

МКС 11.120.10

к ТКП 434-2017 (33050) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства нестерильных лекарственных средств

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Стр. 1	<b>Дата введения 2017-04-01</b>	<b>Дата введения 2018-04-01</b>

(ИУ ТНПА № 3-2018)

№ 2023111093610\_338558\_34800\_34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркамп"  
Дата печати: 11.11.2023 09:36:10 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

**Производство лекарственных средств  
ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА  
НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў  
ВАЛІДАЦЫЯ ПРАЦЭСАЎ ВЫТВОРЧАСЦІ  
НЕСТЭРЫЛЬНЫХ ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ**

Издание официальное

---

---

**Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь**

**Минск**

УДК 615.014

МКС 11.120.10

КП 01

**Ключевые слова:** валидация, лекарственное средство, изменения, критический параметр, непрерывная верификация, процесс, производство, продукция

## Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 декабря 2017 г. № 107

3 ВЗАМЕН ТКП 434-2012 (02041)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

## Содержание

Введение.....	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки.....	1
3 Термины и определения.....	1
4 Общие положения.....	2
5 Взаимосвязь между разработкой, валидацией процесса и регистрацией лекарственного средства..	3
6 Виды валидации технологических процессов.....	5
7 Планирование и организация проведения валидации процессов.....	9
8 Основные подходы к валидации процессов производства нестерильных лекарственных средств....	12
Приложение А (рекомендуемое) План (протокол) валидации процесса [5].....	14
Приложение Б (рекомендуемое) Указания по определению стандартных и нестандартных процес- сов [5] .....	16
Приложение В (справочное) Валидация процессов производства твердых дозированных лекарст- венных средств.....	18
Библиография.....	25

## Введение

Любой процесс производства или упаковывания включает в себя ряд факторов, которые могут повлиять на качество лекарственного средства. Эти факторы должны быть определены во время разработки лекарственного средства и учтены при оптимизации процесса его производства, а валидация рассматривается во взаимосвязи с разработкой и производством лекарственного средства. Эта взаимосвязь основана на концепции и принципах, принятых в Руководствах ICH<sup>1)</sup> по фармацевтической разработке (Q8) [1], управлению рисками для качества (Q9) [2] и фармацевтической системе качества (Q10) [3], поскольку все они имеют отношение к разработке и производству лекарственных средств. После завершения стадий разработки и оптимизации процесса его валидация обеспечивает систематизированный подход к методической оценке критических параметров, которые влияют на качество готовой продукции. Разработка, оптимизация и валидация процесса являются важными составными частями жизненного цикла любой продукции.

В настоящем техническом кодексе принимается подход, согласно с которым валидация процесса производства конкретного лекарственного средства не является разовым мероприятием. Подход к валидации на основе жизненного цикла включает разработку продукта и процесса, валидацию коммерческого производственного процесса, поддержание процесса в контролируемом состоянии в ходе рутинного промышленного производства. Таким образом, валидация определяется как начатые на стадии разработки и продолженные на этапе производства сбор и оценка данных, предоставляющие научные доказательства того, что технологические процессы (включая оборудование, здания, помещения, персонал и материалы) способны постоянно и стабильно достигать ожидаемых результатов [4], [5].

---

<sup>1)</sup> 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 человека).

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

### Производство лекарственных средств ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### Вытворчасць лекавых сродкаў ВАЛІДАЦЫЯ ПРАЦЭСАЎ ВЫТВОРЧАСЦІ НЕСТЭРЫЛЬНЫХ ЛЕКАВЫХ СРОДАЎ

Manufacture of medicinal products  
Non-sterile drugs manufacturing processes validation

Дата введения 2017-04-01

#### 1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает общие требования к валидации процессов в фармацевтическом производстве в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Кроме того, в техническом кодексе приводятся специальные рекомендации по выполнению валидации процессов производства твердых дозированных форм нестерильных лекарственных средств.

Общие требования к валидации процессов, устанавливаемые техническим кодексом, могут применяться в производстве стерильной продукции.

#### 2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические кодексы:

ТКП 022-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 438-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Применение статистических методов при валидации

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие технических нормативных правовых актов в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА) по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

#### 3 Термины и определения

В техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 030, а также следующие термины с соответствующими определениями:

**3.1 брекетинг; выбор крайних вариантов (bracketing):** Изложенный в плане (протоколе) валидации процесса научный и основанный на оценке риска подход, обосновывающий возможность при валидации процесса испытывать только серии с крайними значениями некоторых факторов, например с определенной дозировкой, размером серии и (или) размером упаковки.

**3.2 жизненный цикл продукции (product life cycle):** Все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции.

**3.3 критический параметр процесса (critical process parameter; CPP):** Параметр процесса, изменчивость которого влияет на критические показатели качества и который, следовательно, подлежит мониторингу или контролю для обеспечения требуемого качества в результате осуществления процесса.

**3.4 критические показатели качества** (critical quality attribute; CQA): Физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые для обеспечения необходимого качества продукции должны находиться в соответствующих пределах, соответствующем диапазоне или иметь соответствующее распределение.

**3.5 непрерывная верификация процесса** (continuous process verification): Альтернативный подход к валидации процесса, при котором пригодность производственного процесса постоянно контролируется и оценивается.

**3.6 пространство проектных параметров** (design space): Многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество продукции.

Примечания

1 Пространство проектных параметров предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению. Работа в пределах пространства проектных параметров не рассматривается как изменение. Выход за пределы пространства проектных параметров считается изменением и обычно требует утверждения изменений, согласованного с регуляторным органом.

2 В связи с отсутствием в настоящее время устоявшегося значения перевода для «design space», в других документах в области GMP и регистрации лекарственных средств используются также «область проектных параметров», «пространство разработки», «проектное поле».

**3.7 расширенный подход** (enhanced approach): Подход к разработке процесса на основе использования предварительных знаний, результатов исследований и оценки рисков для выявления и понимания характеристик материалов и параметров процесса, влияющих на критические показатели качества продукции.

**3.8 стратегия контроля** (control strategy): Запланированный комплекс элементов контроля, разработанный на основании текущего понимания продукта и процессов, который обеспечивает пригодность процесса и качество продукции.

Примечание – К элементам контроля могут относиться параметры и характеристики, связанные с фармацевтическими субстанциями и лекарственными средствами, материалами и компонентами, условиями функционирования помещений и оборудования, контролем в процессе производства, спецификациями на готовую продукцию, методиками и периодичностью мониторинга и контроля.

**3.9 традиционный подход** (traditional approach): Подход к разработке процесса, при котором устанавливаются заданные значения и рабочие диапазоны параметров процесса для обеспечения воспроизводимости.

## 4 Общие положения

**4.1** Каждый процесс выполняется в условиях наличия внешних и внутренних вариаций (показателей качества применяемых материалов, переменных значений технологических параметров, параметров производственной среды). Эти вариации должны находиться в определенных пределах, в рамках которых валидированный процесс обеспечивает выпуск лекарственных средств, соответствующих требованиям качества. Понимание причин и источников вариации, их влияния на процесс и, следовательно, на показатели качества продукции достигаются на стадии разработки процесса, дополняются при его масштабировании и внедрении в промышленное производство.

**4.2** В настоящем техническом кодексе отражен современный подход к валидации, основанный на концепции жизненного цикла продукции. Подход к валидации на основе жизненного цикла включает разработку продукта и процесса, валидацию коммерческого производственного процесса, поддержание процесса в контролируемом состоянии в ходе рутинного промышленного производства. При таком подходе к валидации знания и опыт, полученные при разработке продукции и процесса, предыдущий опыт производства и практическое применение принципов управления рисками для качества имеют решающее значение.

**4.3** Для определения области применения и степени, с которой процесс(-ы) и изменчивость исходных материалов могут повлиять на качество продукции, следует использовать методы оценки риска. Критические стадии (этапы) и критические параметры процесса должны быть определены, обоснованы с учетом исследований, проведенных на стадии разработки, знаний о процессе, и документированы. Во время валидации процесса его критические параметры должны подвергаться контролю (мониторингу).

**4.4** Валидация не должна рассматриваться как разовое событие. Сбор и оценка данных на всем протяжении жизненного цикла продукции обеспечивает научные доказательства того, что процесс



способен непрерывно выпускать продукцию, соответствующую установленным требованиям качества.

4.5 Валидация должна проводиться в соответствии с требованиями GMP. Полученные данные должны быть собраны по месту производства и доступны для инспекции.

