.2<sup>2</sup>)**

Это визуальные испытания, предназначенные для оценки общей чистоты субстанции и основанные на сравнении окраски (или опалесценции) испытуемого раство-

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.1. Clarity and Degree of Opalescence of Liquids.

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.2. Degree of Coloration of Liquids.

ра и серии эталонов. Часто неизвестно, какие примеси и в какой концентрации обуславливают окраску или опалесценцию. В этом случае валидация основывается на сопоставлении данных, полученных для разных серий, представленных производителем (или производителями). Если примеси известны и доступны, валидацию этого метода проводят путем сравнения с более совершенным методом.

## **3.2. Кислотность и щелочность**

Это неспецифичное испытание является одной из характеристик чистоты препарата и используется для контроля протолитических примесей.

### **3.2.1. Выбор показателя «рН» или «Кислотность/щелочность» для контроля качества субстанций**

Для контроля протолитических примесей в субстанциях используют два испытания:

1) полуколичественное титрование с использованием индикаторного или потенциметрического определения конечной точки титрования — испытание «Кислотность/щелочность»;

2) измерение рН.

Если вещество имеет буферные свойства, то предпочтительным является измерение рН. В другом случае рекомендуется титриметрическая процедура. Испытание кислотность/щелочность применяется также в том случае, если исследуемая субстанция не гидролизует или нерастворима в воде.

Вопрос выбора теста «Кислотность/щелочность» или «рН» при разработке нормативного документа или монографии на субстанцию может быть решен на основе оценки буферных свойств самой субстанции.

Для оценки буферных свойств строят кривую потенциметрического титрования водного раствора (или в случае нерастворимых в воде веществ — экстракта (водной вы-

тяжки) необходимой концентрации (от 10 г/л до 50 г/л), используя в качестве титранта *0.01 М раствор кислоты хлористоводородной* или *0.01 М раствор натрия гидроксида*, соответственно. Точка пересечения на кривых титрования есть истинный рН раствора и для чистой субстанции будет находиться на пересечении с осью рН. Степенью буферной емкости исследуемого раствора есть величина суммарного сдвига рН ( $\Delta\text{pH}$ ), рассчитанная из кривой титрования в результате прибавления к 10 мл испытуемого раствора 0.25 мл 0.01 М раствора натрия гидроксида, а потом к другим 10 мл такого же раствора 0.25 мл *0.01 М раствора кислоты хлористоводородной*. Чем больше величина  $\Delta\text{pH}$ , тем меньше буферная емкость раствора.

Величина  $\Delta\text{pH}$  испытуемого раствора определяет выбор метода для регламентации протолитических примесей соответственно схеме, приведенной в табл. 2. Классификация субстанций базируется на том факте, что для большинства индикаторов переход окраски происходит в границах 2 единиц рН.

Таблица 2

**Классификация субстанций по величине  $\Delta\text{pH}$**

Класс буферности	$\Delta\text{pH}$	Название испытания, которое применяется
Класс А	$\Delta\text{pH} > 4$	Испытание «Кислотность/щелочность» с двумя соответствующими индикаторами.
Класс В	$4 > \Delta\text{pH} > 2$	Испытание «Кислотность/щелочность» с одним соответствующим индикатором.
Класс С	$2 > \Delta\text{pH} > 0.2$	Прямое измерение рН.
Класс D	$\Delta\text{pH} < 0.2$	Протолитические примеси невозможно удовлетворительно контролировать. К таким субстанциям принадлежат вещества, которые являются солями и состоят из ионов с более чем одной кислотной и/или основной функциональными группами. Для них измерение рН может способствовать обеспечению заявленного состава субстанции, если границы рН являются достаточно узкими.

Изменением концентрации испытуемого раствора можно изменять класс буферности, в который попадает исследуемая субстанция, в соответствии со схемой, приведенной в табл. 2. При этом будет изменяться и форма кривой титрования. По возможности не следует выходить за пределы указанных выше концентраций. Однако, если вещество очень мало растворимо в воде, возможно использование и более разбавленных растворов, чем с концентрацией 10–50 г/л.

В некоторых случаях испытание кислотность/щелочность невозможно провести с помощью индикатора или по причине окраски самого вещества, или по причине разложения самого вещества. В таких случаях тест проводится электрометрически (потенциометрически). Если добавление кислоты или основания способствует разрушению молекулы субстанции или выпадению осадка, необходимо, не считаясь с буферными свойствами, отказаться от проведения испытания «Кислотность/щелочность» в пользу измерения рН.

Растворы готовят с использованием *воды, свободной от углерода диоксида*<sup>1</sup>.

**3.3. Испытания на допустимые пределы содержания анионов и катионов (2.4)<sup>2</sup>**

Пригодность этих испытаний следует доказать путем использования метода добавок и/или сравнения с другими, более совершенными методами.

**Сульфатная зола (2.4.14)<sup>3</sup>**. Это испытание предназначено для определения суммы катионов металлов, присутствующих в органических субстанциях, но не пригодно для неорганических солей органических соединений. Обычно предел не должен превышать 0.1%. Этот метод не требует валидации.

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 4.1.1. Reagents.

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia. — 2.4. Limit Tests.

<sup>3</sup> European Pharmacopoeia. — 2.4.14. Sulphated Ash.

**Тяжелые металлы (2.4.8)**<sup>1</sup>. Применяют различные способы проведения этого испытания. Обычно предел содержания тяжелых металлов составляет 0.001% (10 ppm) или 0.002% (20 ppm), но иногда и 0.0005% (5 ppm), что находится вблизи предела обнаружения.

Для валидации испытания на тяжелые металлы анализируют испытуемый образец и образец, специально загрязненный свинцом в соответствующей концентрации. Окраска испытуемого образца должна быть менее интенсивной, а загрязненного образца — такой же, как окраска эталона, или более интенсивной.

Для ряда методик, требующих сжигания образца, существует опасность потерь некоторых тяжелых металлов (например, таких, как ртуть и свинец в присутствии хлоридов). В таких случаях, если возможно, контролируют содержание тяжелых металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии или другим инструментальным методом.

Если известно, что при синтезе субстанции используется катализатор, например палладий, никель или родий, то их содержание целесообразно контролировать колориметрическими или инструментальными методами (например, атомно-абсорбционная спектроскопия и др.)

**Цветные реакции или реакции осаждения.** Для отдельных катионов и анионов описаны предельные испытания, основанные на визуальном сравнении окраски или опалесценции. При этом необходимо доказать, что:

- окраска, или опалесценция, для нормируемых концентраций отчетливо видна;
- найденная концентрация добавленного иона одинакова как для испытуемого раствора, так и для раствора сравнения (как визуально, так и с помощью методов, основанных на измерении поглощения);
- значения оптической плотности растворов, содержащих 50%, 100% и 150% анализируемой примеси от

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.4.8. Heavy Metals.

нормируемой концентрации, должны значительно различаться;

- определение примеси на уровне нормируемой концентрации проводят не менее 6 раз и вычисляют стандартное отклонение. Найденная концентрация должна составлять не менее 80% от введенной, а относительное стандартное отклонение — не более 20%.

Целесообразно провести сравнение результатов предельного испытания с результатами количественного определения с использованием независимого метода, например атомно-абсорбционной спектроскопии для катионов или ионной хроматографии для анионов. Результаты, полученные двумя методами, должны быть близки.

#### 4. Атомно-абсорбционная спектроскопия (2.2.23)<sup>1</sup>

Метод атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) применяют для испытаний по определению содержания отдельных элементов, присутствующих в образце.

##### 4.1. Специфичность

Специфичность данного метода определяется тем, что атомы анализируемого элемента поглощают характеристическое излучение от источника со строго дискретными длинами волн, соответствующими данному элементу. Однако возможны помехи вследствие как оптических, так и химических эффектов. Перед началом валидации необходимо выявить помехи такого рода и, если возможно, снизить их влияние путем использования соответствующих приемов.

Эти помехи могут привести к систематической погрешности при использовании метода прямой калибровки или к изменению чувствительности метода. Основным источником

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.23. Atomic Absorption Spectrometry.

погрешности в методе ААС являются погрешности, связанные с процессом калибровки и мешающим влиянием матрицы.

#### 4.2. Калибровка

Использование линейной модели калибровки описано в общей статье Европейской Фармакопеи 2.2.23 «Atomic Absorption Spectrometry» (2.2.23 «Атомно-абсорбционная спектрометрия»). Для доказательства применимости линейной регрессионной модели рекомендуется использовать не менее 4 калибровочных растворов. В некоторых случаях возможно использование параболической модели калибровки. При этом также используют не менее 4 калибровочных растворов. Рекомендуется использовать концентрации калибровочных растворов с равномерным распределением внутри диапазона применения.

Для каждой концентрации рекомендуется выполнять не менее 5 измерений.

Проблемы с калибровкой часто могут быть выявлены визуально. Однако калибровочные графики сами по себе нельзя использовать как доказательство пригодности метода калибровки. Калибровочный график представляют в следующем виде:

а) на графике откладывают измеренные оптические плотности как функции концентраций и строят кривую, описывающую эту калибровочную функцию, вместе с ее доверительными интервалами. Экспериментальные точки должны находиться в пределах доверительного интервала построенной кривой.

б) на графике откладывают остаточные отклонения (разности между измеренными и вычисленными по калибровочному графику оптическими плотностями) как функции концентрации. Эти разности должны распределяться вокруг оси абсцисс случайным образом.

В некоторых случаях разброс значений сигнала возрастает с ростом концентрации, что может быть выявлено из

графика остаточных отклонений или статистическими методами. При этом наибольшая прецизионность может быть достигнута при использовании калибровки с весовыми множителями. Может быть применена как линейная, так и квадратичная весовая функция.

В случае использования весовой модели строят график взвешенных разностей (т. е. разностей, умноженных на массы) как функции концентрации следующим образом:

а) на графике откладывают измеренные оптические плотности как взвешенные функции концентраций и строят кривую, описывающую эту калибровочную функцию вместе с ее доверительными интервалами;

б) на графике откладывают взвешенные остаточные отклонения (т. е. взвешенные разности между измеренными и вычисленными по калибровочному графику оптическими плотностями) как функции концентрации.

Необходимо показать, что модель достаточно точно описывает экспериментальные данные.

#### 4.3. Эффекты матрицы

Если для получения калибровочной функции используют метод калибровочной кривой, то необходимо показать, что чувствительность для раствора анализируемого образца и калибровочных растворов одинакова.

Если применяется калибровка в виде прямой линии, различия в чувствительности могут быть обнаружены путем сравнения наклонов калибровочной прямой, полученной с использованием эталонных растворов и растворов, полученных внесением стандартной добавки к испытуемому раствору. Прецизионность оценки наклонов обеих прямых зависит от числа и распределения точек измерения. Поэтому для построения обеих регрессионных линий рекомендуется использовать достаточное число точек (не менее 5) и выбирать концен-

трации преимущественно на границах диапазона калибровки.

Обоснованием для возможности использования метода калибровочной кривой является незначимость различий наклонов полученных прямых, по критерию Стьюдента. Если различия значимы, то используют метод стандартных добавок.

#### **4.4. Предел обнаружения и предел количественного определения (основанный на стандартном отклонении контрольного опыта — см. раздел В, п. 6.3.1 и п. 7.3.1)**

Выполняют контрольные опыты, для которых предпочтительно использовать растворы «плацебо», содержащие все компоненты образца, за исключением определяемого. Если такие контрольные опыты выполнить невозможно, то допустимо использовать холостые растворы, содержащие все реагенты и приготовленные так же, как и испытуемый раствор.

## **5. Методы разделения**

### **5.1. Хроматографические методы**

Различные хроматографические методы: тонкослойная хроматография (ТСХ), газовая хроматография (ГХ), жидкостная хроматография (ЖХ), — могут использоваться для идентификации, контроля примесей и количественного определения. Ниже описаны особенности валидации данных методов.

#### **5.1.1. Тонкослойная хроматография (2.2.27)<sup>1</sup>**

**Специфичность.** Для тестов идентификации обычно нельзя добиться специфичности, используя только тонкослойную хроматографию саму по себе, однако достаточ-

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.27. Thin-Layer Chromatography.

ная избирательность может быть достигнута при сочетании ТСХ с другими методами. Если для предельного испытания избирательность недостаточна, то используют дополнительное испытание (испытания), для контроля примеси (примесей), зона которой не была отделена от других зон. Необходимо доказать избирательность совокупности используемых методик. Для испытаний идентификации улучшение избирательности может быть достигнуто при использовании опрыскивания реактивом, который позволяет различать близкие соединения по цвету.

**Стационарная фаза.** Необходимо показать, что данное испытание пригодно для проведения анализа на пластинках одного типа, но различного происхождения.

**Тест «Проверка пригодности хроматографической системы».** Такой тест обычно проводится для подтверждения разделения двух близко элюирующихся соединений, одним из которых является анализируемое вещество. Необходимо доказать, что разделение выбранных соединений гарантирует пригодность системы для достижения поставленных целей.

Для испытаний на содержание примесей необходимо учитывать следующее:

**Обнаружение.** Следует избегать использования особых опрыскивающих реагентов, если в методике не используется стандарт нормируемой примеси.

**Предел обнаружения.** Если применяют количественную инструментальную методику, для определения предела обнаружения используют подходы, описанные в пункте 6 раздела В. Если применяют визуальную методику, то необходимо показать, что обнаруживается количество, соответствующее указываемому пределу обнаружения.

**Коэффициент пересчета.** Если примеси доступны, то необходимо показать, что чувствительности определения примеси и основного вещества близки. Для испытаний на допустимые пределы примесей различия в чувствительно-

стях могут быть показаны путем сравнения пределов обнаружения.

**Предел количественного определения, линейность, диапазон и сходимость.** Эти данные необходимо представлять при использовании инструментальной количественной ТСХ.

### **5.1.2. Жидкостная хроматография (2.2.29)<sup>1</sup>**

#### *Идентификация*

- Специфичность

Для испытаний идентификации обычно нельзя добиться специфичности, используя только жидкостную хроматографию саму по себе, однако достаточная избирательность может быть достигнута при сочетании жидкостной хроматографии с другими методами. Избирательность должна быть показана для времен удерживания, относительных времен удерживания или для коэффициентов емкости для анализируемого вещества и близких по строению веществ. Эти данные необходимо представлять для нескольких стационарных фаз одного типа<sup>2</sup>.

#### *Испытания на предельное содержание примесей*

- Специфичность

*Избирательность разделения.* Должно быть показано разделение известных и возможных примесей с основным веществом и, если возможно, между собой. Специфичность может быть подтверждена при использовании для детектирования масс-спектрометра. Примеси, которые не отделяются от основного вещества, должны контролироваться другим методом. Необходимо представлять данные о времени удерживания, относительном времени удерживания или коэффициенте емкости для основного вещества

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.29. Liquid Chromatography.

<sup>2</sup> При валидации методики может использоваться только одна коммерческая неподвижная фаза. В этом случае при валидации используют не менее 2 колонок с данной фазой, и в нормативной документации дают ссылку только на данную коммерческую фазу.

и примесей. Эти данные должны предоставляться для нескольких стационарных фаз одного типа 2.

*Избирательность детектирующей системы.* Выбор детектора и условий детектирования должен быть обоснован. Специфичность может быть подтверждена, например, при использовании для детектирования масс-спектрометра.

- Коэффициент пересчета

Если примеси доступны, то необходимо показать, что факторы отклика примеси и основного вещества близки (при использовании УФ-детектирования — при выбранной длине волны детектирования; это необходимо показать и для других типов детекторов — например, рефрактометрического или кондуктометрического). Если отношение чувствительностей известной примеси и основного вещества выходит за пределы 0.8–1.2 и если допустимый предел содержания этой примеси больше 0.1%, то необходимо использовать коэффициент пересчета либо стандарт нормируемой примеси в варианте внешнего стандарта.

- Предел обнаружения или количественного определения

Эти пределы следует определять для метода внешнего стандарта при использовании разведений испытуемой субстанции или при использовании стандарта примеси. Если пик примеси выходит в непосредственной близости от пика субстанции (особенно если непосредственно за ним), то предел обнаружения или количественного определения необходимо устанавливать по этой примеси. Метод, описанный в пункте 6 раздела В, пригоден для вычисления обоих указанных пределов.

- Стабильность (устойчивость)

Необходимо представлять данные, подтверждающие срок годности испытуемого раствора и раствора сравнения. Также следует представлять данные о стабильности подвижной фазы.

- Степень извлечения

При использовании экстракции необходимо изучить степень извлечения известных и доступных примесей при оптимальных условиях. Необходимо представить данные, подтверждающие, что экстракция обеспечивает достаточную прецизионность.

- Получение производных

Если используют пред- или послеклоночное получение производных, необходимо установить оптимальные условия реакции (время, температура и др.) и исследовать стабильность полученных производных.

- Тест «Проверка пригодности хроматографической системы»

Как описано для ТСХ. Использование соотношения сигнал/шум требуется только тогда, когда предел обнаружения и нормируемый предел содержания примеси близки.

*Количественное определение*

- Специфичность

Это желательное, но не основное требование. Если метод не специфичен, то возможность его использования обеспечивается низким уровнем содержания примесей, которые контролируют с помощью другого испытания.

- Тест «Проверка пригодности хроматографической системы»

Как описано для ТСХ.

### **5.1.3. Газовая хроматография (2.2.28)<sup>1</sup>**

*Идентификация*

- Специфичность

Как описано для жидкостной хроматографии.

Испытания на предельное содержание примесей

- Специфичность

Как описано для жидкостной хроматографии.

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.28. Gas Chromatography.

- Коэффициент пересчета

Как описано для жидкостной хроматографии. Следует предоставить коэффициенты пересчета нормируемой примеси относительно основного вещества. Это особенно важно при использовании селективных детекторов, таких, как детектор по электронному захвату и т. п.

- Пределы обнаружения и количественного определения

Как описано для жидкостной хроматографии.

- Стабильность

Как описано для жидкостной хроматографии.

- Получение производных

Как описано для жидкостной хроматографии.

- Внутренний стандарт

Необходимо показать, что при выбранных условиях пик внутреннего стандарта не перекрывается с пиками возможных примесей или основного вещества.

- Степень извлечения

Как описано для жидкостной хроматографии.

- Тест «Проверка пригодности хроматографической системы»

Ниже приводятся некоторые особенности, которые необходимо учитывать для данного теста.

- Соотношение сигнал/шум

Обычно определяют для сигналов, равных или несколько больших, чем предел обнаружения и предел количественного определения.

- Разрешение

Определяют для пика анализируемого вещества и ближайшего пика примеси или для пика анализируемого вещества и пика внутреннего стандарта. Если коэффициент асимметрии отличается от принятого диапазона (0.8–1.2), целесообразно нормировать его пределы (2.2.28)<sup>1</sup>. Это особенно важно для тех случаев, когда используются набивные колонки или пик нормируемой примеси элюируется

непосредственно за пиком основного вещества. Если возможно, подтверждают выполнение испытания с использованием колонок подобного типа.

- Метод анализа равновесной паровой фазы

Этот метод применяют для анализа легколетучих веществ. Необходимо показать, что выбранные температура и время предварительного нагрева сосудов с анализируемым образцом обеспечивают установление равновесия. Следует изучить влияние матрицы. Эффекты влияния матрицы можно устранить при использовании метода стандартных добавок.

*Количественное определение*

- Специфичность

Как описано для жидкостной хроматографии.

- Тест «Проверка пригодности хроматографической системы»

Как описано для жидкостной хроматографии.

## 6. Определение воды полумикрометодом (2.5.12)<sup>1</sup>

Для подтверждения корректности использования йодсернистых реактивов, которые отличаются по составу от йодсернистого реактива<sup>2</sup> (например, реактив Карла Фишера), следует провести валидацию одним из нижеприведенных методов.

### 6.1. Метод добавок

Определяют содержание воды ( $m_{H_2O}$ , мг) в субстанции соответственно методике, указанной в частной статье. Определения проводят не менее пяти раз. Потом к испытуемому образцу добавляют, предотвращая влияние атмосферной влаги, подходящий объем стандартизированного

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.5.12. Water: Semi-micro Determination.

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia. — 4.1.1. Reagents.

раствора воды в метаноле<sup>2</sup> и определяют содержание воды ( $m_i$ , мг). Определения проводят не менее пяти раз для разных объемов стандартизированного раствора в приемлемом диапазоне применения методики.

Методом наименьших квадратов рассчитывают параметры линейной зависимости найденного содержания воды от количества прибавленной воды: тангенс угла наклона (b), точку пересечения с осью ординат (a) и точку пересечения экстраполированной калибровочной прямой с осью абсцисс (d).

Значение тангенса угла наклона b должно находиться в пределах от 0.975 до 1.025 ( $\pm 2.5\%$ ). Относительные погрешности  $e_1$  и  $e_2$ , в процентах, вычисляют по формулам:

$$e_1 = \frac{a - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \cdot 100,$$

$$e_2 = \frac{d - m_{H_2O}}{m_{H_2O}} \cdot 100,$$

где:  $e_1$  и  $e_2$  не должны превышать  $\pm 2.5\%$ .

Для каждого из определений рассчитывают найденное количество в процентах от прибавленного количества. Среднее значение для пяти определений должно составлять от 97.5% до 102.5%.

### 6.2. Сравнение с арбитражным методом

Определяют содержание воды полумикрометодом и другим подходящим валидированным методом, например, методом газовой хроматографии (2.2.28)<sup>1</sup>, методом термogravиметрического анализа (2.2.34)<sup>2</sup> и др.