## **5 Взаимосвязь между разработкой, валидацией процесса и регистрацией лекарственного средства**

5.1 В соответствии с концепцией жизненного цикла для лекарственного средства выделяют 4 основных этапа [3]:

- фармацевтическая разработка;
- перенос (трансфер) технологии;
- промышленное производство;
- прекращение производства.

5.2 Фармацевтическая разработка (подробнее см. ТКП 022) представляет собой комплекс исследований, проводимых с целью выбора состава и лекарственной формы, которые удовлетворяют назначению лекарственного средства. Фармацевтическая разработка направлена на установление показателей качества и характеристик технологического процесса (критических параметров), которые могут влиять на воспроизводимость от серии к серии, функциональные характеристики и качество лекарственного средства, и которые, следовательно, необходимо контролировать при производстве промышленных серий.

5.3 Фармацевтическая разработка лекарственного средства и процесса его производства в зависимости от вида разрабатываемого лекарственного средства, опыта, знаний и возможностей производителя может выполняться с использованием традиционного и (или) расширенного (улучшенного) подхода.

При традиционном подходе используются заданные значения и рабочие диапазоны параметров процесса, а стратегия контроля лекарственного средства, как правило, основана на подтверждении воспроизводимости процесса и удовлетворении в ходе испытаний выработанных критериев приемлемости.

При расширенном подходе для выявления и понимания параметров процесса и единичных операций, которые влияют на критические показатели качества, и разработки стратегии контроля процесса, более активно используются управление рисками и научные знания. При расширенном подходе элементы фармацевтической разработки включают:

- 1) определение целевого профиля качества лекарственного средства (качества, безопасности и эффективности), способа применения, выбора соответствующей лекарственной формы, биодоступности, дозировки и сроков годности (стабильности);
- 2) установление критических показателей качества (CQA) лекарственного средства – характеристик, которые влияют на качество продукта, могут быть изучены и проконтролированы;
- 3) определение взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества лекарственного средства, используя оценку рисков;
- 4) определение критических показателей качества активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, выбор вида и количества вспомогательных веществ для придания лекарственному средству желаемого качества;
- 5) выбор соответствующего технологического процесса;
- 6) установление пространства проектных параметров;
- 7) определение стратегии контроля (набор контрольных точек для продукта и процесса).

Традиционный и расширенный подходы не исключают друг друга. Производитель может выбрать различные подходы при разработке лекарственного средства, включая их комбинацию.

5.4 Независимо от принятого производителем подхода к разработке, для оценки ожидаемых изменений в исходных материалах, подтверждения пригодности технологии, оборудования и методов контроля, валидация процесса должна основываться на данных, полученных на самых ранних стадиях разработки лекарственного средства.

5.5 В рамках жизненного цикла процесса некоторые исследования по валидации могут быть выполнены на лабораторных и опытно-промышленных сериях до масштабирования процесса. На основе лабораторных или опытно-промышленных серий обычно разрабатывается (если применимо) пространство проектных параметров для процесса. Размер опытно-промышленной серии должен составлять, по меньшей мере, 10 % от размера серии промышленного масштаба (т.е., коэффициент масштабирования должен быть не более 10).

Для твердых пероральных лекарственных форм размер опытно-промышленной серии должен быть не менее 10 % от максимального размера серии промышленного масштаба или 100 000 единиц в зависимости от того, что является большим. Если предполагаемый размер промышленной серии менее 100 000 единиц, прогностическое значение результатов валидации, полученных на опытно-промышленных сериях может быть ограничено, и использование такого подхода должно быть обосновано.

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

**5.6** Проведение полных валидационных исследований на опытно-промышленных сериях, в целом, считается нецелесообразным, поэтому для каждого лекарственного средства должен быть разработан план (протокол) валидации процесса (см. приложения А) для последующего выполнения валидации на сериях промышленного масштаба. В план (протокол) валидации включают описание производственного процесса, перечень выполняемых испытаний и критерии приемлемости, описание дополнительных элементов контроля в процессе, данные, которые должны быть собраны.

Если в результате разработки процесса предполагается использование непрерывной верификации процесса, то в регистрационном досье должен быть представлен план (протокол) непрерывной верификации процесса, состав которого приведен в приложении А.

Примечание – В регистрационном досье в формате общего технического документа обоснование плана (протокола) валидации, выбранного для процесса, должно быть представлено в подразделе 2.3 модуля 2 «Резюме общего технического документа» [6].

**5.7** Валидация должна охватывать все предназначенные для реализации дозировки и все производственные участки, используемые для производства товарного продукта. Для различных дозировок, размеров серии и размеров упаковки может быть применен подход бреккетинга. Подход бреккетинга предполагает, что валидация каких-либо промежуточных уровней представлена валидацией крайних значений. Брекетинг может быть применен для ряда дозировок, подлежащих валидации, если такие дозировки совпадают или очень близки по составу (например, для таблеток, полученных с различным усилием прессования из аналогичного гранулята или для ряда капсул разных размеров и с различным объемом наполнения тем же самым основным составом). Брекетинг может быть применен к различным размерам контейнеров или разным объемам наполнения одной и той же системы «контейнер-упупорка».

**5.8** Если размеры серий предлагаются в определенных диапазонах, следует привести обоснование того, что изменение размера серии не окажет отрицательного влияния на критические показатели качества готовой продукции. Предполагается, что эти параметры, изложенные в плане (протоколе) валидации процесса, при изменении размера серии будут проверены повторно, если не предоставлены доказательства того, что процесс независим от масштаба, или если не используется непрерывная верификация процесса.

**5.9** Для нестандартных продуктов (например, для биологических (биотехнологических) продуктов) или нестандартного метода производства на момент подачи заявления на регистрацию сведения по валидации процесса должны быть представительны для предлагаемого процесса в промышленном масштабе. Перечень нестандартных продуктов приведен в Приложении Б.

**5.10** После завершения валидации в соответствии с заявленным планом (протоколом) необходимо составить отчет о валидации процесса. Если во время валидации были выявлены существенные отклонения от ожидаемых результатов, необходимо разработать и выполнить корректирующие действия по устранению отклонений. При возникновении необходимости внести изменения в производственные процессы, следует информировать об этом уполномоченный орган по государственной регистрации в установленном порядке. Данные по валидации процесса должны подтверждать пригодность процесса для всех продуктов и на каждом производственном участке.

**5.11** Работа, выполненная на стадиях разработки и оптимизации процессов производства, закладывает основу понимания процесса. Во избежание повторения длительных и дорогостоящих испытаний необходимо должным образом организовать сбор информации и данных о ходе исследований при разработке, оптимизации и масштабировании процесса. Данная информация необходима для обоснования того, что масштабирование процесса может быть достигнуто без потери качества при проведении промышленного процесса. Те части процесса, которые с большой вероятностью являются критическими при его масштабировании, должны быть приведены в соответствующей части регистрационного досье лекарственного средства [5].

## 6 Виды валидации технологических процессов

### 6.1 Допустимые подходы [5]

Независимо от подхода, принятого при разработке лекарственного средства и процесса его производства, валидация процесса может выполняться с использованием традиционного подхода (перспективная или сопутствующая валидация).

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

Допускается также комбинированный подход, заключающийся в применении для различных стадий производства традиционного подхода и непрерывной верификации процесса.

### 6.2 Традиционный подход

Производственные процессы, разработанные с использованием традиционного подхода, должны проходить перспективную валидацию. Применение сопутствующей валидации должно быть обосновано (см. 6.2.2). Ретроспективная валидация процессов не является приемлемой.

#### 6.2.1 Перспективная валидация

**6.2.1.1** Перспективная валидация процесса, как правило, выполняется по завершении фармацевтической разработки и (или) разработки процесса, после масштабирования производственного процесса и до начала реализации готовой продукции. Традиционный подход предусматривает производство некоторого количества серий готовой продукции в условиях рутинного производства для подтверждения воспроизводимости процесса. Для определения надежности процесса в эксперименты могут быть включены сомнительные элементы, обычно относящиеся к «наихудшему случаю». Использование при валидации исходных материалов с характеристиками, близкими к предельно допустимым, может служить одним из показателей постоянной способности процесса к производству готовой продукции согласно требуемой спецификации.

**6.2.1.2** Каждый производитель должен самостоятельно определить и обосновать количество серий, необходимое для подтверждения способности процесса обеспечить стабильное изготовление качественного лекарственного средства. Количество изготовленных серий и отобранных проб определяется на основании принципов управления рисками для качества. Количество серий должно быть обосновано, исходя из изменчивости процесса, сложности процесса (продукта), знаний о процессе, полученных в ходе разработки, подтверждающих данных, полученных в промышленном масштабе при переносе (трансфере) технологий и общего опыта производителя. Оно должно обеспечивать выявление нормального диапазона отклонений и тенденций, а также получение достаточного количества данных для оценки.

**6.2.1.3** В большинстве случаев для валидации используются три последовательно изготовленные серии, если не обосновано иное количество серий. Помимо валидации первых трех серий может потребоваться проведение непрерывной верификации следующих серий.

При наличии надлежащего обоснования может использоваться иное количество серий в зависимости от применения стандартных методов производства и наличия опыта работы с аналогичными процессами или лекарственными средствами на предприятии. Может оказаться достаточным данных по одной или двум сериям промышленного масштаба, при наличии данных по опытно-промышленным сериям и соответствующего обоснования.

**6.2.1.4** Предпочтительно, чтобы размер серии при валидации был таким же, как и в предполагаемом производстве. Это может быть не всегда практично из-за недостатка исходных материалов. В таких случаях влияние уменьшения размера серии продукции следует учесть при составлении плана (протокола) валидации. В начале полномасштабного производства необходимо продемонстрировать обоснованность всех допущений.

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

**6.2.1.6** После завершения валидации должны быть сделаны рекомендации в отношении объема мониторинга и внутрипроизводственного контроля во время обычного промышленного производства. Эти рекомендации должны быть включены в технологические инструкции и инструкции по упаковке или в соответствующие документированные процедуры (СОП). Если какой либо параметр выходит за допустимые пределы, должно быть указано, какие предельные значения параметров следует установить, какие действия и с какой периодичностью следует предпринимать.

**6.2.1.7** Если серии, при производстве которых выполняется перспективная валидация, предназначены для продажи или поставки, то условия, при которых они произведены, должны полностью соответствовать требованиям GMP и лицензии на производство. Решение о реализации таких серий должно быть принято заранее, отражено в основном плане валидации и утверждено уполномоченными на это лицами.

### **6.2.2 Сопутствующая валидация**

**6.2.2.1** В исключительных случаях, когда польза от применения лекарственного средства значительно превышает сопутствующий риск для пациента, может быть начато серийное производство и проводиться сопутствующая валидация. Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано документально в основном плане валидации и утверждено уполномоченными на это лицами.

**6.2.2.2** Необходимым условием для применения подхода сопутствующей валидации является наличие достаточного количества данных, подтверждающих однородность и соответствие критериям приемлемости каждой конкретной серии лекарственного средства. Серии не могут быть разрешены для реализации до завершения валидации и получения положительных результатов.

### **6.3 Непрерывная верификация процесса**

**6.3.1** Если разработка процесса выполнена с использованием расширенного подхода или если на основании ретроспективных данных и производственного опыта получен значительный объем знаний и глубокое понимание лекарственного средства и процесса его производства, допускается возможность использования непрерывной верификации процесса.

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

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

- а) наличие предварительных знаний по разработке и производству для аналогичной продукции и (или) процессов;
- б) степень понимания процесса, полученная в ходе исследований при его разработке и в результате опыта промышленного производства;
- в) сложность лекарственного средства и (или) производственного процесса;
- г) уровень автоматизации процессов и используемых аналитических технологий;
- д) сведения (при необходимости), основанные на жизненном цикле лекарственного средства, устойчивости процесса и опыте промышленного производства для существующих лекарственных средств.

**6.3.4** Непрерывная верификация процесса может быть введена на любом этапе жизненного цикла лекарственного средства. Подход непрерывной верификации может быть использован:

- при первоначальном промышленном производстве;
- для проверки валидированных процессов как часть процедуры управления изменениями;
- в поддержку процесса постоянного улучшения.

Непрерывная верификация процесса считается наиболее подходящим методом валидации непрерывных процессов.

**6.3.5** Применение подхода непрерывной верификации процесса для производителя означает проведение обширного мониторинга процесса методами «в линии», «у линии» или «вне линии» и контроль качества продукции и пригодности процесса для каждой серии. Должны быть собраны соответствующие данные по показателям качества исходных материалов или компонентов, промежуточных продуктов и готовой продукции. Также данные должны включать верификацию и оценку критических показателей качества и критических параметров процесса (CPP), в том числе выявление и оценку тенденций.

**6.3.6** Для практической реализации непрерывной верификации процесса могут быть использованы процессно-аналитические технологии (PAT) с такими инструментами как спектроскопия в ближней инфракрасной области спектра (например, для определения однородности при смешивании, площади поверхности гранул, однородности содержания для выборок большого размера), а также многофакторный статистический контроль процессов (SPC) (см. ТКП 438).

**6.3.7** Обоснование пригодности и целесообразности подхода непрерывной верификации процесса для валидации должно быть подтверждено данными, по крайней мере, лабораторных или опытно-промышленных серий. Производитель должен определить и обосновать выбор критических стадий процесса и представить обоснование количества серий, которые будут использованы для валидации в зависимости от сложности и ожидаемой изменчивости процесса и имеющегося опыта производственного участка.

Валидационные исследования должны быть завершены до начала реализации продукции

**6.3.8** Если производитель лекарственных средств предполагает использование непрерывной верификации процесса, то этот подход должен быть изложен в основном плане валидации или в отдельном документе (плане или программе). Описание системы непрерывной верификации процесса должно включать, как минимум, следующее:

– подлежащие контролю параметры процесса и показатели материалов и как они контролируются;

- критерии приемлемости;
- применяемые аналитические методики;
- методы сбора, обработки и анализа данных;
- правила работы с полученными отклонениями;
- роли и ответственность персонала.

**6.3.9** Анализ получаемых данных непрерывной верификации процесса может выполняться:

- в режиме реального времени для каждой серии (оценка досье на серию);
- после выпуска определенного количества серий;
- с установленной периодичностью (раз в квартал или реже).

Фактические данные, получаемые в ходе непрерывной верификации процесса промышленного масштаба, должны быть доступны при проведении инспекции производственного участка.

#### **6.3.10 Верификация пространства проектных параметров**

**6.3.10.1** Пространство проектных параметров процесса обычно разрабатывается на основе лабораторных или опытно-промышленных серий. При масштабировании процесс, как правило, проводят и валидируют в определенной части пространства проектных параметров, которая определена как целевой интервал или нормальный рабочий диапазон.

**6.3.10.2** В течение жизненного цикла лекарственного средства изменение параметров и характеристик процесса в пределах пространства проектных параметров (т.е. в пределах рабочих диапазонов процесса и показателей качества материалов) может привести к появлению более высоких или не выявленных при разработке рисков. По этой причине, а также в зависимости от того, как изначально было определено пространство проектных параметров и валидирован процесс, может потребоваться подтверждение его пригодности – «верификация пространства проектных параметров». Для верификации пространства проектных параметров должны быть предоставлены доказательства того, что все показатели качества продукции соответствуют установленным критериям,

**6.3.10.3** Применение непрерывной верификации процесса может способствовать подтверждению пригодности пространства проектных параметров в течение жизненного цикла продукции. В этом случае верификация пространства проектных параметров должна рассматриваться как часть системы непрерывной верификации процесса.

**6.3.10.4** В зависимости от изменчивости параметров и характеристик процесса и их перемещения по пространству проектных параметров (т.е., колебаний в пределах оптимальных рабочих параметров (валидированных диапазонов) или в новой части пространства проектных параметров с появлением более высокого или неизвестного риска) план (протокол) верификации может включать показатели качества (QA) и параметры процессов (PP's), не включенные в систему рутинного контроля процесса (например, мониторинг или испытания тех QA и PP's, которые, как ожидается, будут зависеть от масштаба производства и, если применимо, от оборудования). Нет необходимости верифицировать все пространство проектных параметров или определять пределы допустимости.

### **6.4 Комбинированный подход**

**6.4.1** Производителям рекомендуется внедрять новый подход к разработке и валидации процессов, чтобы гарантировать их пригодность в течение жизненного цикла продукции. Поскольку полное внедрение такого подхода может занять некоторое время, в промежуточный период для хорошо известных и полностью изученных лекарственных средств и процессов, а также при наличии

опыта производства лекарственных средств и данных за длительный период времени может использоваться комбинация традиционного подхода и подхода непрерывной верификации.

**6.4.2** Комбинированный подход может применяться при осуществлении любых валидационных мероприятий, проводимых после внесения изменений или в рамках продолжающейся верификации процесса, даже если предварительная валидация лекарственного средства была проведена с использованием традиционного подхода.