Средние значения, полученные полумикрометодом и арбитражным методом, не должны отличаться статистически значимо.

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.28. Gas Chromatography.

<sup>2</sup> European Pharmacopoeia. — 2.2.34. Thermal Analysis.

## D. РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО КРИТЕРИЕВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАЛИДАЦИИ ДЛЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА [8,11,12,13]

При валидации методик рекомендуется использовать следующие подходы и критерии<sup>1</sup>.

### 1. Требования к неопределенности результатов анализа

Полная неопределенность результата анализа ( $\Delta_{As}$ ), в процентах, выраженная как односторонний относительный доверительный интервал для уровня доверительной вероятности 95% [17], не должна превышать следующих величин (табл. 3):

Таблица 3

Испытания	Требования
Количественное определение: Субстанции [8]	$\Delta_{As} \leq BH - 100\%$
Другие субстанции и готовые лекарственные препараты	$\Delta_{As} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \cdot 0.32$
Однородность содержания, растворение [11]	$\Delta_{As} \leq 3\%$
Сопутствующие примеси [12]	Предельные тесты: $\Delta_{imp} \leq 16\%$ Количественные тесты: $\Delta_{imp} \leq 5\%$
Остаточные органические растворители [13]	$\Delta_{imp} \leq 5\%$
Примечание: $B_H$ — верхний предел содержания по спецификации, в процентах; $B_L$ — нижний предел содержания по спецификации, в процентах.	

Рекомендуется также проводить прогноз неопределенности результата анализа (для оценки корректности методики при выполнении анализа в другой лаборатории) (Приложение 1).

<sup>1</sup> При проведении валидации могут использоваться другие научно обоснованные критерии.

Обычно полную неопределенность результатов анализа  $\Delta_{As}$  можно разбить на составляющие, связанные с погрешностью пробоподготовки ( $\Delta_{SP}$ ) и с погрешностью конечной аналитической операции ( $\Delta_{FAO}$ ).

При прогнозе  $\Delta_{SP}$  исходят из следующих требований к предельно допустимым погрешностям для мерной посуды, весов и приборов (табл. 4).

Таблица 4 [7]

Весы		
Неопределенность взвешивания		0.2 мг
Мерные колбы		
Объем колбы, мл	Неопределенность, %	
10	0.5	
25	0.23	
50	0.17	
100	0.12	
250	0.08	
500	0.07	
1000	0.05	
Пипетки		
Объем пипетки, мл	Неопределенность	
	мл	% (для всего объема)
0.5	0.005	1
1	0.006	0.6
2	0.01	0.5
5	0.03	0.6
10	0.05	0.5
25	0.1	0.4

Прогнозируемая неопределенность конечной аналитической операции ( $\Delta_{FAO}$ ) для хроматографических методик может быть рассчитана из требований к относительному стандартному отклонению в испытании на пригодность хроматографической системы ( $RSD_{max}$ ) и используемого числа хроматограмм в методике. Для спектрофотометрических методик при прогнозе неопределенности конечной аналитической операции рекомендуется исходить из отно-

сительного стандартного отклонения оптической плотности с рандомизацией положения кювет, полученного в межлабораторном эксперименте (0.52%), и числа параллельных измерений (рекомендуется при выполнении анализа и при оценке неопределенности принимать, что число измерений должно быть не менее 3).

Рекомендуется, чтобы при разработке методик прогнозируемая неопределенность пробоподготовки была незначима, т. е. выполнялось соотношение:

$$\Delta_{SP} \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$$

Данное соотношение не всегда может быть выполнимо. Так, в случае обычной спектрофотометрии в варианте метода стандарта основным источником неопределенности результатов является, как правило, пробоподготовка. Однако для хроматографических методик предполагается, что обычно основным источником неопределенности является конечная аналитическая операция. Если неопределенность (прогнозируемая или изученная экспериментально), связанная с пробоподготовкой, является значимой, то к неопределенности конечной аналитической операции (т. е. к  $RSD_{\max}$  в испытании на пригодность хроматографической системы) следует предъявлять, соответственно, более жесткие требования, чтобы обеспечить выполнение критериев для полной неопределенности результата анализа.

## 2. Валидационные характеристики: рекомендации по проведению эксперимента и критериям приемлемости [10]

### 2.1. Критерий незначимости

Рекомендуемый подход основывается на систематическом применении принципа незначимости. Доверительный интервал  $\Delta_2$  является значимым на уровне  $p = 5\%$  (незначимым на уровне  $100 - p\% = 95\%$ ) по сравнению с дове-

рительным интервалом  $\Delta_1$ , если суммарный доверительный интервал превышает  $\Delta_1$  не более чем на  $p\%$ , т. е. выполняется неравенство:

$$\Delta_2 \leq 0,32 \cdot \Delta_1$$

### 2.2. Нормализованные координаты

Все дальнейшие рекомендации даны для метода стандарта, который является основным в фармацевтическом анализе.

Концентрации и аналитические сигналы (высота или площадь пика, оптическая плотность и т. д.) различных веществ могут находиться в самых разных цифровых диапазонах, что требует расчета критериев для каждого конкретного случая и лишает их общности и наглядности (например, представление прямой линии в реальных концентрациях и площадях пиков). Рекомендуется проводить расчеты в «нормализованных» координатах, что позволяет сформулировать единые критерии, связанные только с допусками содержания, но не зависящие от специфики конкретных веществ.

Пусть  $C_i$  — концентрация анализируемого вещества в  $i$ -ом анализируемом растворе (или образце),  $C^{st}$  — концентрация этого же вещества в растворе сравнения (предполагается, что она очень близка к номинальной концентрации). Аналогично:  $A_i$  — аналитический сигнал анализируемого вещества для  $i$ -ого анализируемого раствора,  $A^{st}$  — аналитический сигнал этого же вещества для раствора сравнения. Нормализованные координаты  $X_i$  и  $Y_i$  определяются следующим образом:

$$X_i = \frac{C_i}{C^{st}} \cdot 100\%, \quad Y_i = \frac{A_i}{A^{st}} \cdot 100\%$$

В дальнейшем все расчеты и критерии приводятся для нормализованных величин  $X_i$  и  $Y_i$ .

### 2.3. Линейность, правильность и прецизионность

Рекомендуется одновременно проводить изучение линейности, правильности и прецизионности. Для этого для количественных испытаний должно быть изучено не менее 9 точек в пределах изучаемого диапазона методики. Для оценки правильности и прецизионности используют все результаты, полученные при изучении линейности. Для оценки правильности и прецизионности используют отношение «найдено : введено», в процентах, ( $Z_i$ ):

$$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \cdot 100\%.$$

#### 2.3.1. Линейность

Для модельных растворов методом наименьших квадратов рассчитывают линейную зависимость:

$$(A_i / A_{st}) \cdot 100 = b (C_i / C_{st}) \cdot 100 + a,$$
$$Y_i = b X_i + a,$$

где  $a$  — свободный член для рассчитанной регрессионной прямой (отрезок, отсекаемый на оси ординат);  
 $b$  — угол наклона для рассчитанной регрессионной прямой.

##### 2.3.1.1. Требования к свободному члену ( $a$ )

*Критерий статистической незначимости.* Свободный член  $a$  статистически незначимо отличается от нуля, если он не превышает свой доверительный интервал ( $\Delta_A$ ):

$$|a| \leq \Delta_A = t(95\%, n-2) \cdot s_a,$$

где  $s_a$  — стандартное отклонение для отрезка, который отсекается на оси ординат (для рассчитанной регрессионной прямой);

$t$  — коэффициент Стьюдента для одностороннего распределения, доверительной вероятности 95% и числа степеней свободы  $f = n - 2$ .

*Критерий практической незначимости.* Если первый критерий не выполняется, используют критерий практической незначимости для свободного члена. Вклад свобод-

ного члена в неопределенность результата анализа должен быть незначимым в сравнении с максимально допустимой неопределенностью результата анализа. Поскольку максимальная погрешность вносится на границе диапазона, в котором методика должна давать корректные результаты, к свободному члену предъявляют следующие требования:

$$|a| \leq \frac{0.32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - (C_{\min} / 100)},$$

где  $C_{\min}$  — минимальная концентрация для диапазона, в котором валидируется методика анализа.

##### 2.3.1.2. Требования к остаточному стандартному отклонению ( $S_0$ )

*Доверительный интервал* разброса точек вокруг прямой равняется произведению коэффициента Стьюдента на остаточное стандартное отклонение  $S_0$ . Односторонний доверительный интервал не должен превышать предельно допустимую неопределенность методики анализа  $\Delta_{As}$  (число степеней свободы точек прямой равно  $f = n - 2$ ):

$$S_0 / b \leq \frac{\Delta_{As}}{t(95\%, n-2)} \%,$$

где  $b$  — угол наклона для рассчитанной регрессионной прямой.

##### 2.3.1.3. Требования к коэффициенту корреляции ( $r$ )

Концентрации, которые исследуются при изучении линейности, характеризуются стандартным отклонением  $RSD_y$  (%), которое рассчитывают по формуле:

$$RSD_y = \sqrt{\frac{\sum (C_i - \bar{C})^2}{\bar{C}^2 \cdot (g - 1)}} \cdot 100\%,$$

где  $C_i$  — концентрация  $i$ -ого раствора;  
 $\bar{C}$  — средняя концентрация растворов;  
 $g$  — объем выборки (число точек прямой).

При получении критериев для коэффициента корреляции удобно использовать выражение для общего индекса корреляции  $R_c$ , частным случаем которого является и коэффициент линейной корреляции  $r$ :

$$R_c = r = \sqrt{1 - \frac{S_0^2}{RSD_y^2}},$$

Поскольку в нормализованной системе координат значение « $b$ » близко к единице, принимают, что  $S_0/b \approx S_0$ . Исходя из требований к  $S_0$ , для коэффициента корреляции должны выполняться следующие требования:

$$r \geq \sqrt{1 - \left( \frac{\Delta_{As} / t(95\%; one - side; g - 2)}{RSD_y} \right)^2},$$

### 2.3.2. Правильность

Правильность оценивают по двум критериям:

*Критерий статистической незначимости.* Систематическую составляющую неопределенности ( $\delta$ ) можно характеризовать отклонением среднего значения для степени извлечения ( $\bar{Z}$ ) от 100%. Систематическая погрешность статистически неотличима от нуля, если отклонение  $\bar{Z}$  от 100% не превышает свой доверительный интервал:

$$\delta\% = \left| \bar{Z} - 100 \right| \leq \frac{\Delta_Z}{\sqrt{n}},$$

где  $\Delta_Z$  — доверительный интервал, рассчитанный как указано в п. 2.3.3.

*Критерий практической незначимости.* Если приведенное выше соотношение не выполняется, используют критерий незначимости этой систематической погрешности по сравнению с максимально допустимой неопределенностью анализа:

$$\delta\% = \left| \bar{Z} - 100 \right| \leq 0.32 \cdot \Delta_{As}.$$

### 2.3.3. Прецизионность

Односторонний доверительный интервал  $\Delta_Z$  не должен превышать максимально допустимую неопределенность результатов анализа ( $\Delta_{As}$ ):

$$\Delta_Z = S_Z(\%) \cdot t(95\%, n - 1) \leq \Delta_{As},$$

$$S_Z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=9} (Z_i - \bar{Z})^2}{n - 1}},$$

где  $S_Z$  — относительное стандартное отклонение, выраженное в процентах, рассчитанное для отношений «найдено : введено» для всех растворов;

$t$  — односторонний коэффициент Стьюдента для вероятности 95% и числа степеней свободы  $n - 1$ .

## 2.4. Пример проведения эксперимента и расчета критериев

### 2.4.1. Линейность, правильность и прецизионность

Изучение сходимости и правильности рекомендуется проводить не менее чем из 9 определений, причем изучаемые концентрации должны охватывать диапазон методики. Поскольку изучение сходимости и правильности оценивается по отношению «найдено : введено» (в процентах) и проводится из данных, полученных при изучении линейности, наиболее оптимальной является схема, когда анализируют 9 модельных растворов, концентрации которых равномерно распределены в изучаемом диапазоне методики (плюс раствор сравнения, концентрация которого близка к номинальной).

Ниже даны результаты расчета критических значений для параметров линейности, прецизионности и правильности для следующих испытаний (табл. 5):

- **Количественное определение** (субстанции и готовые лекарственные препараты), в зависимости от допусков содержания. Диапазон методики 80–120%, изучаемые кон-

центрации 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% и 120% (шаг 5%).

• **Однородность содержания для дозированных лекарственных форм.** Диапазон методики 70–130%, изучаемые концентрации 70%, 77.5%, 85%, 92.5%, 100%, 107.5% 115%, 122.5% и 130% (шаг 7.5%).

• **Растворение для твердых дозированных лекарственных форм.** Диапазон методики дан для нормирования степени высвобождения не менее 75% и не более 115%, и соответственно, составляет 55–135%. Изучаемые концентрации 55%, 65%, 75%, 85%, 95%, 105%, 115%, 125% и 135% (шаг 10%).

Таблица 5

Испытание	Диапазон D, шаг, RSD <sub>y</sub> , %	B, %	max Δ <sub>Ab</sub> , %	max δ, %	max S <sub>0</sub> , %	min r	max a, %
Субстанции							
КО*	D = 80–120, шаг = 5 RSD <sub>y</sub> = 13.69	1.0	1.0	0.32	0.53	0.99926	1.6
		1.5	1.5	0.48	0.79	0.99833	2.4
		2.0	2.0	0.64	1.06	0.99702	3.2
		2.5	2.5	0.80	1.32	0.99535	4.0
		3.0	3.0	0.96	1.58	0.99329	4.8
Готовые лекарственные препараты							
КО*	D = 80–120, шаг = 5 RSD <sub>y</sub> = 13.69	5	1.60	0.51	0.84	0.99810	2.6
		7.5	2.4	0.77	1.27	0.99571	3.8
		10	3.2	1.02	1.69	0.99236	5.1
		15	4.8	1.54	2.5	0.98273	7.7
		20	6.4	2.1	3.4	0.96909	10.2
ОС**	D = 70–130, шаг = 7.5 RSD <sub>y</sub> = 20.54	–	3.0	0.96	1.58	0.99710	3.1
Р***	D = 55–135, шаг = 10 RSD <sub>y</sub> = 27.39	–	3.0	0.96	1.58	0.99839	2.1
<b>Примечание:</b> *КО — испытание «Количественное определение»; **ОС — испытание «Однородность содержания для дозированных лекарственных форм»; ***Р — испытание «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».							

#### 2.4.2. Предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО)

ПО и ПКО могут быть рассчитаны из стандартного отклонения свободного члена линейной зависимости  $s_a$  и ее угла наклона  $b$ :

$$ПО = 3.3 \cdot s_a / b \approx 3.3 \cdot s_a$$

учитывая близость в нормализованных координатах величины  $b$  к единице.

В случае предельных тестов ПО должен быть незначим по сравнению с предельным нормируемым значением содержания примеси  $ImL$ . Для количественных испытаний незначимым по сравнению с  $ImL$  должен быть ПКО.

Предельные тесты:  $ПО(\%) \leq 32\%$ .

Количественные испытания:  $ПКО(\%) \leq 32\%$ .

В этом случае величины ПО и ПКО значимо не влияют на принятие решений о качестве.

# Приложение 1 РАСЧЕТ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ФУНКЦИИ НЕСКОЛЬКИХ СЛУЧАЙНЫХ ПЕРЕМЕННЫХ [9]

## Введение

Расчеты доверительных интервалов результатов методик анализа с использованием стандартного отклонения аналитического сигнала применимы лишь в том случае, если измеряемая величина (концентрация, содержание и т. д.) является функцией только одной случайной переменной. Такая ситуация обычно возникает при использовании прямых методов анализа (титрование, определение сульфатной золы, тяжелых металлов и т. д.). Однако большинство методик количественного определения в фармакопейном анализе являются косвенными, т. е. используются стандартные образцы. Следовательно, измеряемая величина является функцией как минимум, двух случайных переменных — аналитических сигналов (оптическая плотность, высота или площадь пика и т. д.) испытуемого и стандартного образцов. Кроме того, нередко возникает проблема прогнозирования неопределенности аналитической методики, состоящей из нескольких стадий (взвешивание, разбавление, конечная аналитическая операция), каждая из которых является по отношению к другой случайной величиной.

Таким образом, возникает общая проблема оценки неопределенности косвенно измеряемой величины, зависящей от нескольких измеряемых величин, в частности, как рассчитывать неопределенность всей аналитической методики, если известны неопределенности отдельных ее составляющих (стадий).

Если измеряемая на опыте величина  $y$  является функцией  $n$  независимых случайных величин  $x_i$ , т. е.

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (1.1)$$

и число степеней свободы величин  $x_i$  одинаковы или достаточно велики ( $>30$ , чтобы можно было применять статистику Гаусса, а не Стьюдента), то дисперсия величины  $y$  связана с дисперсиями величин  $x_i$  соотношением (правило распространения неопределенностей):

$$s_y^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot s_{xi}^2. \quad (1.2)$$

Однако на практике степени свободы величин  $x_i$  обычно невелики и не равны друг другу. Кроме того, обычно интерес представляют не сами дисперсии (стандартные отклонения), а доверительные интервалы, рассчитать которые, используя уравнение (1.2), при небольших и неодинаковых степенях свободы невозможно. Поэтому для расчета неопределенности величины  $y$  ( $\Delta_y$ ) предложены различные подходы, среди которых можно выделить два основных: линейная модель и подход Уэлча — Сатертуэйта (Welch-Satterthwaite).

## 1. Линейная модель

Если случайные переменные  $x_i$  статистически независимы, то доверительный интервал функции  $\Delta_y$  связан с доверительными интервалами переменных  $\Delta x_i$  соотношением (доверительные интервалы берутся для одной и той же вероятности):

$$\Delta_y^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot \Delta_{xi}^2. \quad (1.3)$$

Данное соотношение является обобщением соотношения (1.2).

В фармакопейном анализе измеряемая величина  $y$  представляет собой обычно произведение или частное случай-

ных и постоянных величин (масс навесок, разбавлений, оптических плотностей или площадей пиков и т. д.), т. е. ( $K$  — некая константа):

$$y = \frac{K \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m}{x_{m+1} \cdot x_{m+2} \cdot \dots \cdot x_n} \quad (1.4)$$

В этом случае соотношение (1.2) принимает вид:

$$\Delta_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n \Delta_{xi,r}^2, \quad (1.5)$$

где использованы относительные доверительные интервалы.

Соотношение (1.4) применимо при любых (разных) степенях свободы (в том числе и бесконечных) для величин  $x_i$ . Его преимуществом является простота и наглядность. Использование абсолютных доверительных интервалов приводит к гораздо более громоздким выражениям, поэтому рекомендуется использовать относительные величины.

При проведении фармакопейного анализа в суммарной неопределенности ( $\Delta_{As,r}$ ) анализа обычно всегда можно выделить такие типы неопределенностей: неопределенность пробоподготовки ( $\Delta_{SP,r}$ ), неопределенность конечной аналитической операции ( $\Delta_{FAO,r}$ ) и неопределенность аттестации стандартного образца ( $\Delta_{RS,r}$ ). Величина  $\Delta_{RS,r}$  обычно столь мала, что ею можно пренебречь. Учитывая это, а также то, что анализ проводится и для испытуемого раствора (индекс «*smr*»), и для раствора сравнения (индекс «*sti*»), выражение (1.5) можно представить в виде:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{[(\Delta_{sp,r}^{smr})^2 + (\Delta_{sp,r}^{sti})^2] + [(\Delta_{FAO,r}^{smr})^2 + (\Delta_{FAO,r}^{sti})^2]}. \quad (1.6)$$

При этом каждое из слагаемых рассчитывается из входящих в него компонентов по формуле (1.5).

Если число степеней свободы величин  $x_i$  одинаково или достаточно велики ( $>30$ ), выражение (1.5) дает:

$$s_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n s_{xi,r}^2 \quad (1.7)$$

Это же соотношение получается при тех же условиях и из выражения (1.2).

## 2. Подход Уэлча — Сатертуэйта

В этом подходе дисперсию величины  $y$  ( $s_y^2$ ) рассчитывают по соотношению (1.2), не обращая внимания на различие в степенях свободы ( $v_i$ ) величин  $x_i$ . Для полученной дисперсии  $s_y^2$  рассчитывают некое «эффективное» число степеней свободы  $v_{eff}$  (которое обычно является дробным), на основе которого затем по таблицам для заданной вероятности находят интерполяцией коэффициент Стьюдента. На основе его далее рассчитывают обычным путем доверительный интервал величины  $y$  ( $\Delta y$ ).

$$v_{eff} = \frac{s_y^4}{\sum_{i=1}^n \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\right)^4 \cdot s_{xi}^4}{v_i}} \quad (1.8)$$

В фармакопейном анализе для определяемой величины  $y$  обычно выполняется уравнение (1.4). В этом случае в подходе Уэлча — Сатертуэйта соотношение (1.2) переходит в выражение (1.7), и соотношение (1.8) принимает более простой вид:

$$v_{eff} = \frac{s_{y,r}^4}{\sum_{i=1}^n \frac{s_{xi,r}^4}{v_i}} \quad (1.9)$$

Здесь величина  $s_{y,r}^4$  рассчитывается из соотношения (1.7).