**6.4.3** В регистрационном досье должно быть четко определено, какой подход к валидации используется на различных стадиях производственного процесса. Количество серий и размер серий, требуемых для валидации, будут зависеть от степени использования непрерывной верификации процесса.

## **6.5 Продолжающаяся верификация процесса на протяжении жизненного цикла**

**6.5.1** Производителю необходимо гарантировать, что процесс производства лекарственного средства постоянно находится в контролируемом состоянии после успешно проведенной валидации. Производитель должен организовать мониторинг качества лекарственного средства для обеспечения управляемости и оценки всех связанных с процессом тенденций на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства.

**6.5.2** Валидационный статус процесса может подвергаться риску изменения по следующим причинам:

- накопление незначительных изменений, оказывающих суммарный негативный эффект;
- использование в работе неясных/противоречивых инструкций и, как следствие, их неправильное (или неточное) выполнение;
- несоответствующее обучение персонала;
- изменение общих условий (например, законодательства, руководств по GMP).

По этой причине процессы должны периодически оцениваться через определенные интервалы времени, чтобы гарантировать, что они остаются в валидированном состоянии.

**6.5.3** Если в производственные операции не было внесено никаких существенных изменений, проверка, свидетельствующая о том, что процесс по-прежнему соответствует установленным требованиям, может служить заменой ревалидации. Такая проверка процесса (верификация) может быть выполнена на основе мониторинга качества лекарственного средства и оценки всех связанных с процессом тенденций. При этом следует учитывать постепенные изменения, происходящие в течение длительного времени, и оценить необходимость принятия дополнительных мер (например, проведения более интенсивного отбора проб).

**6.5.4** Подходы производителя по поддержанию валидационного статуса процесса (путем продолжающейся верификации или периодической ревалидации) должны быть изложены в основном плане валидации.

**6.5.5** Продолжающаяся верификация процесса должна осуществляться согласно утвержденному плану (программе). В нем следует изложить, как данные должны быть собраны и проанализированы: вид данных, форма представления, сроки, периодичность, критерии приемлемости, методики оценки риска, ответственный персонал и др. Рекомендуется использование статистических инструментов для подтверждения выводов о вариабельности и возможностях процесса, а также для обеспечения его управляемости. После проведения оценки собранных данных должен быть подготовлен отчет, описывающий полученные результаты и сделанные заключения о пригодности процесса.

**6.5.6** Если по результатам проверки подтверждается высокая степень вариабельности процесса, выявляются непредвиденные и неоцененные риски, негативные тенденции, то для обеспечения гарантий того, что процесс является управляемым может потребоваться принятие дополнительных контрольных мероприятий или даже проведение полномасштабной ревалидации.

**6.5.7** Следует проводить периодическую оценку объема и регулярности продолжающейся верификации процесса, а также вносить, в случае необходимости, соответствующие изменения с учетом уровня понимания процесса и его функционирования в любой момент времени на протяжении жизненного цикла лекарственного средства.

## **6.6 Контроль изменений**

**6.6.1** Контроль изменений, осуществляемый в рамках фармацевтической системы качества, является ключевым элементом системы управления знаниями о лекарственном средстве и процессе производства.

**6.6.2** Следует иметь в наличии письменные процедуры, описывающие действия, которые должны быть предприняты в случае необходимости внесения на протяжении жизненного цикла



лекарственного средства запланированных изменений, касающихся исходных материалов, компонентов лекарственного средства, оборудования, помещений, метода производства или проведения испытаний, размера серии, пространства проектных параметров (если применимо) либо другого элемента, способного влиять на качество продукции или воспроизводимость процесса.

**6.6.3** При использовании пространства проектных параметров необходимо провести оценку изменений, внесенных в утвержденное пространство проектных параметров, в сравнении с тем, которое представлено в регистрационном досье, а также оценить необходимость внесения изменений в регистрационное досье.

**6.6.4** Для определения потенциального воздействия изменений на качество лекарственного средства, документацию, валидацию, регуляторный статус, калибровку, техническое обслуживание и любые другие системы должно использоваться управление рисками для качества. Применение на систематической основе хорошо отлаженных процедур выявления, оценки и управления рисками позволит избежать появления непредвиденных последствий и спланировать необходимую верификацию процесса или повторную валидацию.

**6.6.5** Любые изменения должны быть утверждены ответственными лицами или персоналом, наделенным данными функциями, в соответствии с процедурами фармацевтической системы качества. Система контроля изменений должна гарантировать, что все объявленные или затребованные изменения будут надлежащим образом исследованы, оценены, документированы и утверждены.

**6.6.6** Должны быть получены данные, подтверждающие демонстрацию последствий изменения перед его утверждением. Продукция, произведенная в результате измененных процессов, не должна быть разрешена на выпуск без полной осведомленности об этом изменении и его рассмотрении ответственным персоналом, включая (при необходимости) Уполномоченное лицо.

**6.6.7** После внедрения изменения, если необходимо, проводят оценку эффективности изменения.

**6.6.8** К наиболее критичным изменениям относятся:

- изменения показателей качества исходных материалов, влияющие на критические показатели качества продукции и (или) критические параметры процесса;
  - смена квалифицированного поставщика исходных материалов;
  - изменения материалов первичной упаковки (например, использование полимерных материалов вместо стекла может потребовать внесения изменений в процесс упаковывания, использования другого оборудования, проведения изучения стабильности и т.д.);
  - изменения в утвержденном технологическом процессе (например, времени смешивания, температуры сушки);
  - изменения регламентирующих требований к качеству продукции;
  - значительные изменения объема серии (например, более чем в 10 раз);
  - изменения в связанных с процессом производственных помещениях и инженерных системах;
  - изменения в оборудовании (например, добавление автоматических систем обнаружения).
- Замена оборудования на такое же, как правило, не требует ревалидации;
- перенос процессов на другой участок;
  - непредвиденные изменения (например, обнаруженные во время самоинспекции);
  - негативные тенденции, выявленные при текущей верификации процесса (регулярное получение результатов, выходящих за пределы спецификаций, на контрольных картах, анализе тенденций процесса);
  - иные непредвиденные изменения.

## 7 Планирование и организация проведения валидации процессов

### 7.1 Общие положения

**7.1.1** Вся деятельность по валидации необходимо планировать с учетом жизненного цикла лекарственного средства и процесса производства, включая связанные с процессом объекты, системы, оборудование и пр. Для надлежащего планирования работы по валидации вся информация о процессе, включая информацию, полученную в ходе исследований по разработке, должна быть, быть доступна для персонала, отвечающего за валидацию.

**7.1.2** В основе решений об объеме и уровне работ по валидации, принимаемых в рамках системы управления рисками для качества, должен находиться надлежащим образом обоснованный и документально подтвержденный результат оценки рисков. По мере расширения знаний и

понимания процесса, при каких-либо изменениях в течение разработки или во время промышленного производства, при необходимости оценку рисков следует повторить.

**7.1.3** Перед началом производства валидационных серий необходимо провести квалификацию поставщиков критических исходных материалов. При отсутствии такой квалификации должно быть представлено и документально зафиксировано соответствующее решение, основанное на принципах управления рисками для качества. К другим предварительным для валидации процессу условиям относится следующее:

- должны быть определены критические показатели качества лекарственного средства, критические параметры процесса, критерии приемлемости;
- задействованные в процессе технические средства, объекты, системы, оборудование, инженерные системы должны пройти квалификацию;
- аналитические методики, применяемые при контроле качества, должны быть валидированы для их предполагаемого использования.

## 7.2 Персонал

**7.2.1** Все работы по валидации и квалификации должны проводиться надлежащим образом подготовленным персоналом и в соответствии с утвержденными процедурами. В соответствии с требованиями GMP, ответственность за обеспечение проведения валидации обычно несут руководители производства и отдела контроля качества и это должно быть отражено в должностных инструкциях.

**7.2.2** На каждом фармацевтическом предприятии рекомендуется назначить сотрудника, ответственного за проведение валидации, который формирует в соответствии с установленным на предприятии порядком рабочую группу по проведению валидации, руководителем которой он является.

**7.2.3** Рабочая группа по проведению валидации может включать персонал следующих подразделений, если таковые имеются:

- проектно-конструкторского отдела;
- научно-исследовательского отдела;
- производственно-технического отдела;
- инженерной службы;
- отдела обеспечения качества;
- отдела контроля качества;
- службы главного метролога;
- группы валидации.