Подход Уэлча — Сатертуэйта обычно дает более узкие доверительные интервалы, чем линейная модель. Однако он гораздо сложнее в применении и не позволяет выделить так просто неопределенности разных этапов (с последующими рекомендациями по их минимизации), как линейная модель в форме выражения (1.6).

При прогнозе неопределенности анализа используются генеральные величины (с бесконечным числом степеней свободы). В этом случае подход Уэлча — Сатертуэйта совпадает с линейной моделью.

### 3. Примеры расчетов неопределенности функции нескольких переменных

#### Пример 1. Расчет неопределенности ВЭЖХ-анализа готового лекарственного препарата

В таблетке со средней массой 0.50 г содержится 0.050 г вещества А. В процессе проведения количественного определения методом ВЭЖХ брали навеску  $m = 0.5052$  г порошка растертых таблеток в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили растворителем до метки. Параллельно готовили раствор сравнения: 0.0508 г стандартного образца в мерную колбу вместимостью 50 мл с доведением растворителем до метки. Попеременно хроматографировали испытуемый раствор и раствор сравнения, получая по 5 хроматограмм. Ниже представлены площади полученных пиков (табл. 1.1):

Таблица 1.1

	Площади пиков (S и Sst) для хроматограммы №				
	1	2	3	4	5
Испытуемый раствор	13957605	13806804	13924245	13715195	14059478
Раствор сравнения	14240777	14102192	14316388	14205217	14409585

#### Конечная аналитическая операция

Рассчитаем средние значения, содержание вещества А в одной таблетке и относительные стандартные отклонения площадей пиков для испытуемого раствора и раствора сравнения в конечной аналитической операции.

##### 1. Средние значения площадей пиков:

Испытуемый раствор:

$$(13957605 + 13806804 + 13924245 + 13715195 + 14059478)/5 = 13892665.$$

Раствор сравнения:

$$(14240777 + 14102192 + 14316388 + 14205217 + 14409585)/5 = 14254832.$$

2. Содержание анализируемого вещества А, в граммах, в пересчете на среднюю массу таблетки:

$$X = \frac{S \cdot m \cdot 50 \cdot 0.5}{S^{st} \cdot m_{st} \cdot 50} = \frac{13892665 \cdot 0.0508 \cdot 50}{14254832 \cdot 0.5052 \cdot 50} \cdot 0.5 = 0.0490.$$

3. Относительные стандартные отклонения площадей пиков:

Испытуемый раствор:

$$RSD = \frac{100}{13846665} \cdot \sqrt{\frac{(13957605 - 13892665)^2 + (13806804 - 13892665)^2 + (13924245 - 13892665)^2 + (13715195 - 13892665)^2 + (14059478 - 13892665)^2}{4}} = 0.97\%.$$

Аналогично для раствора сравнения:

$$RSD^{st} = 0.81\%.$$

#### Суммарная неопределенность пробоподготовки $\Delta_{SP,r}$

В соответствии с требованиями настоящего руководства (раздел D) неопределенности не должны превышать:

- мерной колбы вместимостью 50 мл — не более 0.17%;
- неопределенность взвешивания на аналитических весах — не более 0.2 мг (0.0002 г), что составляет:

- $100 \cdot 0.0002/0.5052 = 0.04\%$  для испытуемого образца;
- $100 \cdot 0.0002/0.0508 = 0.39\%$  для стандартного образца.

Данные неопределенности можно считать доверительными интервалами для вероятности 95%.

Суммарную неопределенность пробоподготовки рассчитывают по формуле (1.5):

$$\Delta_{SP,r} = \sqrt{(0.04^2 + 0.39^2) + (0.17^2 + 0.17^2)} = 0.46\% .$$

Отметим, что такой расчет является корректным для обоих подходов — линейной модели и подхода Уэлча — Сатертуэйта; поскольку число степеней свободы для каждого члена здесь бесконечно, то используется статистика Гаусса.

#### Расчет суммарной неопределенности анализа $\Delta_{As,r}$

Данный расчет различается для линейной модели и подхода Уэлча — Сатертуэйта.

##### 1. Линейная модель

*Общий случай.* Рассчитаем неопределенность конечной аналитической операции  $\Delta_{FAO,r}$  для испытуемого раствора и раствора сравнения. При расчете доверительных интервалов используем односторонний коэффициент Стьюдента для вероятности 95% (= 90% для двустороннего распределения), который для числа степеней свободы ( $5 - 1 = 4$ ) равен 2.13. Доверительные интервалы рассчитывают для среднего из 5 результатов, поэтому в знаменателе стоит  $\sqrt{5}$ :

$$\Delta_{FAO,r}^{smp} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2.13 \cdot 0.97 = 0.92\% .$$

$$\Delta_{FAO,r}^{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD_{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2.13 \cdot 0.81 = 0.77\% .$$

Суммарная неопределенность конечной аналитической операции:

$$\Delta_{FAO,r} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO}^{st})^2} = \sqrt{(0.92)^2 + (0.77)^2} = 1.20\% .$$

Используя уравнение (1.6), рассчитаем суммарную неопределенность анализа  $\Delta_{As,r}$ :

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0.46^2 + 1.20^2} = 1.29\% .$$

*Использование объединенного стандартного отклонения*  
Суммарную неопределенность анализа можно уменьшить за счет использования объединенного стандартного отклонения для конечной аналитической операции. Для этого надо учесть, что  $RSD$  и  $RSD_{st}$  являются выборочными величинами одной и той же генеральной совокупности.

Проверим вначале по Фишеру гипотезу о равенстве дисперсий:

$$\frac{RSD^2}{RSD_{st}^2} = \frac{0.97^2}{0.81^2} = 1.434 < 6.388 = F(P_1 = 95\%; 4; 4).$$

Как видно, расчетное значение отношения дисперсий гораздо ниже табличного значения  $F$ -критерия на 95% уровне значимости. Поэтому можно принять гипотезу о равенстве дисперсий и использовать формулы раздела В для объединения выборок.

Рассчитывают объединенное стандартное отклонение по уравнению:

$$RSD_{tot} = \sqrt{[(0.97)^2 + (0.81)^2] / 2} = 0.89\% .$$

$RSD_{tot}$  имеет число степеней свободы  $2 \times (5 - 1) = 8$ . Коэффициент Стьюдента для данного числа степеней свободы и односторонней вероятности 0.95 равен 1.86.

Тогда доверительные интервалы результатов конечной аналитической операции для испытуемого и стандартного растворов будут равны:

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO,r}^{smp} &= \Delta_{FAO,r}^{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 8) \cdot RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 1.86 \cdot 0.89 = 0.74\% . \end{aligned}$$

Суммарная неопределенность конечной аналитической операции равна:

$$\Delta_{FAO,r} = \sqrt{(\Delta_{FAO}^{sm})^2 + (\Delta_{FAO}^{st})^2} = \\ = \sqrt{(0.74)^2 + (0.74)^2} = 1.05\%.$$

Используя уравнение (1.6), рассчитаем суммарную неопределенность анализа  $\Delta_{As,r}$ :

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0.46^2 + 1.05^2} = 1.15\%.$$

Как видно, данная величина меньше величины, полученной для обычного случая (1.29%).

## 2. Подход Уэлча — Сатертуэйта

Найдем стандартное отклонение пробоподготовки из доверительного интервала  $\Delta_{Sp,r} = 0.83\%$ , используя коэффициент Гаусса 1.65 для односторонней вероятности 0.95 (поскольку число степеней свободы бесконечно — как для генеральной совокупности):

$$S_{Sp,r} = 0.39/1.65 = 0.24\%.$$

Из соотношения (1.5) найденное стандартное отклонение всей аналитической методики ( $RSD^2$  и  $(RSD^{st})^2$ ) делят на 5, как для дисперсий среднего результата):

$$s_{As,r} = \sqrt{s_{Sp,r}^2 + \frac{1}{5}[RSD^2 + (RSD^{st})^2]} = \\ = \sqrt{0.24^2 + \frac{1}{5} \cdot (0.97^2 + 0.81^2)} = 0.61.$$

Находят эффективное число степеней свободы  $\nu_{eff}$ . При этом для  $RSD$  и  $RSD^{st}$  число степеней свободы равно  $5 - 1 = 4$ , а для  $S_{Sp,r}$  — бесконечность.

$$\nu_{eff} = \frac{s_{As,r}^4}{\frac{s_{Sp,r}^4}{\infty} + \frac{RSD^4}{5^2 \cdot 4} + \frac{(RSD^{st})^4}{5^2 \cdot 4}} = \\ = \frac{0.61^4}{0 + \frac{1}{100} \cdot (0.97^4 + 0.81^4)} = 10.5.$$

Находим коэффициент Стьюдента для числа степеней свободы 10.5 и односторонней вероятности 0.95. Это 1.81 (интерполяция). Тогда доверительный интервал всей аналитической методики будет:

$$\Delta_{As,r} = 1.81 \cdot 0.61 = 1.10\%.$$

Как видно, доверительный интервал получается меньше, чем для линейной модели (1.29% или 1.15%).

## Пример 2. Прогноз неопределенности спектрофотометрического анализа готового лекарственного препарата

При таких прогнозах всегда используются генеральные величины, поэтому применяется статистика Гаусса. Обычно используется коэффициент Гаусса 1.65 для односторонней вероятности 0.95.

При проведении спектрофотометрического количественного определения готового лекарственного препарата берут номинальные навески около  $m = 0.50$  г (ГЛП) и  $m_{st} = 0.050$  г (стандартный образец). Используются одинаковые разбавления для испытуемого раствора и раствора сравнения: навеска → 50 мл (мерная колба); 1 мл (пипетка) полученного раствора → 100 мл (мерная колба). Спектрофотометрическая неопределенность оптической плотности (по паспорту прибора)  $s_{A,r} = 0.2\%$ , неопределенность кюветы (экспериментально найдена)  $s_{cell,r} = 0.1\%$ . Предполагается, что будет проводиться 3-кратное измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора сравнения с выниманием кюветы. Необходимо провести прогноз неопределенности анализа.

1. Вначале найдем неопределенность пробоподготовки. Неопределенности не должны превышать:

— неопределенность взвешивания на аналитических весах — не более 0.2 мг (0.0002 г), что составляет  $100 \times 0.0002 / 0.5 = 0.04\%$  для испытуемого образца и  $100 \times 0.0002 / 0.050 = 0.40\%$  для стандартного образца;

- мерные колбы вместимостью 50 мл — 0.17%;
- мерные колбы вместимостью 100 мл — 0.12%;
- пипетка вместимостью 1 мл — 0.6%.

Полная неопределенность пробоподготовки составляет (учитывая испытуемый раствор и раствор сравнения):

$$\Delta_{SP,r} = \sqrt{\begin{matrix} (0.04^2 + 0.04^2) + (0.40^2 + 0.40^2) + \\ + (0.17^2 + 0.17^2) + (0.12^2 + 0.12^2) + \\ + (0.6^2 + 0.6^2) \end{matrix}} = 1.06\% .$$

Отсюда, кстати, видно, что основной вклад в неопределенность пробоподготовки вносит пипетка малого объема (0.6%) и маленькая навеска 0.05 г (0.4%).

2. Найдем неопределенность конечной аналитической операции (спектрофотометрии). Коэффициент 2 учитывает наличие испытуемого раствора и раствора сравнения:

$$\begin{aligned} \Delta_{FAO,r} &= 1.65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (s_{A,r}^2 + s_{cell,r}^2)}{3}} = \\ &= 1.65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot (0.2^2 + 0.1^2)}{3}} = 0.30\% . \end{aligned}$$

3. Найдем теперь по формуле (1.6) полную прогнозируемую неопределенность анализа:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{1.060^2 + 0.30^2} = 1.10\% .$$

Как видно, основной вклад в полную неопределенность анализа вносит пробоподготовка (1.06%).

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.
2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products. (Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов).
4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussels, February 6–7, 2002. (Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ИЧН. — Брюссель, 6–7 февраля 2002).
5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I:

- Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.  
(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003).
6. CPMP/ICH/381/95. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology. — London, June 1995.  
(CPMP/ICH/381/95. Руководящие указания по валидации аналитических методов: термины и методология. — Лондон, июнь 1995).
  7. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. — 4rd Edition. — European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines. — 2005. — 67 p.  
(Техническое руководство по разработке монографий. — 4-е издание. — Европейская Фармакопея, Европейский директорат по качеству лекарственных средств. — 2005. — 67 с.).
  8. Державна Фармакопея України. — 1 видання. — Валідація аналітичних методик и випробувань. — Харків: Рірег, 2001. — С. 58–67. — Доповнення 1. — Харків: Рірег, 2004. — С. 2–4.
  9. Державна Фармакопея України. — 1 видання. — Доповнення 1. — Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту. — Харків: Рірег, 2004. — С. 187–214.

10. Стандартизована процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / О.І. Гризодуб, Д.А. Леонтьєв, Н.В. Денисенко, Ю.В. Підпружников // Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 3–17.
11. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин, Н.Н. Асмолова, Е.В. Вырова // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Т. 2, № 1 (5). — С. 24–34.
12. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Т.Н. Доценко, В.А. Загорий // Фармаком. — 2005. — № 2/3. — С. 78–94.
13. Стандартизованная процедура валидации методик контроля остаточных растворителей в лекарственных средствах методом газовой хроматографии / А.И. Гризодуб, И.Г. Губаревич, Т.А. Карпова, Л.Е. Никишина, Д.А. Леонтьев // Фармаком. — 2005. — № 4. — С. 5–21.
14. USP Pharmacopoeia 30. Official from May 1 2007 to July 31 2007. General Chapter <1010> Analytical Data — Interpretation and Treatment.  
(Фармакопея США 30-е издание. Действует с 1 мая 2007 г. по 31 июля 2007 г. Общая статья <1010> Результаты анализа — интерпретация и обработка).
15. General Information Chapter <1226> «Verification of Compendial Procedures». — Pharm. Forum. — 31 (2), 555–558 (2005).

- (Общая статья <1226> «Верификация фармакопейных методик». — Pharm. Forum. — 31 (2), 555—558 (2005) (проект).
16. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения.
17. РМГ 29-99. Метрология. Основные термины и определения. — Минск: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 1999.

## **ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА к руководству по валидации методик анализа лекарственных средств**

### **1. Заказчик разработки данного руководства**

Данный проект Руководства разработан Ассоциацией российских фармацевтических производителей и согласован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ для использования юридическими лицами, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственных препаратов, экспертами, разработчиками и производителями лекарственных средств.

### **2. Обоснование целесообразности разработки данного руководства**

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации, представляет определенные документы. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье данные о валидации аналитических методик [1].

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 13 «Производство лекарственных средств») производить лекарственные средства необходимо

по соответствующим правилам организации производства и контроля качества; при этом запрещается производство лекарственных средств, не прошедших государственной регистрации в РФ. В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [2] (раздел 6) отдел контроля качества должен обеспечить валидацию методик контроля качества. Однако ГОСТ Р 52249-2004 не регламентирует требований к проведению валидации аналитических методик и испытаний [2].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно терминологии валидации, методологии проведения валидации и критериев приемлемости валидации аналитических методик. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующего руководства ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP (Good Manufacturing Practice), принятым в Европейском Союзе (ЕС) [3], а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту [1], в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном формате и формате ЕС [4, 5]. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Административного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования» [1].

### 3. Краткая характеристика объекта стандартизации

Объект стандартизации представляет собой методические рекомендации относительно проведения валидации аналитических методик и испытаний для контроля качества лекарственных средств. Разделы А, В и С гармонизированы с соответствующими нормативными документами ЕС и ICH [6,7] (степень соответствия — модифицированный). Поскольку в документах ЕС и ICH отсутствуют критерии приемлемости и оценки результатов валидации, в данное руководство включены материалы Государственной Фармакопеи Украины, а также научные рекомендации по критериям проведения валидации для методик количественного анализа [10,11,12,13]. Кроме того, во введении к данному руководству были внесены положения Фармакопеи США относительно верификации фармакопейных методик и испытаний [14,15].

Данное руководство распространяется на все аналитические методики и испытания, проводимые с целью разработки и регистрации лекарственных средств, а также в процессе их производства и выпуска, и устанавливает рекомендации относительно:

- терминологии и методологии при проведении валидации аналитических методик;
- специфики проведения валидации для некоторых фармакопейных методов анализа;
- критериев приемлемости и оценок результатов валидации аналитических методик.

Данное руководство не распространяется на действующие вещества или другое исходное сырье, а также на лекарственные средства, которые производят биотехнологическими методами, и препараты биологического происхождения, включая препараты, экстрагируемые из тканей или жидкостей человека или животных. Подходы к проведению валидации методик анализа биологических и биотехнологических препаратов в некоторых слу-

чаях могут быть иными, чем указано в данном руководстве.

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного средства в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков и производителей лекарственных средств. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении валидации аналитических методик, используемых для контроля качества действующих и вспомогательных веществ, промежуточных продуктов и готовых лекарственных препаратов, а также при планировании и проведении научных исследований по разработке лекарственных средств и составлению регистрационных досье.

#### **4. Описание ожидаемой экономической, социальной и/или иной эффективности применения данного руководства**

Принятие в РФ международных и европейских стандартов в сфере лекарственных средств, в частности данного руководства, преследует гуманитарные, экономические и политические цели и является необходимым условием:

- обеспечения качества лекарственных средств в интересах потребителей;
- создания технических барьеров, гарантирующих поступление на рынок РФ только качественных лекарственных средств;
- преодоления технических барьеров в сфере международной торговли лекарственными средствами; выход отечественных производителей на мировые фармацевтические рынки и увеличение экспортного потенциала;
- вступление РФ в ВТО.

Данное руководство также предоставляет юридическим лицам, подающим заявление о государственной ре-

гистрации, разработчикам и экспертам методические рекомендации относительно сведений о валидации аналитических методик и испытаний контроля качества лекарственных препаратов, включаемых в регистрационном досье, что должно способствовать упорядочиванию процесса составления и экспертизы регистрационных материалов. Кроме того, данное руководство предоставляет методические рекомендации относительно проведения валидации аналитических методик и испытаний разработчикам и производителям лекарственных средств. До настоящего времени такие методические рекомендации в РФ отсутствовали.

#### **5. Сведения о соответствии проекта руководства федеральным законам, техническим регламентам и иным нормативно-правовым актам РФ**

Проект руководства соответствует Административному регламенту Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств, принятому приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736, и не противоречит Федеральному закону РФ «О лекарственных средствах».

#### **6. Сведения о соответствии проекта руководства международному (региональному) стандарту и о форме применения данного стандарта как основы для разработки проекта данного руководства, а в случае отклонения от международного (регионального) стандарта — мотивированное обоснование этого решения**

В общем техническом документе (Common Technical Document — CTD), принятом ИСН, и приложении 1 к Директиве 2003/63/ЕС установлена структура представления данных о валидационных исследованиях. Определенные

разделы регистрационного досье должны содержать информацию о валидации аналитических методик и испытаний, терминология и методология которой регламентируются соответствующими руководствами. В СТД приведены ссылки на эти руководства, которые составляют методологическую основу представления данных по валидации в регистрационном досье.

Данное руководство разработано на основании руководства CPMP/ICH/381/95 [6], а также Технического руководства Европейской Фармакопеи по разработке монографий [7]. Эти нормативные документы регламентируют терминологию и методологию проведения валидации аналитических методик [6], а также специфику проведения валидации для некоторых фармакопейных методов анализа [7], однако в них отсутствуют критерии приемлемости. В связи с этим в раздел D настоящего руководства включены материалы Государственной Фармакопеи Украины («Валидация аналитических методик и испытаний») [8], «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [9], а также научные рекомендации по критериям проведения валидации для методик количественного анализа [10,11,12,13]. Кроме того, во введении к данному руководству были внесены положения Фармакопеи США (30-е издание) относительно верификации фармакопейных методик и испытаний из общей статьи <1010> «Analytical Data — Interpretation and Treatment» («Результаты анализа — интерпретация и обработка») [14], а также из проекта общей статьи Фармакопеи США «Verification of Compendial Procedures» («Верификация фармакопейных методик») [15]. В настоящем руководстве введены метрологические термины «правильность» и «прецизионность», определения которых в целом соответствуют таковым в ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 [16]. В соответствии с РМГ 29—99 «Метрология. Основные термины и определения» [17] неопределенность результатов анализа характеризо-

вали доверительным интервалом (а не стандартным отклонением).

Настоящий проект руководства имеет следующую структуру:

- в разделе «Предисловие» дано обоснование необходимости разработки данного руководства и приведены соответствующие пояснения;
- в разделе «Введение» дана краткая характеристика объекта стандартизации, а также представлен идентичный перевод положений общей статьи <1010> «Analytical Data — Interpretation and Treatment. Method Validation» («Результаты анализа — интерпретация и обработка. Валидация методик») Фармакопеи США (30-е издание) [15] и проекта общей статьи Фармакопеи США «Verification of Compendial Procedures» («Верификация фармакопейных методик») относительно верификации фармакопейных методик и испытаний;
- в разделах А и В настоящего руководства представлен идентичный перевод, соответственно, части I и части II руководства CPMP/ICH/381/95 «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» [6] без изменения их объема и содержания с сохранением нумерации пунктов;
- в части С изложен идентичный перевод текста руководства Европейской Фармакопеи «Technical Guide for the Elaboration of Monographs» («Техническое руководство по разработке монографий») [7], относящегося к специфике валидации некоторых фармакопейных методов анализа;
- в раздел D «Рекомендации относительно критериев при проведении валидации для методик количественного анализа» включены идентичные переводы из статей Государственной Фармакопеи Украины «Валідація аналітичних методик і випробувань» («Валидация

аналитических методик и испытаний») [8] и научные рекомендации по критериям приемлемости результатов валидации [10, 11, 12, 13];

- в приложении 1 «Расчет неопределенности функции нескольких случайных переменных» приведены рекомендации относительно расчета неопределенности для методик количественного анализа на основании идентичного перевода раздела 10 общей статьи Государственной Фармакопеи Украины «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» («Статистический анализ результатов химического эксперимента») [9];
- в разделе «Библиография» представлено библиографическое описание нормативных документов и научных статей, ссылки на которые приведены в тексте данного руководства.

В руководство внесены такие редакционные изменения:

- в разделе А данного руководства вместо упоминания заявок на регистрацию, подаваемых в ЕС, Японии и США, дана ссылка на положения Административного регламента [1];
- в разделе А дано примечание относительно разделов регистрационного досье в форматах STD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС (с библиографическими ссылками на эти документы), в которых приводят данные о валидации аналитических методик; это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление о регистрации зарубежных лекарственных препаратов в РФ и препаратов отечественного производства за рубежом;
- в разделе С приведены номера статей Европейской Фармакопеи, в которых описаны методы анализа; рядом с первым приведенным номером дана сноска и в конце страницы указано: «Здесь и далее по тексту циф-

ры в скобках обозначают номер статьи Европейской Фармакопеи, в которой описан данный метод анализа: European Pharmacopoeia. — 2.2.7. Optical Rotation. Рекомендуется пользоваться соответствующими статьями Европейской Фармакопеи до введения аналогичных гармонизированных статей в Государственную Фармакопею РФ». Далее в сносках указывали только номер и название статьи Европейской Фармакопеи.

#### **7. Сведения о взаимосвязи проекта руководства со стандартами, утвержденными (принятыми) ранее и действующими в Российской Федерации в качестве национальных стандартов, а при необходимости также предложения по их пересмотру, изменению или отмене**

Данный проект руководства не противоречит ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» в части раздела 6. В то же время рекомендуется внести изменения в ГОСТ Р 52249-2004 для гармонизации с Руководством по GMP ЕС, поскольку в ГОСТ Р 52249-2004 термин «валидация» относительно аналитических методик дается в качестве эквивалента термина «аттестация», который не используется в мире относительно понятия «валидация аналитических методик».

#### **8. Сведения о публикации и размещении в информационной сети общего пользования**

После утверждения и согласования данное руководство будет официально опубликовано и размещено на сайте Ассоциации российских фармацевтических производителей.

#### **9. Перечень исходных документов и другие источники информации, использованные при разработке проекта руководства**

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального

развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.

2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.

3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов.)

4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussels, February 6–7, 2002.

(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. — Брюссель, 6–7 февраля 2002.)

5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.

(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Анали-

тические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.)

6. CPMP/ICH/381/95. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology. — London, June 1995.

(CPMP/ICH/381/95. Руководящие указания по валидации аналитических методов: термины и методология. — Лондон, июнь 1995.)

7. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. — 4rd Edition. — European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines. — 2005. — 67 p.

(Техническое руководство по разработке монографий. — 4-е издание. — Европейская Фармакопея, Европейский директорат по качеству лекарственных средств. — 2005. — 67 с.)

8. Державна Фармакопея України. — 1 видання. — Валидація аналітичних методик и випробувань. — Харків: Пірег, 2001. — С. 58–67. — Доповнення 1. — Харків: Пірег, 2004. — С. 2–4.

9. Державна Фармакопея України. — 1 видання. — Доповнення 1. — Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту. — Харків: Пірег, 2004. — С. 187–214.

10. Стандартизована процедура валидації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / О.І. Гризодуб, Д.А. Леонтьєв, Н.В. Денисенко, Ю.В. Підпружников // Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 3–17.

11. Выполнение тестов «Однородность содержания» и «Растворение» при серийном контроле качества лекарственных средств. 1. Общая схема эксперимента / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, М.Г. Левин, Н.Н. Асмолова, Е.В. Вырова // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. — 2004. — Т. 2, № 1(5). — С. 24–34.

12. Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Т.Н. Доценко, В.А. Загорий // Фармаком. — 2005. — № 2/3. — С. 78–94.

13. Стандартизованная процедура валидации методик контроля остаточных растворителей в лекарственных средствах методом газовой хроматографии / А.И. Гризодуб, И.Г. Губаревич, Т.А. Карпова, Л.Е. Никишина, Д.А. Леонтьев // Фармаком. — 2005. — № 4. — С. 5–21.

14. USP Pharmacopeia 30. Official from May 1 2007 to July 31 2007. General Chapter <1010> Analytical Data — Interpretation and Treatment.

(Фармакопея США 30-е издание. Действует с 1 мая 2007 г. по 31 июля 2007 г. Общая статья <1010> Результаты анализа — интерпретация и обработка).

15. General Information Chapter 1226 «Verification of Compendial Procedures». — Pharm. Forum. — 31 (2), 555–558 (2005).

(Общая статья 1226 «Верификация фармакопейных методик». — Pharm. Forum. — 31 (2), 555–558 (2005) (проект).

16. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения.

17. РМГ 29-99. Метрология. Основные термины и определения. — Минск: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 1999.

#### **10. Сведения о разработчиках стандарта с указанием адреса электронной почты**

Багирова Валерия Леонидовна:  
Доктор фармацевтических наук, профессор.

Директор Института стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора, заведующая кафедрой организации и экономики фармации Московской Медицинской академии им. И.М. Сеченова.

E-mail: isls@regmed.ru

Гризодуб Александр Иванович:

Доктор химических наук, профессор.

Директор ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр», ведущий научный сотрудник ГП «ГНЦЛС».

E-mail: gryzodub@bars.net.ua

Чибилев Тимур Хайдарович:

Кандидат фармацевтических наук.

Зам. генерального директора, директор по развитию ОАО «Верофарм».

E-mail: chibilyaev@veropharm.ru

Леонтьев Дмитрий Анатольевич:

Кандидат фармацевтических наук.

Зам. директора ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» по научной работе, руководитель группы валидации и стандартных образцов отдела Государственной фармакопеи Украины ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр».

E-mail: Leontiev@phukr.kharkov.ua; leontievd@yahoo.com

Ляпунов Николай Александрович:

Доктор фармацевтических наук, профессор.

Главный научный сотрудник и заведующий лабораторией жидких и мягких лекарственных средств ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (ГП «ГНЦЛС»).

E-mail: mikel@vl/kharkov.ua

Терно Ирина Станиславовна.

Кандидат химических наук.

Старший научный сотрудник отдела Государственной фармакопеи Украины ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр», руководитель группы «Общие статьи на методы анализа и реактивы».

E-mail: Terno@phukr.kharkov.ua

Касакин Илгизар Александрович

Директор Департамента качества ОАО «Нижфарм».

E-mail: ikasakin@stada-nizhpharm.com

**РУКОВОДСТВО  
ПО СОСТАВЛЕНИЮ СВЕДЕНИЙ  
О ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ  
В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ  
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

**Под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева,  
А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина**

**Часть II**

## РАЗРАБОТАНО:

Ассоциацией российских фармацевтических производителей

## РАЗРАБОТЧИКИ:

Н.А. Ляпунов, доктор фарм. наук, профессор;  
Е.П. Безуглая, канд. фарм. наук,  
Т.Х. Чибилев, канд. фарм. наук,  
И.А. Касакин

## ПОД РЕДАКЦИЕЙ:

Юргель Н.В. — Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, д.м.н., заслуженный врач РФ

Младенцев А.Л.— Заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

Бурдейн А.В. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.м.н.

Гетьман М.А. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.ф.н.

Малин А.А. — Уполномоченный по качеству Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.х.н.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление на регистрацию, представляет определенные документы и данные, в том числе данные о производстве лекарственного средства. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье сведения о производстве, включающие место(-а) производства, материальный баланс, краткую схему производственного процесса и методов контроля процесса, контроль этапов производства и промежуточных продуктов, а также данные о валидации и/или квалификации процесса [1].

В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [2] (п. 1.2.1) лекарственные средства должны быть разработаны с учетом правил GMP (Good Manufacturing Practice). Принцип GMP, установленный в отношении производства (глава 5), предусматривает также соответствие между технологическими операциями и сведениями о них в регистрационном досье [2]. Однако правила GMP не регламентируют требования к разработке производственного процесса и его описанию в регистрационном досье [2].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно разработки производственного процесса и составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующих руководств ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP, принятым в Европейском Союзе (ЕС) [3], а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту [1], в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном формате и формате ЕС [4, 5]. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Административного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования» [1].

В общем техническом документе (Common Technical Document — CTD), принятом ICH, и приложении 1 к Директиве 2003/63/ЕС установлена структура представления данных о производственном процессе в регистрационном досье [4, 5]. Определенные разделы регистрационного досье должны содержать информацию о производственном процессе, виды и объем которой регламентируются соответствующими руководствами. В CTD приведены ссылки на эти руководства [4], которые составляют методологическую основу как разработки производственного процесса, так и его описания в регистрационном досье.

Данное руководство разработано на основании двух руководств ЕС [6, 7], а также соответствующих положений CTD и приложения 1 к Директиве 2001/83/ЕС [4, 5]. В части основных положений настоящее руководство соответствует положениям руководства CPMP/QWP/486/95 «Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form» [6], а в части приложения 1 — CPMP/QWP/072/96 (EMA/CVMP/453/01) «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form» [7].

Данное руководство распространяется на лекарственные препараты для человека и устанавливает рекомендации относительно составления сведений о производстве лекарственных препаратов, которые следует включать в регистрационное досье.

Данное руководство не распространяется на такие биологические лекарственные средства, как вакцины, сыворотки, токсины и аллергены, лекарственные препараты, получаемые из донорской крови и плазмы, а также лекарственные средства, которые производят биотехнологическими методами.

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного препарата в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков лекарственных препаратов. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении научных исследований по разработке процессов производства готовых лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационных досье.

В руководство внесены такие редакционные изменения:

- идентичные переводы двух руководств (CPMP/QWP/486/95 и CPMP/QWP/072/96) объединены в одно руководство без изменения их объема и содержа-

ния; кроме того, в отдельных разделах и подразделах приведены идентичные переводы соответствующих положений СТД или приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС с библиографическими ссылками на эти документы;

- дополнительно введены разделы «Предисловие» и «Библиография»;
- библиографическое описание нормативных документов, ссылки на которые приведены в тексте данного руководства, приведено в полном объеме в разделе «Библиография». Вместо ссылки на руководство по GMP ЕС в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС в тексте приведена ссылка на ГОСТ Р 52249-2004. При упоминании в тексте некоторых руководств, принятых в ЕС, но еще не введенных МЗ РФ, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства»;
- в соответствующих случаях вместо упоминания директив ЕС указан Административный регламент;
- в данном руководстве слова «заявка на получение торговой лицензии» («application for a marketing authorisation»), «досье для торговой лицензии» («dossier for marketing authorisation») и «досье заявки» («application file») заменены на «регистрационное досье»;
- вместо «Европейская Фармакопея» указано «фармакопея» с нормативными ссылками, представленными в разделе «Библиография»;
- в определенных разделах и подразделах даны примечания, в которых указаны номера и названия соответствующих пунктов регистрационного досье в формате СТД и в формате приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС вместо номеров частей регистрационного досье в

формате, установленном в приложении к Директиве 75/318/ЕЕС [8]. Это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление на регистрацию зарубежных лекарственных препаратов в РФ и препаратов отечественного производства за рубежом;

- в п. 7.1 дополнительно дано понятие о степени надежности стерилизации (СНС) в соответствии с общим текстом по стерильности Европейской Фармакопеи [10].

## 1. Введение

В соответствии с Административным регламентом [1] регистрационное досье (часть А) должно содержать сведения о производстве лекарственного препарата.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате СТД указанные сведения приводят в п. 3.2.Р.3 «Manufacture» («Производство»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата»).

Описание способа производства должно быть составлено таким образом, чтобы дать адекватный краткий обзор характера выполняемых работ.

С этой целью описание, по меньшей мере, должно содержать:

- сведения о различных стадиях производства, включая контроль процесса и соответствующие критерии приемлемости, позволяющие оценить, могут ли процессы, осуществляемые при производстве лекарственного препарата, отрицательно влиять на его компоненты;
- в случае непрерывного производства — подробные сведения о мерах предосторожности, принимаемых

для обеспечения однородности готового лекарственного препарата;

- действительный состав на промышленную серию (производственную рецептуру) с подробными данными о количестве всех используемых веществ, представляющий собой материальный баланс между компонентами препарата; тем не менее количества вспомогательных веществ могут быть даны в настолько приблизительных значениях, насколько это необходимо для данной лекарственной формы; должны быть приведены любые вещества, которые могут исчезнуть в ходе производства; должен быть указан и обоснован любой избыток;
- указание стадий производства, на которых проводят отбор проб для контроля в процессе производства, если другие данные в регистрационном досье указывают на то, что такие испытания необходимы для контроля качества готового лекарственного препарата;
- сведения об экспериментальных исследованиях по валидации производственного процесса, если используется нестандартный способ производства или если он критичен для продукции;
- для стерильных лекарственных препаратов — подробное описание процессов стерилизации и/или выполняемых процедур производства в асептических условиях.

Данное руководство дает основу для интерпретации указанных выше аспектов.

Данное руководство не следует применять в отношении таких биологических лекарственных препаратов, как вакцины, сыворотки, токсины и аллергены, лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови и плазмы, а также в отношении лекарственных средств, которые производят с помощью биотехнологии.

## 2. Регистрационное досье и правила GMP

Лекарственные препараты следует производить в соответствии с правилами GMP, изложенными в ГОСТ Р 52249-2004 [2].

Многие общие элементы GMP и обеспечения качества нет необходимости описывать в регистрационном досье. Примерами являются квалификация руководящего персонала, методики очистки производственного оборудования и производственных зон, процедуры окончательной упаковки и маркировки и т. д.

Как правило, регистрационное досье должно содержать сведения только о тех элементах обеспечения качества, которые специфичны для лекарственного препарата, поскольку общие элементы обеспечения качества относятся к области GMP и, следовательно, их описание не требуется в регистрационном досье.

Данное руководство определяет те сведения о производстве готовых лекарственных препаратов, которые должны быть представлены в регистрационном досье. В отношении тех аспектов производства, которые не рассматриваются в регистрационном досье, следует строго соблюдать принципы и правила GMP, изложенные в ГОСТ Р 52249-2004 [2].

## 3. Состав на промышленную серию

Следует указать предполагаемый размер серии.

Заявление об изменяемом и/или альтернативном размере серии должно быть обосновано. Не должно вызывать сомнений постоянное соответствие готового лекарственного препарата всем спецификациям.

Следует указать названия и количества всех используемых в ходе производства веществ, включая ингредиенты, которые удаляют из продукции во время технологического

процесса, например растворители. Должны быть также указаны вещества, которые могут использоваться не всегда, такие, как кислоты и щелочи, для регулирования pH. Избытки должны быть указаны в количественном выражении и обоснованы в разделе регистрационного досье, описывающем фармацевтическую разработку (фармацевтические свойства).

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD сведения о фармацевтической разработке готового лекарственного препарата приводят в п. 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтическая разработка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС сведения о фармацевтической разработке готового лекарственного препарата приводят в п. 3.2.2.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтическая разработка»).

Для каждого компонента должны быть указаны верхний и нижний пределы допустимого отклонения действительного количества каждого вещества от номинального количества, указанного в составе на серию.

Для действующих веществ эти пределы приемлемости должны быть в интервале от 95% до 105% от номинального количества; для вспомогательных веществ пределы приемлемости в интервале от 90% до 110% от номинального количества являются допустимыми без дополнительного обоснования.

Могут допускаться более широкие пределы приемлемости, которые должны быть обоснованы доказательством, что серии с составом, близким к значениям предлагаемых нижних и верхних пределов приемлемости, продолжают соответствовать спецификациям на готовый лекарственный препарат.

Если количество действующего вещества, которое должно использоваться, рассчитывают с учетом действи-

тельного количественного содержания в серии этого действующего вещества («факторизация»; например, в пересчете на 100% содержание основного вещества в субстанции), то это должно быть указано. Если используют другие вещества для того, чтобы общая масса серии готовой продукции была равна массе, предусмотренной в составе на серию, то это также должно быть указано.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD указанные сведения приводят в п. 3.2.P.3.2 «Batch Formula» («Состав на серию»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3(a).

#### 4. Описание производственного процесса и контроля процесса

Должна быть представлена схема производственного процесса, на которой указаны стадии и этапы процесса и показано, где исходное сырье и материалы вводят в процесс. На схеме должны быть указаны критические стадии (этапы), а также точки проведения контроля процесса, испытаний промежуточной продукции или контроля готового лекарственного препарата [4].

Также должно быть представлено краткое повествовательное описание производственного процесса, включая стадии упаковки, которое отражает последовательность стадий и масштаб производства. Инновационные процессы или технологии и операции по упаковке, которые непосредственно влияют на качество лекарственного препарата, должны быть описаны более подробно. Должно быть указано оборудование, по меньшей мере его вид (например, барабанный смеситель, гомогенизатор на линии) и в соответствующих случаях рабочие параметры [4].

Для этапов процесса необходимо указать соответствующие параметры, такие, как время, температура или pH. Числовые значения взаимосвязанных параметров должны быть представлены как ожидаемый диапазон. Числовые диапазоны для критических стадий должны быть обоснованы. В некоторых случаях необходимо указывать условия окружающей среды (например, низкая влажность при производстве шипучего препарата) [4].

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD указанные сведения приводят в п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Описание производственного процесса и контролей процесса»), а обоснование числовых диапазонов для критических этапов — в п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критических этапов и промежуточной продукции»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/EC указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата»).

Заявление на разрешение альтернативных стадий производственного процесса (например, два альтернативных способа стерилизации первичных упаковок) должно сопровождаться доказательством, что все предлагаемые процессы будут постоянно обеспечивать производство готового лекарственного препарата, который соответствует спецификациям.

Должны быть описаны точки проведения контроля в процессе производства и соответствующие пределы приемлемости [6]. Так, должны быть представлены критерии приемлемости и испытания (с обоснованием, включая экспериментальные данные), выполняемые на критических этапах производственного процесса для гарантии того, что процесс является контролируемым [4].

Следует также предоставить сведения о качестве и контрольных испытаниях промежуточных продуктов, выделяемых во время производства, с целью обеспечения постоянства технологического процесса [4, 5]. Эти испытания имеют большое значение для контроля соответствия лекарственного препарата его составу, особенно если для испытания готового лекарственного препарата предлагается аналитический метод, который не предусматривает определение всех действующих веществ (или всех вспомогательных веществ, к которым предъявляются те же требования, что и к действующим веществам). Это применимо и к тем случаям, когда контроль качества готового лекарственного препарата зависит от контрольных испытаний, выполняемых в процессе производства [5].

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD критические этапы указывают в п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Описание производственного процесса и контролей процесса»), а испытания на критических этапах описывают в п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критических этапов и промежуточной продукции»).

Представленные данные о производственном процессе, оборудовании (аппаратах) и контролях в процессе производства часто касаются планируемого производства лекарственного препарата (за исключением случаев подачи в компетентный уполномоченный орган заявки на внесение изменения или регистрации в РФ лекарственного препарата, который уже производится в другом государстве). В интересах как юридических лиц, подающих заявление на регистрацию лекарственного препарата, так и регуляторных уполномоченных органов избегать ненужных заявок на внесение изменений. Поэтому в регистрационном досье не рекомендуется приводить очень подробное описание производственного процесса,

оборудования (аппаратов) и контролей в процессе производства.

При выборе необходимой степени детализации рекомендуется учитывать следующее:

- испытания при выдаче разрешения на выпуск готового лекарственного препарата;
- описание производственного процесса и оборудования (аппаратов);
- точки контроля в процессе производства и валидированные пределы приемлемости.

Представленные сведения должны свидетельствовать о том, что с высокой степенью вероятности обеспечивается соответствие спецификациям каждой единицы каждой серии готового лекарственного препарата.

Таким образом, если постоянное качество лекарственного препарата может быть полностью гарантировано его производством в строгом соответствии с правилами GMP и испытанием готового лекарственного препарата при выдаче разрешения на выпуск, то нет необходимости в очень детальном описании производственного процесса, а описание аппаратов и контролей в процессе производства не требуется.

Тем не менее многие показатели качества, которые анализируют при выдаче разрешения на выпуск, не дают достаточной уверенности в качестве всей серии с точки зрения статистики, потому что параметр качества не обязательно может быть одинаковым для всех единиц серии. Примером является однородное распределение действующего вещества в твердых и мягких лекарственных формах, то есть однородность содержания. Одни только испытания при выдаче разрешения на выпуск не дают достаточной уверенности в однородности содержания во всей серии с точки зрения статистики. Следовательно, в регистрационном досье должны быть представлены сведения о том оборудовании, которое будет применяться, и о соответствующ-

щих точках контроля в процессе производства (то есть время смешивания, скорость смешивания и т. д.), а также о валидированных пределах приемлемости для контролируемых параметров (см. ниже).