**7.2.4** В зависимости от объема и сложности планируемых работ валидация может осуществляться с участием различных групп специалистов:

- специальная группа, в которую входят сотрудники предприятия, основной задачей которых является проведение валидации.

Примечание – Преимуществом такой организации работы является то, что сотрудники занимаются только валидацией и несут за это ответственность;

- оперативная группа, в которую входят без отрыва от основной работы сотрудники различных подразделений предприятия.

Примечание – Преимуществом оперативной группы являются: использование при проведении валидации опыта, накопленного членами рабочей группы на основной работе; оперативное изменение состава группы в зависимости от поставленных задач; периодическое изменение состава группы для того, чтобы дать возможность различным людям приобрести опыт работы по проведению валидации и использовать возникающие у них идеи. Недостатком такого структурного подхода является то, что члены оперативной группы будут нести двойную ответственность внутри предприятия;

- консультанты (эксперты) – отдельные лица или группа лиц, которых предприятие нанимает на контрактной основе.

Примечание – Предполагается, что консультанты могут быстро изучить технологический процесс, представить программу и планы (протоколы) проведения валидации, использовать и реализовывать свой опыт для решения непредвиденно возникших проблем. Выполнение любых работ по валидации и квалификации, передаваемых стороннему лицу или организации, должно выполняться на основании письменного договора, регулирующего взаимные обязательства сторон. Производитель лекарственных средств должен согласовать с исполнителем техническое задание на выполнение работ и оценить степень их соответствия требованиям GMP и регуляторных органов.



**7.2.5** Состав и численность группы по проведению валидации зависит от особенностей производства и количества наименований выпускаемых на предприятии лекарственных средств. Задачами группы по проведению валидации является анализ данных разработки, анализ технологического процесса и системы его контроля, определение (уточнение) критических операций и др.

### 7.3 Документация

**7.3.1** Программа предприятия по квалификации оборудования, инженерных систем и производственных помещений, валидации методик испытаний и технологических процессов, валидации очистки и т.д. должна быть четко определена и изложена в основном плане валидации (валидационном мастер-плане).

**7.3.2** Основной план валидации должен содержать описание работы по валидации в целом, ее планирования, содержания и организационной структуры. Центральными в основном плане валидации являются перечень объектов, подлежащих валидации, и график выполнения валидации. Основной план валидации должен быть утвержден руководителем предприятия.

**7.3.3** Основной план валидации фармацевтического предприятия должен быть обобщающим документом, который содержит краткое и точное описание таких элементов, как

- 1) политика и цели в отношении валидации;
- 2) организационная структура работ по валидации, включая функции, взаимосвязи и ответственность;
- 3) сводная характеристика объектов, систем, оборудования, процессов и их текущего валидационного статуса;
- 4) контроль изменений и управление отклонениями при квалификации и валидации;
- 5) указания по разработке критериев приемлемости;
- 6) ссылки на существующую документацию;
- 7) стратегия квалификации и валидации, включая проведение периодической ревалидации и ревалидации или применение подхода продолжающейся верификации процесса, если применимо.

**7.3.4** Во время валидации необходимо всесторонне документировать серии продукции, производимые в исследуемом технологическом процессе. Документы, необходимые для выполнения и оформления результатов валидации процессов, помимо основного плана валидации, включают в себя также процедуры (СОП, методики) по валидации, планы (протоколы) и отчеты. Составленные планы (протоколы) и отчеты следует рассмотреть и утвердить до того, как продукция будет выпущена для продажи или поставки.

**7.3.5** Примерный состав плана (протокола) валидации технологического процесса приведен в приложении А.

**7.3.6** Отчет о валидации процесса должен содержать:

- обобщение результатов, полученных при испытаниях/измерениях в процессе производства и при испытаниях готовой продукции, включая данные неудавшихся испытаний. Если не приведены исходные данные, то следует привести ссылку на используемые источники и указать, где эти данные могут быть найдены;
- любая работа, выполненная дополнительно к указанной в плане (протоколе), или любые отклонения от плана, которые должны быть официально зарегистрированы вместе с объяснением;
- обзор и сравнение результатов с теми, которые ожидалось;
- официальное одобрение/отклонение работы, выполненной группой по валидации после завершения любого корректирующего действия или повторной работы;
- заключение о валидационном статусе процесса.

**7.3.7** Планы (протоколы) и отчеты о валидации технологического процесса должны быть самодостаточными документами. Вся справочная и ссылочная информация должна даваться либо в тексте плана/отчета со ссылкой на нормативный документ/СОП/спецификации/инструкции/протоколы, либо в приложениях к плану/отчету, включая при необходимости копии выдержек из других документов. В отчетах по валидации процессов обязательно следует давать ссылки на документы (отчеты) по квалификации оборудования, инженерных систем, помещений, которая была выполнена ранее. Документация по валидации должна храниться в архиве отдела обеспечения качества и представляться по требованию уполномоченных органов.

## 8 Основные подходы при валидации процессов производства нестерильных лекарственных средств

8.1 Валидация процесса производства нестерильной продукции должна выполняться отдельно для каждого лекарственного средства и для каждого производственного участка. В отдельных случаях допускается проведение валидации для группы лекарственных средств, однородных по существенным для валидационного исследования признакам (см. 5.7).

8.2 Валидация процесса должна выполняться в условиях, наиболее приближенных к реальным. Необходимо учитывать следующие факторы:

- использовать исходные материалы от различных поставщиков/производителей, в особенности с различными процедурами синтеза и очистки, профилем примесей активных фармацевтических ингредиентов, физическими параметрами (размерами и формой частиц);
- валидационные серии должны производиться разным персоналом (если воздействие ручных операций является критическим);
- использовать обычное производственное оборудование (разное оборудование/линии также должны сравниваться, где это существенно и критично);
- производить валидационные серии различного промышленного размера (при условии, что размер серии является критическим параметром);
- сезонные и климатические влияния (если, например, температура и влажность могут воздействовать на продукцию и процесс).

8.3 Следует иметь в наличии спецификации на продукцию на всех стадиях производства. Эти спецификации могут содержать требования более строгие по сравнению с требованиями, включенными в регистрационное досье на лекарственное средство. Критерии приемлемости при выполнении валидации по таким показателям, как количество отбираемых образцов, частота отбора, номенклатура проверяемых параметров, должны быть более жесткие, чем при контроле качества промышленных серий.

Примечание – Например, при выполнении валидации процесса прессования таблеток помимо зарегистрированных в спецификации характеристик (средняя масса, отклонение от средней массы, количественное определение фармацевтической субстанции, растворение, истираемость) контролируют также твердость таблетки, ее геометрические размеры, которые впоследствии будут проверяться только при настройке пресса и запуске серии на таблетирование.

8.4 Основные методы проведения валидации производства нестерильных лекарственных средств, применимые к традиционной (перспективной и сопутствующей) валидации, включают:

- проведение обширных испытаний продукции;
- контроль параметров процесса;
- проведение провокационных испытаний (наихудший случай), как правило,

8.5 Испытания готовой продукции в большем объеме, чем это требуется при обычном контроле качества, является одним из самых практичных видов валидации процесса для нестерильных лекарственных средств. С помощью процесса, который валидируется, используя специфицированное сырье и материалы, необходимо произвести ряд серий готовой продукции (как правило, не менее трех). Желательно, чтобы размер серий был таким же, как и для обычного производства. Должны быть исследованы критические показатели качества для данной продукции и критические параметры процесса.

Примечание – Например, отбирается несколько сотен таблеток одной серии с использованием метода однородных выборок. Каждая таблетка взвешивается, а полученные результаты затем статистически обрабатываются, чтобы подтвердить соответствие массы таблеток нормируемому значению и определить стандартное отклонение от массы. Кроме того, определяют величину отклонения массы каждой таблетки от среднего значения массы, оценивают, находятся ли полученные значения в установленных границах доверительных интервалов. Таким образом определяют однородность в пределах одной серии и между разными сериями. Если выпадающие значения находятся внутри доверительных интервалов, это дает уверенность в том, что любая выборка будет удовлетворять установленным требованиям.

8.6 Подобным образом, отбор большего количества проб и более обширные испытания могут выполняться по отношению к любым показателям качества готовой продукции. Дополнительно таким же образом могут быть валидированы и промежуточные стадии производственного процесса.

Примечание – Например, множество образцов может быть проанализировано по отдельности, чтобы валидировать стадии смешивания или гранулирования при производстве таблеток с низкой дозировкой активного действующего вещества, используя испытание на однородность дозирования.