Другим примером является стерилизация. Для всех процессов стерилизации в регистрационном досье должны быть описаны соответствующие точки контроля в процессе производства с пределами приемлемости контролируемых параметров (см. ниже).

## 5. Описание производственной цепи

В соответствии с Административным регламентом [1] регистрационное досье (часть А) должно содержать сведения о месте(ах) производства лекарственного препарата.

В регистрационном досье необходимо указать название, адрес и ответственность каждого производителя, включая работающих по контракту, и каждого предлагаемого производственного участка или организации, имеющих отношение к производству или проведению испытаний [4, 5].

Следует указать все участки, где осуществляется каждая стадия производства и каждая операция по комплектации. Различные производственные участки, принадлежащие одной и той же компании, должны быть указаны как отдельные единицы. Необходимо указать юридическое лицо, ответственное за выдачу окончательного разрешения на выпуск лекарственного препарата.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD указанную информацию приводят в п. 3.2.P.3.1 «Manufacturer(s)» («Производитель(и)»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата»).

## 6. Сведения о валидации производственного процесса

Валидационные исследования по установлению критических стадий нестандартных производственных процессов являются частью фармацевтической разработки и должны быть описаны в соответствующем разделе регистрационного досье. Примерами являются новые лекарственные формы, производство липосом и т. д.

Независимо от валидации процессов на этапе фармацевтической разработки должны быть описаны результаты валидации действительного технологического процесса, если соответствие готового лекарственного препарата спецификациям не может быть гарантировано с приемлемой степенью статистической достоверности путем испытания готового лекарственного препарата при выдаче разрешения на выпуск. Это касается и стандартных производственных процессов, например процессов смешивания, гранулирования и эмульгирования при производстве твердых и мягких лекарственных форм, а также нефармакопейных процедур стерилизации (см. ниже).

Для критических этапов или критических испытаний в ходе производственного процесса должны быть представлены описание, документация и результаты валидации и/или исследований по оценке (например, валидация процесса стерилизации либо производства или наполнения в асептических условиях, либо методики количественного определения в ходе процесса) [4, 5].

Могут быть приемлемы результаты валидации процесса, полученные для очень похожих лекарственных препаратов.

Следует обратить внимание на то, что, несмотря на успешную валидацию процесса, параметры качества, которые зависят от валидированного процесса, должны быть включены в спецификации на готовые лекарственные препараты, применяемые при выпуске, и в спецификации, приме-

няемые в течение срока хранения. Например, испытания на стерильность всегда следует включать в спецификацию, применяемую при выпуске, и в спецификацию, применяемую в течение срока хранения, несмотря на успешную валидацию процесса стерилизации. Испытания на однородность содержания для твердых и, при необходимости, мягких лекарственных форм также должны быть включены в спецификации, применяемые при выпуске, и в спецификации, применяемые в течение срока хранения, несмотря на успешную валидацию процесса в отношении однородности.

Можно воздержаться от рутинного испытания при выдаче разрешения на выпуск по такой спецификации при выпуске по параметрам [2, 9]. Что касается выпуска по параметрам в отношении стерильной продукции, то следует соблюдать фармакопейные требования [10].

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD разработка производственного процесса, включая установление критических аспектов (этапов), а также объяснение и обоснование метода стерилизации, описывают в п. 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Разработка производственного процесса»), а валидационные исследования — в п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валидация процесса и/или его оценка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.2(f) и 3.2.2.3 соответственно.

## 7. Специальные положения

### 7.1. Метод стерилизации

Выбор метода стерилизации должен быть обоснован в разделе регистрационного досье, описывающем фармацевтическую разработку (фармацевтические свойства).

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD обоснование метода стерилизации приводят в п. 3.2.P.2.3

«Manufacturing Process Development» («Разработка производственного процесса»), а в регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС – в п. 3.2.2.2(f).

В соответствии с фармакопейными требованиями предпочтительной является стерилизация на заключительной стадии в окончательной первичной упаковке [10]. Отказ от стерилизации на заключительной стадии в окончательной первичной упаковке должен быть обоснован в регистрационном досье.

В соответствующей части регистрационного досье должен быть описан тот процесс стерилизации, который будет применяться.

Все процессы стерилизации должны проводиться в соответствии с указаниями фармакопеи [10, 11]. В регистрационном досье должно быть сделано четкое заявление о соблюдении положений фармакопеи.

В соответствии с фармакопейными требованиями все процедуры стерилизации должны пройти валидацию и осуществляться в соответствии с правилами GMP [10]. Однако в регистрационном досье для определенных процедур стерилизации необходимо представлять только ограниченные данные о валидации и биозагрязнении продукции перед стерилизацией или не представлять их вообще (см. ниже).

В случае стерилизации на заключительной стадии в окончательной первичной упаковке с использованием условий, установленных в фармакопее [10], в регистрационном досье следует указывать только время и температуру цикла, а также пределы приемлемости для соответствующих контролей в процессе производства. Это относится к стерилизации насыщенным паром при температуре минимум 121 °С в течение 15 мин или сухим жаром при температуре минимум 160 °С в течение не менее 2 ч.

В соответствии с требованиями фармакопеи все единицы продукции должны находиться в этих условиях [10]. Однако результаты валидационных исследований, доказывающие, что все единицы будут находиться в этих условиях, как правило, не требуются в регистрационном досье. Они могут быть затребованы компетентными уполномоченными органами при определенных обстоятельствах.

Если продолжительность и/или температура для циклов стерилизации на заключительной стадии в окончательной первичной упаковке меньше значений, установленных в фармакопее [10], то в регистрационном досье должны быть указаны не только пределы приемлемости для времени и температуры при контроле в процессе производства, но также приемлемый уровень максимального биозагрязнения перед стерилизацией.

В регистрационном досье должны быть представлены полученные результаты валидации цикла стерилизации с учетом эффективности, выраженной в виде степени надежности стерилизации (СНС). Под СНС процесса стерилизации понимают степень надежности, с которой может быть гарантирована стерильность всех единиц в серии. Для конкретного процесса СНС определяют как возможность наличия нестерильной единицы в совокупности единиц, подвергнутых стерилизации. Например, СНС = 10<sup>-6</sup> означает, что в подвергнутой стерилизации серии готового лекарственного препарата объемом 10<sup>6</sup> единиц существует вероятность выявить не более 1 жизнеспособного микроорганизма. СНС процесса стерилизации для конкретного препарата устанавливают в ходе валидации процесса [10].

Для стерилизации путем фильтрации в регистрационном досье должен быть указан приемлемый максимальный уровень биозагрязнения перед фильтрацией. В большинстве случаев приемлемо не более 10 КОЕ/100

мл, что может зависеть от соотношения фильтруемого объема и диаметра фильтра. Если это требование не соблюдается, то для достижения достаточно низкого уровня биозагрязнения необходимо использовать предварительную фильтрацию через фильтр, задерживающий бактерии.

Тип фильтра, способного задерживать бактерии, и размер его пор также должны быть описаны в регистрационном досье. В соответствии с требованиями фармакопеи [10] размер пор 0,22 мкм или менее является приемлемым без дополнительного обоснования. Чтобы использовать фильтр с большим размером пор в комбинации с дополнительной стадией стерилизации, необходимо провести валидацию и представить обоснование в регистрационном досье.

Обычно нет необходимости представлять в регистрационном досье результаты, полученные при фасовании питательных сред в соответствии с правилами GMP, но они могут быть затребованы компетентными уполномоченными органами при соответствующих обстоятельствах.

Относительно стерилизации с помощью гамма-излучения и электронного излучения рекомендуется пользоваться руководством «The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products».

При стерилизации оксидом этилена рекомендуется соблюдать положения, изложенные в руководстве «Note for Guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products»<sup>1</sup>, то есть использование этого метода стерилизации допустимо только тогда, когда неприемлемо использование другого метода стерилизации. В регистрационном досье должны быть: описание аппаратов, количественные данные о смеси используемых газов, данные о биозагрязнении перед стерилиза-

<sup>1</sup> Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

цией, время экспозиции газа, температура и влажность до цикла стерилизации и во время его проведения, а также условия удаления оксида этилена. Все эти условия следует соответствующим образом контролировать в процессе производства; должны быть указаны точки контроля и пределы приемлемости для контролируемых параметров. Для обоснования этих пределов приемлемости при контроле в процессе производства должны быть представлены результаты валидации процесса. Результаты должны демонстрировать достаточную гарантию как стерильности, так и удаления оксида этилена до приемлемого уровня.

Если стерилизация оксидом этилена была обоснована, то пределы не более 1 ppm оксида этилена (по возможности определенные путем моделирования экстракционного метода) и не более 50 ppm хлоргидрина этилена (или любого другого галогенизированного этиленгидрина) являются приемлемыми без дополнительного обоснования.

Несмотря на успешную валидацию процесса, в спецификации на лекарственный препарат применяемые при выпуске и в течение срока хранения должны быть включены предел для остатка оксида этилена и соответствующая валидированная аналитическая методика.

## 7.2. Повторная обработка остатков продукции

Процедуры повторной обработки остатков лекарственных препаратов, которые не относятся к биологическим, находятся в сфере действия правил GMP, и обычно нет необходимости описывать их в регистрационном досье.

Предложения по повторной обработке веществ, представляемые в регистрационном досье, необходимо обосновать. Любые сведения, подтверждающие это обоснование, должны быть приведены в регистрационном досье, или на них должны быть сделаны ссылки [4].

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD такое обоснование представляют в п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Описание производственного процесса и контролей процесса»).

### **7.3. Удаление растворителей или газов**

Если при производстве готового лекарственного препарата используются токсичные газы или растворители, то должны быть предложены спецификации на лекарственный препарат, применяемые при выпуске и в течение срока хранения, в которые включены максимально допустимые пределы для содержания остатков этих растворителей или газов. В соответствующих разделах регистрационного досье должно быть представлено обоснование предложенных пределов. В этом обосновании должны быть обсуждены как токсикологические, так и технологические аспекты.

Стадии процесса производства, от которых зависят уровни содержания таких веществ в лекарственном препарате, следует подвергать производственному контролю; пределы приемлемости для такого контроля в процессе производства должны быть валидированы. Результаты валидации этого процесса необходимо представить в регистрационном досье (см. п. 7.1 о стерилизации оксидом этилена).

### **7.4. Очистка первичного упаковочного материала**

Процедуры мойки первичного упаковочного материала (контейнеров и укупорочных элементов), как правило, находятся в сфере действия правил GMP, и их обычно не описывают в регистрационном досье. Однако при определенных обстоятельствах их описание может быть затребовано компетентным уполномоченным органом.

### **7.5. Стерилизация первичного упаковочного материала**

При необходимости в регистрационном досье должна быть описана процедура стерилизации первичного упаковочного материала (контейнеров и укупорочных элементов), а также, если требуется, должны быть приведены результаты ее валидации (см. п. 7.1).

### **7.6. Производственные зоны**

Подробная информация о производственной зоне, то есть подробные сведения о микробиологической чистоте зон и отсутствии частиц в воздухе, как правило, относятся к сфере действия правил GMP, и обычно их не надо приводить в регистрационном досье. Однако при определенных обстоятельствах они могут быть затребованы компетентным уполномоченным органом.

## Приложение 1 НАЧАЛО СРОКА ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Срок годности промышленной серии следует отсчитывать от даты выдачи разрешения на выпуск этой серии.

Период до даты выдачи такого разрешения (при нормальных обстоятельствах) не должен превышать 30 суток от даты изготовления этой серии.

Если разрешение на выпуск серий выдается по истечении срока свыше 30 суток от даты изготовления, то началом срока хранения следует считать дату изготовления, как указано ниже.

Датой изготовления считается дата выполнения первого этапа, связанного со смешиванием действующего вещества с другими компонентами. Для лекарственных препаратов, представляющих собой действующее вещество, помещенное в первичную упаковку, датой изготовления считается начальная дата операции по наполнению.

**Примечание.** Данное приложение не распространяется на биологические лекарственные средства, такие, как вакцины, сыворотки, токсины и аллергены, лекарственные препараты, получаемые из донорской крови и плазмы, а также лекарственные средства, получаемые с помощью биотехнологии.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.
2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. — М., 2004. — 212 с.
3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products.  
(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов.)
4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussel, February 6–7, 2002.  
(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. — Брюссель, 6–7 февраля 2002.)
5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I:

Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.

(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.)

6. CPMP/QWP/486/95. Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form. — London, April 1996. (CPMP/QWP/486/95. Руководящие указания по производству готовых лекарственных препаратов. — Лондон, апрель 1996.)
7. CPMP/QWP/072/96 and EMEA/CVMP/453/01. Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form). — London, 31 May 2001. (CPMP/QWP/072/96 и EMEA/CVMP/453/01. Руководящие указания в отношении начала срока хранения готовых лекарственных препаратов (Приложение к руководящим указаниям по производству готовых лекарственных препаратов.) — Лондон, 31 мая 2001.)
8. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.06.1975. (Директива Совета 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 о сближении законов государств ЕС в отношении аналити-

ческих, фармакотоксикологических и клинических стандартов и протоколов по испытаниям лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.06.1975.)

9. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. — 3AQ11a. — Specifications and control tests on the finished product. (Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения человеком. Качество и биотехнология. — 3AQ11a. — Спецификации и контрольные испытания готовых препаратов.)
10. European Pharmacopoeia 5.0. — 5.1. General Texts on Sterility. — 5.1.1. Methods of Preparation of Sterile Products. — P. 445–447. (Европейская Фармакопея 5.0.—5.1. Общие тексты по стерильности. — 5.1.1. Методы приготовления стерильных препаратов. — С. 445–447.)
11. Стерилизация. — Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 19–24.
12. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. — 3AQ4a. — The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products. (Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения человеком. Качество и биотехнология. — 3AQ4a. — Использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных препаратов.)

13. CPMP/QWP/159/01 and EMEA/CVMP/271/01. Note for Guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products. — London, 29 March 2001.  
(CPMP/QWP/159/01 и EMEA/CVMP/271/01. Руководящие указания по ограничению использования оксида этилена при производстве лекарственных препаратов. — Лондон, 29 марта 2001.)

**ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА<sup>1</sup>  
к руководству по составлению сведений  
о производстве лекарственных препаратов  
для включения в регистрационное досье**

**1. Заказчик разработки данного руководства**

Данный проект Руководства разработан Ассоциацией российских фармацевтических производителей и согласован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ для использования юридическими лицами, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственных препаратов, экспертами и разработчиками лекарственных средств.

**2. Обоснование целесообразности разработки данного руководства**

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации, представляет определенные документы и данные, в том числе данные о производстве лекарственного средства. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье сведения о производстве, включающие

<sup>1</sup>Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

место(а) производства, материальный баланс, краткую схему производственного процесса и методов контроля процесса, контроль этапов производства и промежуточных продуктов, а также данные о валидации и/или квалификации процесса.

В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (п. 1.2.1) лекарственные средства должны быть разработаны с учетом правил GMP (Good Manufacturing Practice). Принцип GMP, установленный в отношении производства (глава 5), предусматривает также соответствие между технологическими операциями и сведениями о них в регистрационном досье. Однако правила GMP не регламентируют требования к разработке производственного процесса и его описанию в регистрационном досье.

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно разработки производственного процесса и составления сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующих руководств ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP, принятым в Европейском Союзе (ЕС), а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту, в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном

формате и формате ЕС. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Административного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования».

### **3. Краткая характеристика объекта стандартизации**

Объект стандартизации представляет собой методические рекомендации относительно составления сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье, которые гармонизированы с соответствующими нормативными документами ЕС и ICH (степень соответствия — модифицированный).

Данное руководство распространяется на лекарственные препараты для человека и устанавливает рекомендации относительно составления сведений о производстве лекарственных препаратов, которые следует включать в регистрационное досье.

Данное руководство не распространяется на такие биологические лекарственные средства, как вакцины, сыворотки, токсины и аллергены, лекарственные препараты, получаемые из донорской крови и плазмы, а также лекарственные средства, которые производят биотехнологическими методами.

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного препарата в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков лекарственных препаратов. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении научных исследований по разработке процессов производства готовых лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационных досье.

#### **4. Описание ожидаемой экономической, социальной и/или иной эффективности применения данного руководства**

Принятие в РФ международных и европейских стандартов в сфере лекарственных средств, в частности данного руководства, преследует гуманные, экономические и политические цели и является необходимым условием:

- обеспечения качества лекарственных средств в интересах потребителей;
- создания технических барьеров, гарантирующих поступление на рынок РФ только качественных лекарственных средств;
- преодоления технических барьеров в сфере международной торговли лекарственными средствами; выход отечественных производителей на мировые фармацевтические рынки и увеличение экспортного потенциала;
- вступления РФ в ВТО.

Кроме того, данное руководство предоставляет юридическим лицам, подающим заявление о государственной регистрации, разработчикам и экспертам методические рекомендации относительно сведений о производстве лекарственных препаратов, включаемых в регистрационном досье, что должно способствовать упорядочению процесса составления и экспертизы регистрационных материалов. До настоящего времени такие методические рекомендации в РФ отсутствовали.

#### **5. Сведения о соответствии проекта руководства федеральным законам, техническим регламентам и иным нормативно-правовым актам РФ**

Проект руководства соответствует Федеральному закону РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) и Административному регламенту Федеральной службы по надзору

в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств, принятому приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.

#### **6. Сведения о соответствии проекта руководства международному (региональному) стандарту и о форме применения данного стандарта как основы для разработки проекта данного руководства, а в случае отклонения от международного (регионального) стандарта — мотивированное обоснование этого решения**

В общем техническом документе (Common Technical Document — CTD), принятом ИСН, и приложении 1 к Директиве 2003/63/ЕС установлена структура представления данных о производственном процессе в регистрационном досье. Определенные разделы регистрационного досье должны содержать информацию о производственном процессе, виды и объем которой регламентируются соответствующими руководствами. В CTD приведены ссылки на эти руководства, которые составляют методологическую основу как разработки производственного процесса, так и его описания в регистрационном досье.

Данное руководство разработано на основании двух руководств ЕС, а также соответствующих положений CTD и приложения 1 «Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products» («Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств») к Директиве 2001/83/ЕС. В части основных положений проект настоящего руководства соответствует положениям руководства CPMP/QWP/486/95 «Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form» («Руководящие указания по производству готовых лекарственных препаратов»), а в части

приложения 1 — CPMP/QWP/072/96 (EMEA/CVMP/453/01) «Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form» («Руководящие указания в отношении начала срока хранения готовых лекарственных препаратов»).

В руководство внесены такие редакционные изменения:

- идентичные переводы двух руководств (CPMP/QWP/486/95 и CPMP/QWP/072/96) объединены в одно руководство без изменения их объема и содержания; кроме того, в отдельных разделах и подразделах приведены идентичные переводы соответствующих положений СТД или приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС с библиографическими ссылками на эти документы;
- дополнительно введены разделы «Предисловие» и «Библиография»;
- библиографическое описание нормативных документов, ссылки на которые приведены в тексте данного руководства, приведено в полном объеме в разделе «Библиография». Вместо ссылки на руководство по GMP ЕС в соответствии с Директивой 91/356/ЕЕС в тексте приведена ссылка на ГОСТ Р 52249-2004. При упоминании в тексте некоторых руководств, принятых в ЕС, но еще не введенных МЗ РФ, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства»;
- в соответствующих случаях вместо упоминания директив ЕС указан Административный регламент;
- в данном руководстве слова «заявка на получение торговой лицензии» («application for a marketing authorisation»), «досье для торговой лицензии» («dossier for marketing authorisation») и «досье заявки» («application file») заменены на «регистрационное досье», что соответствует Административному регламенту;

- вместо «Европейская Фармакопея» указано «фармакопея» с нормативными ссылками, представленными в разделе «Библиография»;
- в определенных разделах и подразделах даны примечания, в которых указаны номера и названия соответствующих пунктов регистрационного досье в формате СТД и в формате приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС вместо номеров частей регистрационного досье в формате, установленном в приложении к Директиве 75/318/ЕЕС. Это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление о регистрации зарубежных лекарственных препаратов в РФ и препаратов отечественного производства за рубежом;
- в п. 7.1 дополнительно дано понятие о степени надежности стерилизации (СНС) в соответствии с общим текстом по стерильности Европейской Фармакопеи, поскольку в ГФ СССР XI изд. такое понятие отсутствует.

#### **7. Сведения о взаимосвязи проекта руководства со стандартами, утвержденными (принятыми) ранее и действующими в Российской Федерации в качестве национальных стандартов, а при необходимости также предложения по их пересмотру, изменению или отмене**

Данный проект руководства соответствует ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» в части раздела 4 «Документация» и раздела 5 «Производство». Данный проект руководства не противоречит ОСТ 64-02-003-2002 «Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».

В то же время рекомендуется внести изменение в ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» в части раздела 4 «Документация», поскольку документ «manufacturing formula» правильно перево-

дится с английского языка, как «производственная рецептура», или «состав на промышленную серию», а не «промышленный регламент». В отношении понятия «промышленный регламент» ГОСТ Р 52249-2004 вступает в противоречие с ОСТ 64-02-003-2002 и руководством по GMP ЕС.

Настоящее руководство устанавливает рекомендации в отношении регистрационной документации о производственном процессе. Кроме того, рекомендуется в дальнейшем взамен ОСТ 64-02-003-2002 разработать нормативный документ, излагающий рекомендации относительно составления производственной документации (то есть документации, которую применяют при ведении производственного процесса), который бы не противоречил правилам GMP (п. 4.17 и п. 4.18) и установившейся международной практике.

#### **8. Сведения о публикации и размещении в информационной сети общего пользования**

После утверждения и согласования данное руководство будет официально опубликовано и размещено на сайте Ассоциации российских фармацевтических производителей.

#### **9. Перечень исходных документов и другие источники информации, использованные при разработке проекта руководства**

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.

2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. — М, 2004. — 212 с.

3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов.)

4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussel, February 6–7, 2002.

(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ИЧН. — Брюссель, 6–7 февраля 2002.)

5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.

(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.06.2003.)

6. CPMP/QWP/486/95. Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form. — London, April 1996.

(CPMP/QWP/486/95. Руководящие указания по производству готовых лекарственных препаратов. — Лондон, апрель 1996.)

7. CPMP/QWP/072/96 and EMEA/CVMP/453/01. Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form). — London, 31 May 2001.

(CPMP/QWP/072/96 и EMEA/CVMP/453/01. Руководящие указания в отношении начала срока хранения готовых лекарственных препаратов (Приложение к руководящим указаниям по производству готовых лекарственных препаратов). — Лондон, 31 мая 2001.)

8. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.

(Директива Совета 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 о сближении законов государств ЕС в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических стандартов и протоколов по испытаниям лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.)

9. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. — 3AQ11a. — Specifications and control tests on the finished product.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения у человека. Качество и биотехнология. — 3AQ11a. — Спецификации и контрольные испытания готовых препаратов.)

10. European Pharmacopoeia 5.0. — 5.1. General Texts on Sterility. — 5.1.1. Methods of Preparation of Sterile Products. — P. 445–447.

(Европейская Фармакопея 5.0. — 5.1. Общие тексты по стерильности. — 5.1.1. Методы приготовления стерильных препаратов. — С. 445–447.)

11. Стерилизация. — Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 19–24.

12. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human

use. Quality and biotechnology. — 3AQ4a. — The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения человеком. Качество и биотехнология. — 3AQ4a. — Использование ионизирующего излучения при производстве лекарственных препаратов.)

13. CPMP/QWP/159/01 and EMEA/CVMP/271/01. Note for Guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products. — London, 29 March 2001.

(CPMP/QWP/159/01 и EMEA/CVMP/271/01. Руководящие указания по ограничению использования оксида этилена при производстве лекарственных препаратов. — Лондон, 29 марта 2001.)

14. Федеральный закон РФ «О лекарственных средствах».

15. ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. — М.: Министерство промышленности, науки и технологий Российской Федерации, 2002.

16. A WHO Guide to Good Manufacturing Practicae (GMP) requirements. Part 1: Standard Operating Procedures and Master Formulae. — Geneva: World Health Organization, 1997. — 147 p.

(Руководство ВОЗ по требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Часть 1: Стандартные рабочие методики и основной состав на серию. — Geneva: World Health Organization, 1997. — 147 p.)

#### **10. Сведения о разработчиках стандарта с указанием адреса электронной почты**

Чибиляев Тимур Хайдарович:

Кандидат фармацевтических наук.

Заместитель генерального директора, директор по развитию ОАО «Верофарм».

E-mail: chibilyaev@veropharm.ru

Ляпунов Николай Александрович:

Доктор фармацевтических наук, профессор.

Главный научный сотрудник и заведующий лабораторией жидких и мягких лекарственных средств Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС).

E-mail: mikel@vl.kharkov.ua

Безуглая Елена Петровна:

Кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник.

Ведущий научный сотрудник Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС).

E-mail: mikel@vl.kharkov.ua

Касакин Илгизар Александрович

Директор Департамента качества ОАО «Нижфарм».

E-mail: ikasakin@stada-mizhpharm.com

**РУКОВОДСТВО  
ПО СОСТАВЛЕНИЮ СВЕДЕНИЙ О ВАЛИДАЦИИ  
ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ  
В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ  
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

**Под редакцией: Н.В. Юргеля, А.Л. Младенцева,  
А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана, А.А. Малина**

**Часть III**

#### РАЗРАБОТАНО:

Ассоциацией российских фармацевтических производителей

#### РАЗРАБОТЧИКИ:

Н.А. Ляпунов, доктор фарм. наук, профессор;  
Е.П. Безуглая, канд. фарм. наук,  
Т.Х. Чибилев, канд. фарм. наук,  
И.А. Касакин

#### ПОД РЕДАКЦИЕЙ:

Юргель Н.В. — Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, д.м.н., заслуженный врач РФ

Младенцев А.Л. — Заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

Бурдейн А.В. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.м.н.

Гетьман М.А. — Советник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.ф.н.

Малин А.А. — Уполномоченный по качеству Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, к.х.н.

#### ПРЕДИСЛОВИЕ

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации, представляет определенные документы и данные, в том числе данные о производстве лекарственного средства. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье сведения о производстве, включающие место(а) производства, материальный баланс, краткую схему производственного процесса и методов контроля процесса, контроль этапов производства и промежуточных продуктов, а также данные о валидации и/или квалификации процесса [1].

В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [2] (п. 1.2.1) лекарственные средства должны быть разработаны с учетом правил GMP (Good Manufacturing Practice). ГОСТ Р 52249-2004 определяет также правила валидации процессов (пп. 5.21–5.24, приложение 15), осуществляемых при производстве лекарственных препаратов. Однако

ГОСТ Р 52249-2004 не регламентирует требования к разработке производственного процесса и валидационным исследованиям в ходе масштабирования процесса, а также к их описанию в регистрационном досье [2].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно как производственного процесса, так и составления сведений о валидации процессов для включения в регистрационное досье. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующих руководств ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP, принятым в Европейском Союзе (ЕС) [3], а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту [1], в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном формате и формате ЕС [4, 5]. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Административного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования» [1].

В общем техническом документе (Common Technical Document — CTD), принятом ICH, и приложении 1 к Директиве 2003/63/ЕС установлена структура представления данных о производственном процессе в регистрационном досье [4, 5], которая предполагает представление результатов валидационных исследований. Определенные разделы

регистрационного досье должны содержать информацию о валидации производственного процесса, виды и объем которой регламентируются соответствующими руководствами. В CTD приведены ссылки на эти руководства [4], которые составляют методологическую основу как разработки производственного процесса, так и его описания в регистрационном досье.

Данное руководство разработано на основании двух руководств ЕС [6, 7], а также соответствующих положений CTD и приложения 1 к Директиве 2001/83/ЕС [4, 5]. В части основных положений данное руководство соответствует положениям руководства CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99 «Note for Guidance on Process Validation» [6], а в части приложения 2 — CPMP/QWP/2054/03 и EMEA/CVMP/395/03 «Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99. Non Standard Processes» [7].

Данное руководство распространяется на готовые лекарственные препараты для человека и устанавливает рекомендации относительно составления сведений о валидации процессов производства лекарственных препаратов, которые следует включать в регистрационное досье.

Данное руководство не распространяется на действующие вещества или другое исходное сырье, а также на лекарственные средства, которые производят биотехнологическими методами, и препараты биологического происхождения, включая препараты, экстрагируемые из тканей или жидкостей человека или животных.

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного препарата в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков лекарственных препаратов. Данное руководство рекомендуется приме-

нять при планировании и проведении научных исследований по разработке и валидации процессов производства готовых лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационных досье.

В руководство внесены такие редакционные изменения:

- идентичные переводы двух руководств (CPMP/QWP/848/99 — EMEA/CVMP/598/99 и CPMP/QWP/2054/03 — EMEA/CVMP/395/03) объединены в одно руководство без изменения их объема и содержания; кроме того, в отдельных разделах и подразделах дополнительно приведены идентичные переводы соответствующих положений CTD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС с библиографическими ссылками на эти документы, а в п. 3.3 для разъяснения положения о периодических (выборочных) испытаниях;
- положения из руководства CPMP/ICH/367/96 «Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances» с библиографической ссылкой на этот документ;
- дополнительно введены разделы «Предисловие» и «Библиография»;
- библиографическое описание нормативных документов, ссылки на которые приведены в тексте данного руководства, приведены в полном объеме в приложении 2 «Библиография». Вместо ссылки на руководство по GMP ЕС в тексте приведена ссылка на ГОСТ Р 52249-2004. При упоминании в тексте некоторых руководств, принятых в ЕС, но еще не введенных МЗ РФ, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства»;

- в некоторых местах данного руководства вместо упоминания директив или руководств ЕС дополнительно дана ссылка на Административный регламент;
- ссылки на директиву 75/318/ЕЕС [8] из текста исключены, а вместо ссылок на Руководство CPMP/QWP/848/96 — EMEA/CVMP/598/99 приведены ссылки на соответствующие разделы настоящего руководства. Вместо ссылок на постановления 541/95/ЕС и 542/95/ЕС в примечании дана ссылка на постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 и на конкретные руководства относительно изменений типа IA и IB и типа II;
- в руководстве вместо «Европейский Союз» и «ЕС» («European Union» и «E.U.») указано «РФ»; слова «заявка на получение торговой лицензии» («marketing authorization application»), «досье торговой лицензии» («marketing authorization dossier») и «досье заявки на получение торговой лицензии» («dossier marketing authorization application») заменены на «регистрационное досье», а слова «заявитель на торговую лицензию» («applicant for marketing authorisation») заменены на «юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации лекарственного препарата»;
- поскольку CTD и Директива 2003/63/ЕС были приняты позже, чем Руководство CPMP/QWP/848/96 — EMEA/CVMP/598/99, в определенных разделах и подразделах даны примечания, в которых указаны номера и названия соответствующих пунктов регистрационного досье в формате CTD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС вместо номеров частей регистрационного досье в формате, установленном в приложении к Директиве 75/318/ЕЕС [8]. Это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление о регистрации зарубежных лекарственных препаратов в

РФ и препаратов отечественного производства за рубежом.

Руководство имеет следующие технические отклонения: исключены положения относительно лекарственных препаратов для ветеринарии, поскольку настоящее руководство распространяется только на лекарственные средства для человека.

## 1. Введение

Валидация — акт доказательства и документирования того, что процедура осуществляется эффективно. Валидация процессов — это средство обеспечения и предоставления документированного свидетельства того, что процессы (в пределах предварительно установленных параметров) способны постоянно приводить к получению готового лекарственного препарата требуемого качества. В плане валидации процессов производства лекарственных препаратов предполагается, что сочетание рекомендаций по фармацевтической разработке [9]<sup>1</sup> с положениями данного руководства должно охватить все критические элементы производственного процесса от его разработки до окончательной валидации в промышленном масштабе. Хотя считается, что термин «валидация» применим только к окончательной проверке процесса промышленного масштаба (проводимой, как правило, для трех промышленных серий), в данном руководстве указана информация о валидации, которую всегда следует включать в регистрационное досье.

Чрезвычайно важно, чтобы использовались только надежные производственные процессы, поэтому в регистрационном досье должны быть представлены сведения, под-

<sup>1</sup> Рекомендации по фармацевтической разработке приведены в руководстве ЕМЕА/СНМР/167068/2004 — ICH «Note for Guidance on Pharmaceutical Development» [9]. Рекомендуется пользоваться указанным документом до вступления в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

тверждающие обоснованность конкретного процесса. Признано, что только одно соответствие готового лекарственного препарата спецификации может быть недостаточным доказательством для эксперта, проводящего оценку регистрационного досье, что процессы являются надежными и что производитель полностью контролирует производственный процесс. Таким образом, кроме анализа серий может быть необходимо проведение дополнительных испытаний, зависящих от сложности лекарственного препарата и производственного процесса.

Данное руководство предназначено указать и стандартизировать сведения, которые всегда следует включать в соответствующую часть регистрационного досье, где описывается оценка или валидация производственного процесса, а также разграничить их с теми данными по валидации, которые в большей мере относятся к компетенции инспекции по GMP. Перед регистрацией лекарственного препарата экспертом всегда осуществляется научная оценка сведений о производственном процессе и методиках контроля, которые описаны в регистрационном досье.

Общепризнано, что на момент представления регистрационного досье производители могут не иметь результатов завершенных официальных валидационных исследований на сериях промышленного масштаба. Поэтому данное руководство рекомендует связать результаты исследований по разработке, оценке и оптимизации процесса, полученные на лабораторных или опытно-промышленных сериях, с данными, полученными для промышленных серий (при их наличии), или представить соответствующую схему валидации процесса, которая будет применена при валидации процесса производства промышленных серий лекарственного препарата.

Эта схема должна составлять часть регистрационного досье; в ней должны быть описаны официальные исследова-

дования, запланированные для серий промышленного масштаба (как правило, трех), которые должны быть проведены до того, как лекарственный препарат будет размещен на рынке. Результаты таких исследований следует иметь в наличии для проверки уполномоченным контролирующим органом в соответствии с установленным порядком.

Таким образом, информация «выбор состава → состав → опытно-промышленное производство → полномасштабное промышленное производство», представленная в регистрационном досье, должна быть логичной, обоснованной и последовательной.

## **2. Область применения**

Настоящее руководство предназначено для консультации юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного препарата в РФ, в отношении исследований по оценке производственного процесса и/или данных, которые должны быть получены с целью валидации процессов, использованных для производства готового лекарственного препарата.

В связи с этим данное руководство обеспечивает официальную связь между соответствующими руководствами по фармацевтической разработке [9], производству готовых лекарственных препаратов [10], спецификациям и контрольным испытаниям готовой продукции [11]<sup>1</sup>, поскольку дополняет требования в отношении информации, представляемой в регистрационном досье.

Данное руководство применимо для оценки или валидации процесса производства только готовых лекарственных

<sup>1</sup> Рекомендации по спецификациям и контрольным испытаниям готовой продукции приведены в руководстве ЕС 3AQ11a «Specifications and control tests on the finished product» [11]. Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

препаратов; оно непосредственно не относится к производству действующих веществ или другого исходного сырья, хотя содержащаяся в нем информация может быть полезна для этих видов деятельности. Это руководство не предназначено для биотехнологических препаратов или препаратов биологического происхождения, включая экстрагируемые из тканей или жидкостей человека или животных. Это обусловлено сложностью и вариабельностью процессов производства таких лекарственных средств, что, как правило, требует представления более обширных данных по валидации. Тем не менее принципы и правила, описанные в данном руководстве, могут быть полезны и для таких, более сложных операций.

Данное руководство применяется также к лекарственным препаратам, произведенным вне РФ, чтобы обеспечить подтверждение, необходимое для доказательства пригодности качества лекарственного препарата для размещения на рынке РФ.

Настоящее руководство также содержит рекомендации относительно дополнительных данных, необходимых при изменении производственного участка или изменении процесса после того, как лекарственный препарат был зарегистрирован.

## **3. Взаимосвязь между разработкой лекарственных препаратов, производственными процессами, спецификациями на препараты и валидацией**

### **3.1. Связь между исследованиями по разработке и данными по валидации процесса**

В соответствии с административным регламентом [1] в регистрационном досье (часть А) должно быть представлено описание фармацевтических свойств, представляющее собой отчет о фармацевтической разработке [3, 4].

На этапе разработки производитель лекарственного препарата должен получить достаточную информацию о поведении, физических и химических свойствах действующего вещества, о свойствах лекарственного препарата с данным составом относительно как действующих веществ, так и ключевых вспомогательных веществ, а также о производственном процессе, чтобы ясно определить критические этапы процесса производства. Критические характеристики лекарственного препарата должны быть определены на ранней стадии разработки; например, степень растворения действующего вещества, тип и количество скользящего вещества, содержание примесей и др.

Информацию, полученную на этапе разработки, необходимо использовать для установления и оценки критических параметров процесса производства лекарственного препарата, которые необходимо проверять и которыми, возможно, следует управлять с целью обеспечения воспроизводимости от серии к серии. Чтобы определить эти критические параметры может понадобиться испытать процесс путем умышленных изменений для доказательства устойчивости процесса и определения пределов допустимых отклонений. Такие параметры будут очень разными в зависимости от природы лекарственного препарата, состава и предлагаемого способа производства, что освещено в руководстве по фармацевтической разработке [9]. Выбор способа производства должен быть тщательно обоснован с учетом данных, полученных при разработке.

### **3.2. Связь между способом производства и данными по валидации процесса**

В соответствии с административным регламентом [1] в регистрационном досье (часть А) должны быть представлены сведения о производственном процессе.

При наличии определенного и обоснованного конкретного способа производства, основанного на анализе физических и химических свойств действующего вещества, ключевых вспомогательных веществ, выбора состава и влияния процесса на качество и стабильность препарата, в регистрационном досье должен быть соответствующим образом описан производственный процесс, как это указано в руководстве по составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье [10].

Такое описание должно также освещать необходимость и объем контроля в процессе производства, а также подход производителя к оптимизации процесса. Оценка процесса должна предоставлять адекватное доказательство осуществимости процесса в промышленном масштабе, при этом гарантируя постоянное качество лекарственного препарата в соответствии с утвержденной спецификацией.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD описание производственного процесса и контроля в процессе производства приводят в п. 3.2.P.3.3 «Description of Manufacturing Process and Process Controls» («Описание производственного процесса и контролей процесса») и в п. 3.2.P.3.4 «Controls of Critical Steps and Intermediates» («Контроль критических этапов и промежуточной продукции»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата»).

### **3.3. Связь между валидацией процесса и спецификацией на готовый лекарственный препарат**

В соответствии с Административным регламентом [1] для контроля готового лекарственного препарата должны

быть представлены спецификации и обоснование спецификаций.

Для готовых лекарственных препаратов может быть применен подход, связанный с различием критериев приемлемости при выпуске и в течение срока хранения. Этот подход подразумевает 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) [12].

В соответствии с международной практикой в отдельных обоснованных случаях допускается проведение периодических (выборочных) испытаний вместо определенных рутинных испытаний, осуществляемых в отношении каждой серии [12]<sup>1</sup>.

Периодические (выборочные) испытания — это проведение определенных испытаний при выпуске в отношении предварительно выбранных серий и/или через предварительно установленные промежутки времени (а не в отношении каждой серии). При этом серии, не подвергаемые испытаниям, должны соответствовать всем критериям приемлемости, установленным для этого лекарственного препарата. 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 применен, например, к испытаниям на остаточные количества органических растворителей и микробиологическую чистоту в отношении твердых лекарственных форм для орального

<sup>1</sup> Указанное положение установлено в руководстве CPMP/ICH/367/96 согт «Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances» [11]. Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

применения. Общеизвестно, что на момент подачи заявления о регистрации лекарственного препарата можно располагать только ограниченными данными (см. ниже примечание). Следовательно, данный подход, как правило, следует применять после регистрации. 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 в отношении каждой серии [12].

**Примечание.** Общеизвестно, что на момент подачи заявления о государственной регистрации лекарственного средства можно располагать только ограниченным количеством данных; это может оказать влияние на процесс установления критериев приемлемости. В 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 [12].

Если имелось только ограниченное количество данных, то первоначально утвержденные испытания и критерии приемлемости следует пересматривать по мере накопления информации с учетом того, возможно или нет внесение изменений. В зависимости от ситуации могут быть установлены как менее, так и более строгие критерии приемлемости [12].

Данные, полученные при оценке или валидации процесса, дополнительно могут быть использованы для обоснования того, почему определенные испытания нет необходимости проводить постоянно в отношении каждой се-

рии готового лекарственного препарата при выпуске. В таких случаях этот подход должен быть объяснен и обоснован в соответствующей части регистрационного досье, где описывается контроль лекарственного препарата, а также в отчете эксперта. На этот подход должна быть сделана ссылка в соответствующей части регистрационного досье, где описывается производственный процесс.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD описание производственного процесса приводят в п. 3.2.P.3 «Manufacture» («Производство»), а описание контроля лекарственного препарата – в п. 3.2.P.5 «Control of Drug Product» («Контроль лекарственного препарата»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата») и в п. 3.2.2.5 «Control of the finished medicinal product» («Контроль готового лекарственного препарата»).

#### 4. Представление данных по валидации

В соответствии с административным регламентом [1] в регистрационном досье (часть А) должны быть представлены сведения о валидации процесса производства готового лекарственного препарата.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD информацию о валидации процесса приводят в п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валидация процесса и/или его оценка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного

препарата»). При этом требуется представить результаты экспериментальных исследований по валидации производственного процесса, если используется нестандартный способ производства или если он критичен для продукции [5].

Для доказательства адекватности производственного процесса должны быть собраны валидационные данные в отношении всей продукции. Признано, что на момент представления регистрационного досье данные по валидации процесса не всегда могут иметься в наличии. Несмотря на это, важно, чтобы всегда использовались обоснованные и надежные производственные процессы. Данные по валидации следует хранить в соответствующем структурном подразделении по месту осуществления производственной деятельности и предоставлять для проверки контролирующему уполномоченному органу в установленном порядке.

Если в производственном процессе используется нестандартный способ производства, то в регистрационном досье должны быть представлены данные, подтверждающие обоснованность и надежность этого способа. Такие данные должны быть представлены со всех производственных участков, где предполагается ведение технологического процесса.

Объем данных, представляемых в регистрационном досье, будет зависеть в определенной мере от природы и сложности лекарственного препарата и действующего вещества, а также от сложности, вида и стадии разработки производственного процесса.

Для критических этапов производственного процесса или критических испытаний, осуществляемых в процессе производства, должны быть представлены описание, документация и результаты валидации и/или исследований по оценке (например, валидация процесса стерилизации либо производства или наполнения в асептических условиях) [4].