**8.7** Продукцию (промежуточную или готовую) следует также испытывать по дополнительным характеристикам. Например, таблетки/капсулы могут быть испытаны на профиль растворимости.

**8.8** Следующим аспектом валидации является проверка пределов или лимитов критических параметров процесса (путем выполнения процесса в условиях «наихудшего случая») для оценки его устойчивости и надежности. На практике не всегда удается отслеживать влияние всех параметров на процесс, тогда как данные, полученные при провокационных испытаниях, позволяют установить пределы, превышение которых в ходе реального производства указывает на возможность появления ошибки процесса

При проведении этого вида испытаний учитываются наибольшие изменения в процессе и продукции по сравнению с идеальным случаем. Воздухообмен при этом должен быть минимальным (если возможно), количество работающего персонала – максимальным, режим работы оборудования – максимально допустимым. Возможно также использование исходных или упаковочных материалов, показатели качества которых находятся на границах предельно допустимых значений.

**8.9** Дополнительную информацию для оценки определенного производственного процесса дает контроль его физических параметров в обычных производственных циклах. Контроль параметров процесса широко применяется при проведении валидации процессов производства нестерильных лекарственных средств.

Примечание – Например, дополнительные датчики для определения усилия прессования, установленные в таблеточном прессе, полезны для сбора данных о наполнении матрицы и, следовательно, об однородности массы таблеток.

**8.10** Примерный перечень критических параметров, исследуемых во время валидации производства таблетированных лекарственных форм, приводится в приложении В.

**8.11** Каждое валидационное испытание/измерение следует запланировать и полностью документировать в соответствующем протоколе валидации, который должен быть утвержден.

**8.12** В процессе текущего промышленного производства необходимы гарантии того, что процесс производства лекарственного средства после его успешно проведенной валидации продолжает оставаться в контролируемом состоянии, т.е. необходимо выполнять периодическую ревалидацию процессов. Периодичность и способы выполнения ревалидации должны быть указаны в основном плане валидации (см. также 6.5).

**8.13** Для проведения ревалидации процесса используют два основных подхода:

- экспериментальный (см. 8.4);
- анализ полученных ранее данных (при отсутствии рекламаций после проведения последней валидации).

**8.14** Ревалидация хорошо изученных и отлаженных процессов производства нестерильных лекарственных средств может выполняться на основе анализа данных серий, произведенных за установленный период, включая анализ данных по связанному с процессом оборудованию, системам, помещениям и пр. Должны быть исследованы те же критические показатели качества продукции и критические параметры процесса, что и при первичной валидации, включая критерии приемлемости. Во время проведения такого анализа должна оцениваться любая тенденция в собранных данных. Полученные при контроле качества готовой продукции результаты по выбранному параметру для всех серий объединяются вместе, а результаты по каждой отдельной серии статистически обрабатывают как подгруппы. Имеющиеся данные по критическим показателям выпущенной продукции и критическим параметрам процесса в виде диаграмм или графиков дают возможность оценить надежность и воспроизводимость технологического процесса. Положительные результаты такого анализа указывают, что процесс протекает устойчиво и может быть ревалидирован по плану.

Если в период времени, установленный для ревалидации, имеются серии, отбракованные в процессе обычного контроля качества, причины брака должны исследованы и выполнена оценка риска для определения возможности проведения ревалидации путем обзора данных.

**8.15** Проведение ревалидации после изменений требует выполнения тех же испытаний и видов деятельности, которые осуществлялись во время проведения начальной валидации, включая те процессы и оборудование, которые затронуты изменениями.

## Приложение А (рекомендуемое)

### План (протокол) валидации процесса [5]

#### А.1 Традиционная валидация процесса

**А.1.1** Если предполагается традиционная валидация процесса при недостаточности данных, полученных на сериях промышленного масштаба, то в регистрационном досье должен быть представлен план (протокол) валидации процесса. В плане (протоколе) валидации процесса следует изложить объем и порядок выполнения валидационных исследований, которые будут проводиться на сериях промышленного масштаба. Количество серий для валидации обосновывают с учетом изменчивости процесса, сложности процесса и лекарственного средства и опыта производителя, но, как правило, должно быть исследовано не менее 3 последовательных серий. Информация по этим исследованиям должна быть доступна для пострегистрационной инспекции регуляторным органом.

**А.1.2** План (протокол) валидации процесса должен включать, по крайней мере, следующее:

- а) краткое описание процесса с указанием критических стадий производства или критических параметров процесса, подлежащих контролю во время валидации;
- б) спецификацию для выпуска готовой продукции (ссылки на соответствующий раздел регистрационного досье лекарственного средства, где она располагается);
- в) подробные сведения об аналитических методиках, применяемых для испытаний (ссылки на методики в регистрационном досье);
- г) контроль в процессе производства и критерии приемлемости для него;
- д) предлагаемые дополнительные испытания (с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик, при необходимости);
- е) план отбора проб (где, когда и как будут отбираться пробы);
- ж) методы учета и оценки результатов;
- з) предлагаемый график выполнения валидационных исследований.

**А.1.3** Результаты выполнения валидации должны быть документированы, подписаны соответствующим уполномоченным лицом и доступны для проверки. Отчет по результатам выполнения валидации должен содержать следующую информацию:

- а) данные испытания серий;
- б) сертификаты анализа;
- в) протоколы производства серий;
- г) сведения о полученных неожиданных результатах, отклонениях или внесенных изменениях с соответствующими обоснованиями;
- д) выводы.

**А.1.4** При получении значительных отклонений от ожидаемых результатов заявитель должен незамедлительно информировать об этом регуляторные органы. Кроме того, должны быть предложены корректирующие действия, и любые предлагаемые изменения в производственном процессе должны получить предварительное одобрение путем внесения изменения в регистрационное досье.

#### А.2 Непрерывная верификация процесса

**А.2.1** Если предполагается использование непрерывной верификации процесса, то в регистрационном досье должен быть представлен план (протокол) непрерывной верификации процесса, включающий описание мониторинга промышленных серий. Предоставленная информация должна быть доступна для пострегистрационной проверки регуляторным органом.

**А.2.2** План (протокол) непрерывной верификации процесса должен содержать, при необходимости, следующую информацию:

- а) подробное описание использования мониторинга для контроля параметров процесса методами «в линии» («у линии», «вне линии»), включая, в том числе, периодичность мониторинга, количество и размеры проверяемых образцов;
- б) сведения об аналитических методиках (ссылки на регистрационное досье);
- в) критерии приемлемости;

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

д) если разрабатывалось пространство проектных параметров – обоснование того, каким образом предлагаемый мониторинг будет способствовать верификации пространства проектных параметров.

## Приложение Б (рекомендуемое)

### Указания по определению стандартных и нестандартных процессов [5]

#### Б.1 Общие положения

**Б.1.1** Отнесение процесса к стандартным или нестандартным выполняют на основе оценки природы фармацевтической субстанции, природы готовой продукции, собственно процесса производства и производственного опыта производителя. Все биологические продукты независимо от вышесказанного рассматриваются как нестандартные.

**Б.1.2** Ниже приведены примеры продукции или процессов, которые могут рассматриваться в качестве нестандартных и для которых в регистрационном досье должны быть приведены данные по валидации серий промышленного масштаба, при отсутствии другого обоснования:

- 1) производство особых (специфических) лекарственных форм;
- 2) включение в обычный процесс некоторых новых технологий;
- 3) (высоко) специализированные процессы с использованием новых технологий или процессы, о которых известно или предполагается, что они сложные, и, следовательно, требующие особой осторожности;
- 4) нестандартные методы стерилизации.

**Б.1.3** Процессы производства лекарственных средств, включающие технологические операции, ранее не одобренные регуляторным органом, как правило, рассматриваются как нестандартные.

#### Б.2 Особые (специфические) лекарственные формы

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

- а) лекарственные средства для дозированного введения в легкие, например, аэрозольные дозирующие ингаляторы и сухие порошковые ингаляторы;
- б) стерильные суспензии, эмульсии или другие диспергированные жидкости;
- в) лекарственные средства с модифицированным высвобождением;
- г) однократные лекарственные средства с низким содержанием действующего вещества ( $\leq 2$  % от состава);
- д) другие особые (специфические) лекарственные формы, например, парентеральные депо на основе биоразлагаемых полимеров, липосом, мицелл, наночастиц.