Накопление данных для производственного процесса разных масштабов будет происходить по мере его разработки.

#### **4.1. Лабораторные серии**

Лабораторные серии производят на начальных этапах разработки и исследования; эти серии могут быть очень маленького размера (например, в 100—1000 раз меньше промышленных серий). Лабораторные серии используют для многих целей, например для разработки состава и выбора упаковки, для клинических и/или доклинических исследований.

Анализ данных, полученных для лабораторных серий, помогает при оценке и определении критических функциональных характеристик лекарственного препарата и, следовательно, дает возможность выбрать соответствующий производственный процесс. Такие экспериментальные исследования должны быть изложены в разделе А регистрационного досье, где описывается фармацевтическая разработка (фармацевтические свойства).

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD информацию о фармацевтической разработке готового лекарственного средства приводят в п. 3.2.P.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтическая разработка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС сведения о фармацевтической разработке готового лекарственного препарата приводят в п. 3.2.2.2 «Pharmaceutical Development» («Фармацевтическая разработка»).

#### **4.2. Опытно-промышленные серии**

Опытно-промышленные серии могут использоваться при разработке процесса или на этапе его оптимизации; они могут использоваться при официальных исследованиях стабильности и также для доклинической и клиниче-

ской оценки. Размер опытно-промышленной серии должен составлять, по меньшей мере, 10% от размера промышленной серии, то есть коэффициент умножения при масштабировании не должен превышать 10.

В случае твердых лекарственных форм для орального применения размер опытно-промышленной серии, как правило, должен составлять 10% от размера промышленной серии, или 100 000 единиц, в зависимости от того, что больше.

Опытно-промышленные серии предназначены для получения данных, на основании которых можно прогнозировать процесс производства промышленной серии. Опытно-промышленные серии могут понадобиться для дальнейшего совершенствования и оптимизации производственного процесса. Следовательно, опытно-промышленные серии обеспечивают связь между разработкой процесса и промышленным производством лекарственного препарата.

Опытно-промышленные серии производят с целью испытания способа производства, предлагаемого для рутинного технологического процесса, то есть чтобы проанализировать и оценить:

- трудности и критические точки производственного процесса;
- оборудование и способы, наиболее подходящие для полномасштабного технологического процесса.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что изготовление опытно-промышленных серий должно обеспечить высокий уровень гарантии того, что в промышленном масштабе будет осуществим технологический процесс и получен лекарственный препарат соответствующего качества.

#### **4.3. Промышленные серии**

Промышленные серии имеют размер, который установлен для серий при рутинном полномасштабном произ-

водстве лекарственного препарата, находящегося на рынке. Данные, полученные для серий промышленного масштаба, не всегда могут быть в наличии до регистрации лекарственного препарата.

Если данные для промышленных серий отсутствуют или не представляются на момент подачи регистрационного досье, то можно использовать двухстадийный подход, описанный ниже.

На первом этапе следует провести тщательную оценку и характеристику критических параметров процесса на лабораторных или опытно-промышленных сериях; после такой оценки следует разработать официальную программу валидации на сериях промышленного масштаба. Для этой программы валидации должна быть составлена схема валидации процесса (см. приложение 1), которую включают в регистрационное досье и представляют регуляторным уполномоченным органам. На втором этапе проводят валидацию процесса на промышленных сериях. Результаты этой валидации могут впоследствии быть проверены контролирующим уполномоченным органом в соответствии с установленным порядком.

#### **4.4. Требуемые данные**

Как правило, нецелесообразно проводить полные валидационные исследования на опытно-промышленных сериях, поэтому для каждого лекарственного препарата для последующей проверки в промышленном масштабе должна быть составлена схема валидации процесса, описанная в приложении 1.

Однако в определенных случаях в регистрационном досье считается необходимым предоставить данные по валидации, полученные в промышленном масштабе. Это необходимо, например, если предлагается нестандартный способ производства лекарственного препарата, когда на основании данных, полученных для опытно-промышлен-

ных серий, нельзя прогнозировать промышленное производство. Кроме того, это необходимо, если лекарственные препараты являются специфическими, например определенные лекарственные препараты с модифицированным высвобождением (см. руководство CPMP/QWP/604/96 «Note for Guidance on Quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality)») [13]<sup>1</sup>.

К нестандартным способам производства (см. приложение 2) могут быть отнесены нестандартные способы стерилизации и производства в асептических условиях. В некоторых случаях лиофилизация, микрокапсулирование, определенные процессы смешивания, покрытия оболочкой и другие специализированные процессы могут также рассматриваться как нестандартные. Если используются нестандартные способы стерилизации или обработки в асептических условиях, то данные для трех последовательных промышленных серий должны быть представлены до регистрации. В случае других нестандартных специализированных процессов может быть достаточно представления данных для одной или двух промышленных серий, если они сопровождаются данными для опытно-промышленных серий и имеется информация о постоянном производстве лекарственных средств с помощью очень похожих (эквивалентных) процессов.

Такие этапы производства (в частности, критические этапы), которые не могут быть адекватно оценены с помощью только спецификации на готовый лекарственный препарат, при необходимости должны быть исследованы путем проведения дополнительных испытаний. В соответствующем отчете эксперта должно быть представлено обоснование выбора схемы валидации процесса и стратегии проверки.

<sup>1</sup>Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD и в регистрационном досье в формате приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанный отчет эксперта содержится в разделе 2.3 «Quality Overall Summary» («Общее резюме по качеству»).

## 5. Масштабирование

Во избежание повторения длительных и дорогостоящих испытаний необходимо собрать информацию в ходе тщательно спланированных исследований по разработке и оптимизации процесса при его масштабировании от лабораторного до опытно-промышленного и промышленного. Такая информация обеспечивает основу того, что масштабирование может быть достигнуто без потери качества. Те части процесса, которые могут быть критическими при масштабировании, должны быть указаны в соответствующей части регистрационного досье, где описывается разработка производственного процесса.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD разработку производственного процесса, включая установление критических аспектов (этапов), описывают в п. 3.2.P.2.3 «Manufacturing Process Development» («Разработка производственного процесса»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные приводят в п. 3.2.2.2(f).

Если размеры серий предлагаются в определенных диапазонах, то должно быть показано, что изменение размера серии не окажет отрицательного влияния на характеристики готового лекарственного препарата. Если дальнейшее масштабирование предлагается после регистрации, то те параметры, которые перечислены в схеме валидации процесса (приложение 1), необходимо подвергнуть соответствующей валидации.

## 6. Управление изменениями

При внесении изменений в регистрационное досье необходимо соблюдать Административный регламент [1].

**Примечание.** В ЕС объем исследований и порядок внесения изменения зависит от типа изменения [15, 16, 17].

Необходимо иметь четко определенные методики управления изменениями, предлагаемыми для технологических процессов. Такие методики должны позволять тщательно контролировать планируемые изменения и обеспечивать получение достаточных подтверждающих данных, чтобы доказать, что измененный процесс приводит к получению лекарственного препарата желаемого качества, отвечающего утвержденной спецификации, а также гарантировать, что все аспекты тщательно документируются и утверждаются. Такие методики являются фундаментальной частью GMP, но внесение изменения в процесс может привести к необходимости внесения изменения в регистрационное досье, требующего утверждения регуляторным уполномоченным органом перед его введением.

Для несущественных изменений в стандартных рабочих методиках (SOP), оборудовании, окружающей среде и т. д., для которых может быть показано, что они не влияют на качество готового лекарственного препарата, как правило, не требуется утверждения регуляторным органом.

Однако для существенных изменений в процессах (например, время смешивания, температура сушки), для нового оборудования с другим дизайном и другими рабочими параметрами, которые могут влиять на качество лекарственного препарата, как правило, требуется предварительное утверждение регуляторным органом; должны быть представлены соответствующие подтверждающие данные путем внесения изменения в регистрационное досье. С одной стороны, очень подробное описание технологических инструкций и дизайна оборудования не требуется вклю-

чать в регистрационное досье. С другой стороны, перед тем, как могут быть изменены технологические инструкции и оборудование, описанные в регистрационном досье, необходимо предварительное утверждение вносимого изменения.

Чтобы получить одобрение регуляторного органа в отношении изменения, следует соблюдать положения п. 4.4 и провести полные валидационные исследования или предоставить данные для опытно-промышленных серий вместе со схемой валидации процесса (см. приложение 1), что будет зависеть от природы лекарственного препарата и процесса.

## Приложение 1 СХЕМА ВАЛИДАЦИИ ПРОЦЕССА

Если в регистрационном досье не представлены данные по валидации для промышленных серий, то необходимо представить схему валидации процесса, описанную ниже. В ней должны быть намечены официальные исследования по валидации процесса, которые следует провести на промышленных сериях (обычно на трех последовательных сериях). Информация, полученная при этих исследованиях, после регистрации лекарственного средства должна быть доступна для проверки контролирующим уполномоченным органом в соответствии с установленным порядком. Схема валидации процесса должна быть представлена в регистрационном досье; в ней должны содержаться как минимум следующие сведения:

- краткое описание процесса с указанием критических стадий или критических параметров, которые необходимо контролировать в ходе валидации;
- спецификация на готовый лекарственный препарат, применяемая при выпуске;
- подробные сведения об аналитических методах (ссылки на соответствующую часть регистрационного досье);
- предлагаемый контроль в процессе производства и критерии приемлемости;
- дополнительные испытания, которые должны быть проведены (с предлагаемыми критериями приемлемости и сведениями о валидации аналитических методов, при необходимости);
- план отбора проб — где, когда и как отбирать пробы;
- подробные сведения о способах протоколирования и оценки результатов;
- предлагаемый временной график.

Для проверки контролирующим уполномоченным органом в соответствии с установленным порядком после за-

вершения валидации процесса по данной схеме должен быть составлен отчет, подписанный соответствующим уполномоченным на это лицом и содержащий следующие сведения:

- данные анализов серий;
- сертификаты качества;
- протоколы производства серий;
- отчет о полученных необычных данных, модификациях или изменениях, признанных необходимыми, с соответствующим обоснованием;
- выводы.

Если полученные результаты свидетельствуют о значительных отклонениях от тех, что ожидалось, регуляторный уполномоченный орган должен быть немедленно проинформирован. В таких случаях должны быть предложены необходимые корректирующие действия, а любые предложенные изменения в производственном процессе должны получить предварительное одобрение регуляторного органа путем внесения изменения в регистрационное досье.

## Приложение 2 НЕСТАНДАРТНЫЕ ПРОЦЕССЫ

### Введение

В данном руководстве указаны сведения относительно валидации производства лекарственного препарата, которые должны быть включены в регистрационное досье. В данном руководстве особо выделен «нестандартный способ производства». Цель приложения 2 — объяснить, что следует понимать под «нестандартным» производственным процессом и, таким образом, содействовать правильному применению положений данного руководства.

Обобщая положения настоящего руководства, можно сделать следующие заключения.

- Чтобы доказать адекватность производственного процесса, должны быть получены данные по валидации для каждого препарата. Признано, что на момент подачи заявки на регистрацию данные по валидации процесса не всегда могут иметься в полном объеме.
- Если в производственном процессе используется нестандартный способ производства, то в регистрационном досье необходимо представить данные, подтверждающие обоснованность и надежность такого способа.
- В определенных случаях в регистрационном досье необходимо представить данные по валидации процесса для промышленных серий. Это необходимо, например, если предлагается нестандартный способ производства, когда данные для опытно-промышленного производства не позволяют прогнозировать промышленный производственный процесс. Кроме того, данные по валидации промышленного процесса должны быть представлены в регистрационном досье в случае

специфических лекарственных средств, например лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением.

### **Определение понятия «нестандартные процессы»**

В контексте данного руководства отнесение процесса к нестандартным определяется природой действующего вещества, природой лекарственного препарата, самим реальным процессом как таковым и опытом производителя по ведению технологического процесса.

Существуют следующие основные категории процессов, которые можно рассматривать как нестандартные и для которых необходимо представить в регистрационном досье данные по валидации в промышленном масштабе, за исключением случаев, когда отсутствие таких данных обосновано. Это следующие категории процессов:

1. Производство специфических лекарственных форм.
2. Включение новой технологии в обычный (стандартный) процесс.
3. (Очень) специализированные процессы с использованием новых технологий или требующий особого внимания установившийся процесс, если известно, что он является (или может являться) сложным.
4. Нестандартные способы стерилизации.

Кроме того, производственный процесс такого вида, который ранее не применялся в РФ для производства лекарственных средств, также обычно следует рассматривать как нестандартный процесс. Однако необходимо отметить, что собственный опыт производителей по производству специфической продукции или по ведению процессов, которые в ином случае можно было бы рассматривать как «нестандартные», может позволить таким производителям не представлять данные по валидации процесса в промышленном масштабе на момент подачи заявки на регистра-

цию при условии предоставления соответствующих подтверждающих данных. Это требует обоснования в каждом конкретном случае; такое обоснование должно базироваться на соответствующих данных по фармацевтической разработке или содержать ссылки на данные по подобным препаратам.

В той части регистрационного досье, где описывается валидация процесса, должно быть четко указано, считается ли производственный процесс стандартным или нестандартным, а также представлено обоснование такого мнения.

**Примечание.** В регистрационном досье в формате CTD информацию о валидации процесса приводят в п. 3.2.P.3.5 «Process Validation and/or Evaluation» («Валидация процесса и/или его оценка»).

В регистрационном досье в соответствии с приложением 1 к Директиве 2003/63/ЕС указанные сведения приводят в п. 3.2.2.3 «Manufacturing process of the finished medicinal product» («Процесс производства готового лекарственного препарата»).

### **1. Специфические лекарственные формы**

В качестве примеров ниже приведен неисчерпывающий перечень тех видов препаратов, которые можно считать «специфическими»:

- дозированные лекарственные препараты для ингаляции в легкие, например дозированные ингаляторы под давлением (дозированные аэрозоли для ингаляций) и ингаляторы с сухими порошками;
- суспензии, эмульсии и другие жидкие дисперсные лекарственные формы;
- лекарственные препараты с пролонгированным высвобождением;
- дозированные лекарственные препараты с низким содержанием действующего вещества ( $\leq 2\%$  в составе);

- другие специфические лекарственные формы, например, парентеральные депо-препараты на основе био-разлагаемых полимеров; липосомальные лекарственные средства; мицеллярные лекарственные препараты.

## **2. Включение новых технологий в обычные (стандартные) процессы производства лекарственных средств**

Обычный (стандартный) процесс — это хорошо установленный и утвержденный процесс, например процесс таблетирования с применением влажной грануляции. Однако введение новой технологии в такой стандартный процесс, например новой технологии сушки, которая обычно не применяется в фармацевтическом производстве, может привести к необходимости предоставления данных по валидации в промышленном масштабе, что будет определяться в каждом конкретном случае на основании исследований по разработке лекарственного препарата и процесса.

## **3. Специализированные процессы или установившиеся процессы, являющиеся сложными**

- Процессы с критическими стадиями, например лиофилизация, микрокапсулирование.
- Процессы, в которых физико-химические свойства действующего вещества или ключевого вспомогательного вещества (например, скользящего вещества, средства для нанесения покрытия) могут вызывать трудности при ведении процесса или при его масштабировании, или создавать проблемы, связанные со стабильностью при производстве серий большего размера.

## **4. Нестандартные способы стерилизации**

- Стерилизация влажным жаром (паром) с использованием условий, которые отличаются от фармакопейных условий (при температуре минимум 121 °С в течение 15 мин) [14].
- Стерилизация с помощью излучения с использованием поглощенной дозы излучения менее 25 кГр.
- Ведение процесса в асептических условиях, если не обосновано, что этот процесс является стандартным.
- Стандартные методы стерилизации в случае заявки на выпуск по параметрам в соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 (приложение 17) [2,18] <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> В случае заявки на выпуск по параметрам рекомендуется также пользоваться руководством CPMP/QWP/3015/99 «Note for Guidance on parametric release» [18] до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.
2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. — М, 2004. — 212 с.
3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products.  
(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов.)
4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussel, February 6–7, 2002.  
(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. — Брюссель, 6–7 февраля 2002.)
5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Proto-

- cols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.  
(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.)
6. CPMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99. Note for Guidance on Process Validation. — London, 1 March 2001.  
(CPMP/QWP/848/96 и EMEA/CVMP/598/99. Руководящие указания по валидации процессов. — Лондон, 1 марта 2001.)
  7. CPMP/QWP/2054/03 and EMEA/CVMP/395/03. Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Non-Standard Processes. — London, 10 August 2004.  
(CPMP/QWP/2054/03 и EMEA/CVMP/395/03. Приложение II к руководству по валидации процессов CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Нестандартные процессы. — Лондон, 10 августа 2004.)
  8. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.  
(Директива Совета 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 о сближении законов государств ЕС в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических стандартов и протоколов по испытаниям лекарствен-

- ных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.)
9. EMEA/CHMP/167068/2004 — ICH. Step 5. Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 «Pharmaceutical Development»). — May 2006. (ЕМЕА/СНМР/167068/2004 — ICH. Этап 5. Руководящие указания по фармацевтической разработке (Тема ICH Q 8 «Фармацевтическая разработка»). — Май 2006.)
  10. Руководство по составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье. — М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007.
  11. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. — 3AQ11a. — Specifications and control tests on the finished product. (Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения человеком. Качество и биотехнология. — 3AQ11a. — Спецификации и контрольные испытания готовых препаратов.)
  12. CPMP/ICH/367/96 corr. Step 4. Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances (ICH Topic Q 6 A «Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances»). — London, 18 November 1999. (СРМР/ИЧН/367/96 corr. Этап 4. Руководящие указания по спецификациям: методики испытаний и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов: химические вещества (Тема ICH Q 6 A «Спецификации: методики испытаний и критерии приемлемости для

- новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов: химические вещества»). — Лондон, 18 ноября 1999.)
13. CPMP/QWP/604/96. Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A. Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section I (Quality). — London, 29 July 1999. (СРМР/СВР/604/96. Руководящие указания в отношении качества препаратов с модифицированным высвобождением: А. Оральные лекарственные формы. В: Трансдермальные лекарственные формы. Отдел I (Качество). — Лондон, 29 июля 1999.)
  14. European Pharmacopoeia 5.0.—5.1. General Texts on Sterility. — 5.1.1. Methods of Preparation of Sterile Products. — P. 445—447. (Европейская Фармакопея 5.0.—5.1. Общие тексты по стерильности. — 5.1.1. Методы приготовления стерильных препаратов. — С. 445—447.)
  15. Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24—45. (Постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 от 3 июня 2003 в отношении оценки изменений в условиях торговой лицензии на лекарственные препараты для человека и лекарственные препараты для ветеринарии, которые находятся в сфере действия Постановления Совета (ЕЕС) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24—45.)
  16. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on the Categorization of

new Applications (NA) versus Variations Applications (V). — European Comission. — 2002.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регулятивные руководства. — Руководство в отношении категоризации новых заявок (НЗ) по сравнению с заявками на внесение изменений (ИЗМ). — Европейская Комиссия. — 2002.)

17. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB Notifications. — European Comission. — 2003.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регулятивные руководства. — Руководство по требованиям к досье для уведомлений типа IA и IB. — Европейская Комиссия. — 2003.)

18. CPMP/QWP/3015/99. Note for Guidance on Parametric Release. — London, 1 March 2001.  
(CPMP/QWP/3015/99. Руководящие указания в отношении выпуска по параметрам. — Лондон, 1 марта 2001.)

## **ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА к руководству по составлению сведений о валидации процесса производства лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье**

### **1. Заказчик разработки данного руководства**

Данный проект Руководства разработан по инициативе Ассоциации российских фармацевтических производителей с целью передачи проекта Министерству здравоохранения и социального развития РФ для утверждения и дальнейшего использования юридическими лицами, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственных препаратов, экспертами и разработчиками лекарственных средств.

### **2. Обоснование целесообразности разработки данного руководства**

В соответствии с Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» (ст. 19 «Государственная регистрация лекарственных средств», п. 9) для государственной регистрации лекарственного средства юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации, представляет определенные документы и данные, в том числе данные о производстве лекарственного средства. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736 принят Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств (далее Административный регламент), который предусматривает в структуре регистрационного досье сведения о производстве, включающие место(а) производства, материальный баланс, краткую

схему производственного процесса и методов контроля процесса, контроль этапов производства и промежуточных продуктов, а также данные о валидации и/или квалификации процесса.

В соответствии с ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (п. 1.2.I) лекарственные средства должны быть разработаны с учетом правил GMP (Good Manufacturing Practice). ГОСТ Р 52249-2004 определяет также правила валидации процессов (пп. 5.21–5.24, приложение 15), осуществляемых при производстве лекарственных препаратов. Однако ГОСТ Р 52249-2004 не регламентирует требования к разработке производственного процесса и валидационным исследованиям в ходе масштабирования процесса, а также к их описанию в регистрационном досье.

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является введение в РФ руководства, содержащего методические рекомендации относительно как производственного процесса, так и составления сведений о валидации процессов для включения в регистрационное досье. Рационально, чтобы эти методические рекомендации были гармонизированы с положениями соответствующих руководств ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком) и Европейского Союза (ЕС), поскольку ГОСТ Р 52249-2004 гармонизирован с руководством по GMP, принятым в Европейском Союзе (ЕС), а содержание сведений о лекарственных средствах в регистрационных досье, установленных в приложении 3 к Административному регламенту, в целом соответствует структуре регистрационного досье в современном международном формате и формате ЕС. Такая гармонизация необходима также в связи с п. 1.5 Administra-

тивного регламента, в котором установлено, что «при осуществлении государственной регистрации к российским и зарубежным лекарственным средствам предъявляются одинаковые требования».