#### Б.3 Обычные фармацевтические процессы, включающие новые технологии

Надлежащим образом разработанные и утвержденные обычные процессы, могут, например, включать такие стадии, как таблетирование с использованием влажной грануляции. Введение в такой обычный процесс новой технологической операции, например, новой технологии сушки, обычно не используемой в фармацевтической промышленности, может привести к необходимости проведения всесторонней валидации на основе данных, полученных при разработке процесса и продукта.

#### Б.4 Специализированные процессы или процессы, известные как комплексные

К специализированным или комплексным процессам относят следующие:

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

#### Б.5 Нестандартные способы стерилизации

К нестандартным способам стерилизации относят следующие:

- а) конечная стерилизация влажным теплом с использованием нефармакопейных режимов стерилизации;
- б) конечная стерилизация ионизирующим излучением при величине поглощенной дозы менее 25 кГр.

## Приложение В (справочное)

### Валидация процессов производства твердых дозированных лекарственных средств

#### В.1 Исходные материалы для производства твердых дозированных лекарственных средств [7]

**В.1.1** При выполнении валидации процессов производства твердых дозированных лекарственных средств необходимо учитывать физико-химические свойства исходных материалов, как активных фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ.

**В.1.2** Одной из главных причин изменения характеристик готовых твердых дозированных форм или отклонения от спецификаций является вариабельность показателей исходных материалов (практически в равной степени – активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ). Фармацевтические субстанции являются наиболее неконтролируемым компонентом при валидации процессов производства нестерильных лекарственных средств, так как их физические свойства, например, форма и размер частиц, площадь их поверхности, обычно не учитываются на ранних стадиях жизненного цикла продукции (при традиционной разработке процессов). Очень часто происходят изменения в процессе производства (синтеза и очистки) новых фармацевтических субстанций, что приводит к значительной вариабельности характеристик различных партий сырья.

**В.1.3** Предварительный подбор рецептуры, выполняемый на ранних стадиях разработки лекарственного средства, при традиционной разработке не рассматривается как часть валидации, однако является одной из наиболее критических стадий жизненного цикла продукции. Химические свойства, такие как содержание и профиль примесей могут оказывать воздействие на стабильность продукции. Физические свойства, например, форма частиц, растворимость, отношение размера частиц к площади их поверхности (удельная поверхность) являются очень важными при оценке доступности лекарственных средств. Размер и форма частиц, плотность могут влиять на текучесть нерасфасованного материала и однородность смеси. Гигроскопическая природа лекарственного средства является важной как для обращения с материалом, так и для воспроизводимости производственного процесса. Например, промежуточная продукция, содержащая плохо растворимую в воде субстанцию, обычно подвергается измельчению (микронизации) или перемалыванию для достижения более быстрого растворения и доступности *in vitro*. Так как размер частиц обратно пропорционален площади поверхности, в результате процессов измельчения частиц создается большая удельная поверхность (от 0,5 до 5 м<sup>2</sup>/г). Размер частиц напрямую взаимосвязан с несколькими ключевыми переменными процесса: текучестью, однородностью смеси, поглощением гранулирующего увлажнителя/связующих веществ, прессуемостью, эффективностью действия либрикантов. Как при использовании влажной грануляции, так и в процессе прямого прессования, для обеспечения равномерного распределения различных компонентов рецептуры в смеси фармацевтическая субстанция должна быть совместимой со вспомогательными ингредиентами по таким параметрам, как размер, форма, плотность частиц. Если процесс измельчения не валидирован должным образом, то есть, не достигается воспроизводимое распределение частиц по размерам, неравномерное соотношение частиц компонентов в смеси обязательно отразится на однородности содержания действующего вещества в конечной продукции.

**В.1.4** Еще одним технологическим параметром, который зависит от наличия валидированного диапазона распределения частиц по размерам, является объем гранулирующего увлажнителя или раствора связующих веществ, необходимого для приготовления надлежащим образом агломерированной массы. Для увлажнения смеси, содержащей тонко диспергированные частицы материалов, требуется больше увлажнителя, чем для более крупных частиц той же смеси. Если соотношение размеров частиц и площади их поверхности не контролируется, то при использовании одного и того же количества увлажнителя масса окажется либо переувлажненной, либо недостаточно увлажненной. На выходе из следующей стадии сушки может произойти поверхностная цементация гранулята или, наоборот, пересушивание массы, что приведет к изменению текучести таблеточной массы, плохой прессуемости, сегрегации компонентов смеси и как результат всего этого – к проблемам с однородностью содержания фармацевтической субстанции в готовой продукции.

**В.1.5** Можно привести следующие примеры, описывающие влияние вариабельности физических характеристик вспомогательных веществ на качество продукции:



**В.1.5.1** Микрокристаллическая целлюлоза широко используется в твердых дозированных формах в качестве добавляющего вещества – наполнителя. Имеются значительные различия в химическом составе, структуре кристаллов и их размерах между различными партиями микрокристаллической целлюлозы, полученных из разных источников и даже от одного и того же производителя. В частности, различия в распределении частиц целлюлозы по размерам могут оказать воздействие на стадию влажной грануляции и/или однородность таблеточной массы. При использовании метода прямого прессования различия в распределении размеров частиц могут также привести к неоднородности смеси или расслоению ее во время прессования. Кроме того, более мелкие частицы удерживают большее количество связующих веществ, что приводит к образованию более прочных гранул и уменьшению скорости растворения фармацевтической субстанции.

**В.1.5.2** Стеарат магния используется в качестве скользящего вещества – lubricанта для снижения трения при прессовании таблеток. Хорошо известно, что эффект «скольжения», который оказывает присутствие стеарата магния в смеси, сильно зависит от размеров его частиц. Кроме того, при использовании более мелких частиц стеарата магния, показатели растворимости и распадаемости твердых дозированных форм сильно снижаются из-за более прочной гидрофобной оболочки гранул компонентов рецептуры. Изменчивость физических характеристик стеарата магния между различными партиями, таким образом, способна оказать существенное влияние на показатель прочности таблеток и способность к растворению действующего вещества. Во время валидации процессов производства твердых дозированных форм необходимо подтвердить допустимые диапазоны изменения распределения размеров частиц стеарата магния.

**В.1.5.3** Для того чтобы добиться равномерного распределения красителя и избежать проявления пятнистости или крапчатости таблеток необходимо использовать тонкоизмельченные пигменты с большой удельной поверхностью. При валидации пигментных сырьевых материалов рекомендуется использовать такие методы, как анализ размеров частиц, измерение площади поверхности, испытание датчиком Хегмана для доказательства того, что все партии пигментов достаточно однородны и способны равномерно окрашивать таблеточную массу.

**В.1.5.4** Для того чтобы достигнуть постоянного (от серии к серии) соответствия продукции предварительно установленным критериям, должна быть составлена (разработана) всеобъемлющая (полная) программа, включающая необходимые валидационные и контрольные процедуры.

**В.1.5.5** Вариабельность характеристик сырьевых материалов является одним из главных факторов, оказывающих воздействие на устойчивость и воспроизводимость производственных процессов. Сырье, полученное из разных источников, всегда отличается по своим свойствам. В дополнение к вышеприведенным важнейшим физическим (размеры и форма частиц, площадь поверхности) и химическим (содержание субстанции, примеси, влажность) характеристикам производитель твердых лекарственных форм обязан также проверить методы физико-химического анализа, используемые поставщиком для контроля сырья, в рамках программы валидации собственных технологических процессов производства лекарственных средств.

**В.1.5.6** Основные требования, которые необходимо учитывать при валидации процессов производства твердых дозированных форм применительно к исходным материалам, следующие:

- на каждый вид исходных материалов должна быть разработана подробная спецификация, содержащая важнейшие химические и физические характеристики (включая размеры и форму частиц, насыпную плотность и др.);

- в план (протокол) валидации необходимо включать выполнение проверок нескольких партий исходных материалов (по крайней мере, трех), полученных от основного поставщика, а также альтернативного поставщика; выбранные партии должны относиться к нижним и верхним границам диапазона специфицированных показателей;

- необходимо выполнить оценку чувствительности исходных материалов к изменению свойств в результате старения, физической, химической и микробиологической стабильности, особенно для жидких и мягких ингредиентов, в которых при взаимодействии с материалами контейнера или в результате проницаемости контейнеров для воздуха и влаги могут произойти нежелательные изменения;

- исходные материалы, образцы которого соответствуют установленным спецификациям и требованиям стабильности, должны использоваться в производстве валидационных серий готового лекарственного средства. Рекомендуется использовать исходные материалы, установленные характеристики которого находятся близко к нижнему и верхнему пределам спецификации;

- заключительной стадией валидации исходных материалов является инспекция производства поставщика на месте, оценка его производственных операций и процедур контроля. Необходимо

установить надежность каждого поставщика и степень соответствия его производства и контроля качества требованиям GMP.