### **3. Краткая характеристика объекта стандартизации**

Объект стандартизации представляет собой методические рекомендации относительно составления сведений о валидации процесса производства лекарственных препаратов, включаемых в регистрационное досье, которые гармонизированы с соответствующими нормативными документами ЕС и ICH (степень соответствия — модифицированный).

Данное руководство распространяется на готовые лекарственные препараты для человека и устанавливает рекомендации относительно составления сведений о валидации процессов производства лекарственных препаратов, которые следует включать в регистрационное досье.

Данное руководство не распространяется на действующие вещества или другое исходное сырье, а также на лекарственные средства, которые производят биотехнологическими методами, и препараты биологического происхождения, включая препараты, экстрагируемые из тканей или жидкостей человека или животных.

Данное руководство предназначено для юридических лиц, которые подают заявление о государственной регистрации лекарственного препарата в РФ, экспертов, которые проводят экспертизу при осуществлении государственной регистрации, а также для разработчиков лекарственных препаратов. Данное руководство рекомендуется применять при планировании и проведении научных исследований по разработке и валидации процессов производства готовых лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационных досье.

#### **4. Описание ожидаемой экономической, социальной и/или иной эффективности применения данного руководства**

Принятие в РФ международных и европейских стандартов в сфере лекарственных средств, в частности, данного руководства, преследует гуманные, экономические и политические цели и является необходимым условием:

- обеспечения качества лекарственных средств в интересах потребителей;
- создания технических барьеров, гарантирующих поступление на рынок РФ только качественных лекарственных средств;
- преодоления технических барьеров в сфере международной торговли лекарственными средствами; выход отечественных производителей на мировые фармацевтические рынки и увеличение экспортного потенциала;
- вступления РФ в ВТО.

Кроме того, данное руководство предоставляет юридическим лицам, подающим заявление о государственной регистрации, разработчикам и экспертам методические рекомендации относительно сведений о валидации процесса производства лекарственных препаратов, включаемых в регистрационное досье, что должно способствовать упорядочиванию процесса составления и экспертизы регистрационных материалов. До настоящего времени такие методические рекомендации в РФ отсутствовали.

#### **5. Сведения о соответствии проекта руководства федеральным законам, техническим регламентам и иным нормативно-правовым актам РФ**

Проект руководства соответствует Административному регламенту Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению госу-

дарственной функции по государственной регистрации лекарственных средств, принятому приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736, и не противоречит Федеральному закону РФ «О лекарственных средствах».

#### **6. Сведения о соответствии проекта руководства международному (региональному) стандарту и о форме применения данного стандарта как основы для разработки проекта данного руководства, а в случае отклонения от международного (регионального) стандарта — мотивированное обоснование этого решения**

В общем техническом документе (Common Technical Document — CTD), принятом ИСН, и приложении 1 к Директиве 2003/63/ЕС установлена структура представления данных о производственном процессе в регистрационном досье, которая предполагает представление результатов валидационных исследований. Определенные разделы регистрационного досье должны содержать информацию о валидации производственного процесса, виды и объем которой регламентируются соответствующими руководствами. В CTD приведены ссылки на эти руководства, которые составляют методологическую основу как разработки производственного процесса, так и его описания в регистрационном досье.

Данное руководство разработано на основании двух руководств ЕС, а также соответствующих положений CTD и приложения 1 «Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products» («Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств») к Директиве 2001/83/ЕС. В части основных положений данное руководство соответствует положениям руководства CPMР/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99 «Note for Guidance on Process

Validation» («Руководящие указания по валидации процессов»), а в части приложения 2 — CPMP/QWP/2054/03 и EMEA/CVMP/395/03 «Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99. Non Standard Processes» («Приложение II к руководству по валидации процессов CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Нестандартные процессы»).

В руководство внесены такие редакционные изменения:

- идентичные переводы двух руководств (CPMP/QWP/848/99 — EMEA/CVMP/598/99 и CPMP/QWP/2054/03 — EMEA/CVMP/395/03) объединены в одно руководство без изменения их объема и содержания; кроме того, в отдельных разделах и подразделах дополнительно приведены идентичные переводы соответствующих положений CTD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС с библиографическими ссылками на эти документы, а в п. 3.3 для разъяснения положения о периодических (выборочных) испытаниях приведены идентичные переводы положений из руководства CPMP/ICH/367/96 «Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances» («Руководящие указания по спецификациям: методики испытаний и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов: химические вещества (Тема ICH Q 6 А «Спецификации: методики испытаний и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов: химические вещества») с библиографической ссылкой на этот документ;
- дополнительно введены разделы «Предисловие» и «Библиография»;
- библиографическое описание нормативных документов, ссылки на которые приведены в тексте данного

руководства, приведены в полном объеме в приложении 2 «Библиография». Вместо ссылки на руководство по GMP ЕС в тексте приведена ссылка на ГОСТ Р 52249-2004. При упоминании в текст некоторых руководств, принятых в ЕС, но еще не введенных МЗ РФ, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным документом до введения в действие МЗ РФ аналогичного гармонизированного руководства»;

- в некоторых местах данного руководства вместо упоминания директив или руководств ЕС или дополнительно дана ссылка на Административный регламент;
- ссылки на директиву 75/318/ЕЕС из текста исключены, а вместо ссылок на Руководство CPMP/QWP/848/96 — EMEA/CVMP/598/99 приведены ссылки на соответствующие разделы настоящего руководства. Вместо ссылок на постановления 541/95/ЕС и 542/95/ЕС в примечании дана ссылка на постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 и на конкретные руководства относительно изменений типа IA и IB и типа II;
- в руководстве вместо «Европейский Союз» и «ЕС» («European Union» и «E.U.») указано «РФ»; слова «заявка на получение торговой лицензии» («marketing authorization application»), «досье торговой лицензии» («marketing authorization dossier») и «досье заявки на получение торговой лицензии» («dossier marketing authorization application») заменены на «регистрационное досье», а слова «заявитель на торговую лицензию» («applicant for marketing authorisation») заменены на «юридическое лицо, подающее заявление о государственной регистрации», что соответствует Административному регламенту и Федеральному закону РФ «О лекарственных средствах»;
- поскольку CTD и Директива 2003/63/ЕС были приняты позже, чем Руководство CPMP/QWP/848/96 —

ЕМЕА/CVMP/598/99, в определенных разделах и подразделах даны примечания, в которых указаны номера и названия соответствующих пунктов регистрационного досье в формате STD и приложения 1 к Директиве 2003/63/ЕС вместо номеров частей регистрационного досье в формате, установленном в приложении к Директиве 75/318/ЕЕС. Это сделано в интересах юридических лиц, подающих заявление о регистрации зарубежных лекарственных препаратов в РФ и препаратов отечественного производства за рубежом.

Руководство имеет следующие технические отклонения: исключены положения относительно лекарственных препаратов для ветеринарии, поскольку регистрация последних не входит в компетенцию Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, а настоящее руководство, соответственно, распространяется только на лекарственные средства для человека.

#### **7. Сведения о взаимосвязи проекта руководства со стандартами, утвержденными (принятыми) ранее и действующими в Российской Федерации в качестве национальных стандартов, а при необходимости также предложения по их пересмотру, изменению или отмене**

Данный проект руководства соответствует ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» в части раздела 5 и приложения 15.

В то же время рекомендуется внести изменения в ГОСТ Р 52249-2004 для гармонизации с руководством по GMP ЕС, поскольку в ГОСТ Р 52249-2004 не разграничиваются термины «валидация» и «квалификация», а необоснованно применяется обобщающий термин «аттестация». При этом термин «квалификация» в ГОСТ Р 52249-2004 вообще не упоминается, а термин «валидация» дается в качестве эквивалента термина «аттестация», используемого вместо

термина «квалификация», что не может не вносить путаницу.

#### **8. Сведения о публикации и размещении в информационной сети общего пользования**

После утверждения Министерством здравоохранения и социального развития РФ данное руководство будет официально опубликовано и размещено на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

#### **9. Перечень исходных документов и другие источники информации, использованные при разработке проекта руководства**

1. Административный регламент Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по государственной регистрации лекарственных средств. — Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 октября 2006 г. № 736.

2. ГОСТ Р 52249-2004. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. — М, 2004. — 212 с.

3. The rules governing medicinal products in the European Union. — Volume 4. — Good manufacturing practice. — Medicinal products for human and veterinary use. — Guide to good manufacturing practice for medicinal products.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Том 4. — Надлежащая производственная практика. — Лекарственные препараты для человека и применения в ветеринарии. — Руководство по надлежащей производственной практике для лекарственных препаратов)

4. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. — ICH Harmonised Tripartite Guideline. — Brussel, February 6–7, 2002.

(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека. — Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. — Брюссель, 6–7 февраля 2002.)

5. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Annex I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.

(Директива Комиссии 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, дополняющая Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета в отношении правил сообщества по лекарственным средствам для человека. Приложение I: Аналитические, фармакотоксикологические и клинические стандарты и протоколы относительно испытаний лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 159/49 of 27.6.2003.)

6. CPMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99. Note for Guidance on Process Validation. — London, 1 March 2001.

(CPMP/QWP/848/96 и EMEA/CVMP/598/99. Руководящие указания по валидации процессов. — Лондон, 1 марта 2001)

7. CPMP/QWP/2054/03 and EMEA/CVMP/395/03. Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Non-Standard Processes. — London, 10 August 2004.

(CPMP/QWP/2054/03 и EMEA/CVMP/395/03. Приложение II к руководству по валидации процессов CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Нестандартные процессы. — Лондон, 10 августа 2004.)

8. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in

respect of the testing of medicinal products. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.

(Директива Совета 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 о сближении законов государств ЕС в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических стандартов и протоколов по испытаниям лекарственных средств. — Official Journal of the European Union. — № L 147 of 9.6.1975.)

9. EMEA/CHMP/167068/2004 — ICH. Step 5. Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 «Pharmaceutical Development»). — May 2006.

(ЕМЕА/СНМР/167068/2004 — ICH. Этап 5. Руководящие указания по фармацевтической разработке (Тема ICH Q 8 «Фармацевтическая разработка»). — Май 2006.)

10. Руководство по составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье. — М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2007.

11. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3A. — Guidelines. Medicinal products for human use. Quality and biotechnology. — 3AQ11a. — Specifications and control tests on the finished product.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3А. — Руководства. Лекарственные средства для применения человеком. Качество и биотехнология. — 3AQ11a. — Спецификации и контрольные испытания готовых препаратов.)

12. CPMP/ICH/367/96 corr. Step 4. Note for Guidance Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances (ICH Topic Q 6 A «Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for new Drug Substances and new Drug Products: Chemical Substances»). — London, 18 November 1999.

(CPMP/ICH/367/96 corr. Этап 4. Руководящие указания по спецификациям: методики испытаний и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых ле-

карственных препаратов: химические вещества (Тема ICH Q 6 A «Спецификации: методики испытаний и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов: химические вещества»). — Лондон, 18 ноября 1999.)

13. CPMP/QWP/604/96. Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A. Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section I (Quality). — London, 29 July 1999.

(CPMP/QWP/604/96. Руководящие указания в отношении качества препаратов с модифицированным высвобождением: А. Оральные лекарственные формы. В: Трансдермальные лекарственные формы. Отдел I (Качество). — Лондон, 29 июля 1999.)

14. European Pharmacopoeia 5.0.—5.1. General Texts on Sterility. — 5.1.1. Methods of Preparation of Sterile Products. — P. 445—447.

(Европейская Фармакопея 5.0.—5.1. Общие тексты по стерильности. — 5.1.1. Методы приготовления стерильных препаратов. — С. 445—447.)

15. Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24—45.

(Постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 от 3 июня 2003 в отношении оценки изменений в условиях торговой лицензии на лекарственные препараты для человека и лекарственные препараты для ветеринарии, которые находятся в сфере действия Постановления Совета (ЕЕС) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24—45.)

16. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on the Categorization of new Applica-

tions (NA) versus Variations Applications (V). — European Commission. — 2002.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регулятивные руководства. — Руководство в отношении категоризации новых заявок (НЗ) по сравнению с заявками на внесение изменений (ИЗМ). — Европейская Комиссия. — 2002.)

17. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB Notifications. — European Commission. — 2003.

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регулятивные руководства. — Руководство по требованиям к досье для уведомлений типа IA и IB. — Европейская Комиссия. — 2003.)

18. CPMP/QWP/3015/99. Note for Guidance on Parametric Release. — London, 1 March 2001.

(CPMP/QWP/3015/99. Руководящие указания в отношении выпуска по параметрам. — Лондон, 1 марта 2001.)

19. Федеральный закон РФ «О лекарственных средствах».

#### **10. Сведения о разработчиках стандарта с указанием адреса электронной почты**

Чибиляев Тимур Хайдарович:

Кандидат фармацевтических наук.

Заместитель генерального директора, директор по развитию ОАО «Верофарм»

E-mail: chibilyaev@veropharm.ru

Ляпунов Николай Александрович:

Доктор фармацевтических наук, профессор.

Главный научный сотрудник и заведующий лабора-

торией жидких и мягких лекарственных средств Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС).

E-mail: nikel@vl.kharkov.ua

Безуглая Елена Петровна:

Кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник.

Ведущий научный сотрудник Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС).

E-mail: nikel@vl.kharkov.ua

**Ассоциация российских фармацевтических производителей** (АРФП) была создана 11 сентября 2002 года и объединяет ведущие фармацевтические предприятия страны.

**Миссия АРФП** заключается в развитии российской фармацевтической промышленности, способной в необходимом объеме обеспечить население России современными, качественными и доступными лекарственными средствами.

**Цель АРФП:** создание, поддержка и защита интересов современной российской фармацевтической промышленности, способной обеспечить стратегическую независимость Российской Федерации в вопросах удовлетворения потребностей граждан России в необходимых лекарственных средствах.

В состав Ассоциации входят крупнейшие фармацевтические компании России. Продукция компаний, входящих в состав АРФП, представлена во всех регионах Российской Федерации. Торговые и медицинские представительства членов АРФП расположены во всех субъектах Российской Федерации.

АРФП является членом Торгово-промышленной палаты Российской Федерации. Представители компаний – членов АРФП входят в рабочие группы, экспертные и консультативные советы по вопросам обращения лекарственных средств при Минздравсоцразвитии РФ, Минпромэнерго РФ, Росздравнадзоре, Комитете Государственной думы РФ по охране здоровья, Комитете ТПП по развитию биологической и медицинской промышленности, Экспертном совете при Администрации Президента по разработке проекта Федерального закона «О техническом регламенте на лекарственные средства», Общественном Совете по здравоохранению и социальной защите АРПО РФ.

В числе партнеров АРФП – отраслевые объединения, представляющие позиции и интересы основных участников российского фармацевтического рынка: СПФО, РААС, АИРМ, Росмед-

пром, РФЛ, РАФМ. АРФП активно сотрудничает с профильными федеральными государственными органами власти.

Ассоциация ориентирована на развитие партнерских отношений с зарубежными общественными отраслевыми объединениями и компаниями—производителями лекарственных средств. Деятельность Ассоциации призвана способствовать интеграции отечественной фармацевтической промышленности в мировой рынок при сохранении и увеличении производственного и финансового потенциала предприятий отрасли.

**«Фармацевтическая промышленность»** — специализированный информационно-аналитический журнал, выпускаемый Ассоциацией российских фармацевтических производителей (АРФП).

Журнал посвящен российской фармацевтической промышленности во всех её аспектах, включая государственную политику регулирования отрасли, текущее положение и перспективы развития фармацевтического бизнеса. На страницах журнала находят отражение вопросы начиная от идеи разработки и клинических испытаний препарата до производства его в виде промышленных партий и продвижения на фармацевтическом рынке. Поскольку этапы разработки и воплощения в жизнь лекарственных средств тесным образом связаны с проблемами разных отраслей науки, техники, образования, производства, бизнеса, государственного контроля и других смежных сфер деятельности человека, то спектр публикуемых материалов тоже достаточно широк.

Журнал регулярно представляет мнение членов АРФП, взгляды лидирующих отечественных фармацевтических производственных компаний, представителей государственных органов и фармсодружества по проблематике отечественной фармпромышленности, а также освещает конференции, форумы, выставки, презентации, пресс-конференции и другие мероприятия по актуальным вопросам фармацевтической отрасли. На его страницах постоянно присутствуют интервью со спе-

циалистами высокого уровня по интересующим читательскую аудиторию темам. Среди авторов журнала — известные ученые, государственные деятели, эксперты, аналитики, работники фармацевтического производства. Целевой аудиторией журнала выступают представители наиболее активной части российского фармацевтического сообщества.

Журнал выходит регулярно, 6 номеров в год (подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» — 36817). Анонсы номеров журнала размещаются на сайте [www.arfp.ru](http://www.arfp.ru).

## СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное слово.....	3
<b>I. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств (методические рекомендации) .....</b>	<b>5</b>
Предисловие .....	7
Введение.....	12
<b>A. Валидация аналитических методик: термины и определения .....</b>	<b>14</b>
1. Введение .....	14
2. Аналитические методики, подлежащие валидации .....	15
<b>B. Проведение валидации аналитических методик.....</b>	<b>21</b>
Введение .....	21
1. Специфичность .....	22
2. Линейность .....	24
3. Диапазон применения.....	25
4. Правильность.....	27
5. Прецизионность .....	28
6. Предел обнаружения .....	29
7. Предел количественного определения .....	31
8. Робастность.....	33
9. Проверка пригодности системы .....	34
<b>C. Валидация аналитических методик: особенности ее применения к методам, используемым в фармакопее .....</b>	<b>35</b>
1. Оптическое вращение .....	35
2. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра.....	37
3. Неинструментальные испытания на чистоту и допустимые пределы содержания примесей .....	38
4. Атомно-абсорбционная спектрометрия.....	43
5. Методы разделения .....	46
6. Определение воды полумикрометодом .....	52
<b>D. Рекомендации относительно критериев при проведении валидации для методик количественного анализа .....</b>	<b>54</b>
1. Требования к неопределенности результатов анализа.....	54
2. Валидационные характеристики: рекомендации по проведению эксперимента и критериям приемлемости .....	56
<b>Приложение 1. Расчет неопределенности функции нескольких случайных переменных.....</b>	<b>64</b>
Введение .....	64
1. Линейная модель .....	65
2. Подход Уэлча—Сатертуэйта.....	67
3. Примеры расчетов неопределенности функции нескольких переменных .....	68
Библиография .....	75

Пояснительная записка к руководству по валидации методик анализа лекарственных средств .....	79
--	----

**II. Руководство по составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье (методические рекомендации) .....**

Предисловие .....	95
1. Введение .....	99
2. Регистрационное досье и правила GMP .....	101
3. Состав на промышленную серию.....	101
4. Описание производственного процесса и контроля процесса .....	103
5. Описание производственной цепи.....	107
6. Сведения о валидации производственного процесса .....	108
7. Специальные положения.....	109
7.1. Метод стерилизации .....	109
7.2. Повторная обработка остатков продукции.....	113
7.3. Удаление растворителей и газов.....	114
7.4. Очистка первичного упаковочного материала.....	114
7.5. Стерилизация первичного упаковочного материала.....	115
7.6. Производственные зоны .....	115
Приложение 1. Начало срока хранения лекарственных препаратов .....	116
Библиография .....	117

Пояснительная записка к руководству по составлению сведений о производстве лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье .....	121
---	-----

**III. Руководство по составлению сведений о валидации процесса производства лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье (методические рекомендации) .....**

Предисловие .....	135
1. Введение .....	140
2. Область применения.....	142
3. Взаимосвязь между разработкой лекарственных препаратов, производственными процессами, спецификациями на препараты и валидацией .....	143
3.1. Связь между исследованиями по разработке и данными по валидации процесса.....	143
3.2. Связь между способом производства и данными по валидации процесса .....	144
3.3. Связь между валидацией процесса и спецификацией на готовый лекарственный препарат.....	145
4. Представление данных по валидаций .....	148
4.1. Лабораторные серии .....	150
4.2. Опытно-промышленные серии .....	150
4.3. Промышленные серии .....	151
4.4. Требуемые данные .....	152
5. Масштабирование.....	154
6. Управление изменениями.....	155

Приложение 1. Схема валидации процесса .....	157
Приложение 2. Нестандартные процессы .....	159
Библиография .....	164
Пояснительная записка к руководству по составлению сведений о валидации процесса производства лекарственных препаратов для включения в регистрационное досье.....	169

**РУКОВОДСТВО**  
для предприятий фармацевтической промышленности  
(методические рекомендации)

Часть I—III

ООО «Издательство «Спорт и Культура - 2000»  
117292, Москва, ул. Кржижановского, д.1/19.  
Т/ф (495) 125-20-10, 125-29-40.

Директор — Панурин А.В.  
Дизайн, верстка — Емельянова О.Н.  
Корректор — Суховицкая М.С.

Сдано на верстку 29.10.07 г.  
Подписано в печать 12.11.07 г.  
Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная 1.  
Гарнитура «Times». Печ. л. 12.  
Тираж 500 экз.



Изд. № 0734. Заказ № 979  
Отпечатано с готовых диапозитивов  
В ОАО «Московская типография № 6»

Для заметок

---