## **В.2 Контролируемые показатели продукции и параметры технологических процессов [7], [8]**

**В.2.1** На основе данных, полученных во время стадий разработки и оптимизации процесса, должны быть определены параметры, которые будут использоваться для доказательства того, что процесс является управляемым. Далее в рамках валидации процесса необходимо выполнить следующее:

– установить количественный диапазон для каждого параметра, например, определить величину твердости таблеток для нескольких серий, при которой достигается приемлемая устойчивость к раздавливанию и истираемости и, в то же время, распадаемость и растворение фармацевтической субстанции;

– установить специфицированные пределы для каждого параметра. Путем анализа полученных данных и использования статистических методов их обработки определить доверительные пределы, находясь внутри которых параметр с 95 % вероятностью будет обеспечивать достижение необходимых показателей качества продукции;

– определить, насколько пределы, установленные в спецификации, являются индикатором того, что процесс находится под контролем. Необходимо производить продукцию с предельными значениями выбранного параметра для доказательства того, что по всем остальным показателям продукция будет соответствовать спецификации;

– подтвердить, что эксплуатационные режимы оборудования, например, количество оборотов, температура, мощность соответствуют специфицированным значениям при разной загрузке обрабатываемым материалом.

**В.2.2** После того как выполнена предварительная работа, следует приступить к действительному испытанию продукции на валидационных сериях, используя установленные параметры. Для этого используются как пробы промежуточной, так и образцы готовой продукции. Для твердых дозированных лекарственных средств, как правило, исследуются следующие показатели промежуточной продукции:

– влажность высушенного гранулята. Для определения полноты удаления влаги во время операции сушки может использоваться испытание «потеря массы при высушивании»;

– распределение частиц гранулята по размерам. Этот параметр является крайне важным, поскольку оказывает влияние на прессуемость таблеток/наполняемость капсул, твердость, толщину, распадаемость, растворение, однородность массы и содержания. Данный параметр следует контролировать во время процесса валидации (выполняется обычно методом ситового анализа);

– однородность смеси. С помощью специальных пробоотборников отбирают пробы смеси для доказательства равномерного распределения фармацевтической субстанции в таблеточной массе/массе наполнителя для капсул. Необходимо установить оптимальное время смешивания, при котором масса не будет недостаточно или избыточно перемешанной. Техника отбора проб имеет критическое значение для достоверности результатов анализа.

Примечание – Может произойти расслоение смеси, если ее компоненты сильно различаются по размерам частиц. В конечной приготовленной массе, предназначенной для таблетирования или инкапсулирования, для оценки однородности смеси рекомендуется отбирать пробы, эквивалентные по массе единичной таблетке/капсуле;

– взвешивание отдельных таблеток/капсул. Масса отдельных таблеток/капсул определяется во время прессования, инкапсулирования для контроля текучести материала, его однородности и устойчивости работы оборудования. Индивидуальные значения массы, как правило, не должны отличаться более чем на 5 % от номинального значения. Значительные флуктуации массы или необходимость частой настройки оборудования указывают на то, что состав/процесс не оптимизированы и/или на то, что необходимо выполнить обслуживание оборудования.

Примечание – В соответствии с ТКП 438 для достижения приемлемой степени однородности и репрезентативности данных с доверительной вероятностью  $P = 0,95$  и доверительным интервалом

$\Delta x = 5\%$  по показателю «масса отдельной таблетки» необходимо проверить определенное (зависящее от объема серии) количество выборок (по 6-10 таблеток в выборке);

– твердость таблеток. Твердость таблеток определяется периодически во время производства серии для доказательства того, что таблетки являются достаточно прочными для нанесения

оболочки, упаковывания и транспортирования и не препятствуют распадемости в соответствующей водной среде;

- толщина таблеток. Толщина таблеток также определяется периодически во время производства серии и напрямую связана с твердостью. Данный параметр является еще одним индикатором того, обладает ли приготовленная масса необходимыми характеристиками текучести и прессуемости;

- распадемость. Во время валидации распадемость определяется как прогностический фактор эффективности таблеток.

**В.2.3** Во время валидации процессов производства твердых дозированных лекарственных средств (таблеток и твердых желатиновых капсул), как правило, проверяются следующие показатели готовой продукции:

- внешний вид. Таблетки необходимо проверить на наличие таких недостатков как крапчатость (пятнистость), плохое нанесение монограммы, пленкообразование, слоистость, сколы, включение посторонних частиц. Для окрашенных таблеток следует проверить качество пигментации;

- количественное определение. Следует определить заявленное содержание действующего вещества в готовой продукции;

- однородность содержания. Отбирают образцы готовой продукции по времени производства серии (в начале, середине и конце). Таблетки/капсулы анализируются по отдельности по содержанию фармацевтической субстанции (например,  $\pm 15\%$  от номинального значения или более строгие критерии). Выполнение критерия однородности содержания будет свидетельствовать об отсутствии расслоения приготовленной массы во время производства таблеток/капсул;

Примечание – Для таблеток/капсул с низкой дозировкой (менее 10 мг) можно использовать метод однородных выборок фиксированного объема. В соответствии с ТКП 438 для достижения приемлемой степени однородности и репрезентативности данных с доверительной вероятностью  $P = 0,95$  и доверительным интервалом  $\Delta x = 5\%$  необходимо отобрать определенное (зависящее от объема серии) количество выборок по 6-10 таблеток в каждой, и проверить по три таблетки в каждой выборке по показателю «количественное определение»;

- истираемость таблеток. Важная характеристика, демонстрирующая способность таблеток без оболочки противостоять скалыванию, растрескиванию, пылеобразованию во время упаковывания и транспортировки;

- растворение. Важнейшая характеристика для оценки высвобождения фармацевтической субстанции (доступности *in vitro*).

**В.2.4** Вышеперечисленные показатели являются критериями оценки по основным регулируемым параметрам процесса производства твердых дозированных лекарственных средств:

- время смешивания в смесителях и грануляторах;

- скорость и интенсивность смешивания/опудривания;

- объем, способ и скорость добавления увлажнителя в грануляторы;

- время, температура, параметры потока воздуха в сушилках и устройствах для нанесения покрытия;

- размер ячеек в ситах, скорость подачи и измельчения в мельницах;

- скорость таблетирования и усилие прессования в таблетпрессах;

- скорость капсулирования и объем наполнения в капсулонаполняющих машинах.

### **В.3 Критические стадии в производстве твердых дозированных лекарственных средств**

При валидации процессов в производстве твердых лекарственных форм приходится сталкиваться с двумя основными проблемами: достижение однородности и стабильности смеси компонентов в приготовленной массе и придание ей необходимых характеристик текучести для обеспечения однородности дозирования продукции.

**В.3.1** К критическим технологическим операциям приготовления массы для таблетирования/капсулирования относятся: смешивание, приготовление влажного гранулята, сушка гранулята, повторная грануляция и lubricация, так как при относительно небольшом изменении параметров процесса на данных стадиях могут измениться показатели качества получаемой массы.

**В.3.2** Во время валидации процесса таблетирования/капсулирования, включающего операции прессования и обеспыливания таблеток, исследованию подлежит технологическая операция

прессования/инкапсулирования, оказывающая непосредственное влияние на дозировку и физические параметры отдельных таблеток.

**В.3.3** Основным контролируемым показателем продукции на данной стадии является масса таблетки/капсулы. Необходимо использовать метод однородных выборок фиксированного объема и составлять контрольные карты процесса ( $\bar{x}$ -R или  $\bar{x}$ -s карты). Контрольные карты позволяют визуально определить, находится ли процесс в управляемом состоянии, кроме того, своевременно настроить дозирующее оборудование с целью центрирования проверяемого показателя и уменьшения разброса его значений.

**В.3.4** На основании картины распределения величины показателей массы таблеток/капсул и однородности дозирования в выборках следует провести оценку возможностей процесса (определить индексы воспроизводимости  $C_p$  и  $C_{pk}$  в соответствии с ТКП 438).

**В.3.5** Критическим показателем дозированных единиц продукции, требующим изучения при валидации, может быть содержание действующего вещества в отдельной таблетке/капсуле (особенно если они относятся к лекарственным средствам с низкой дозировкой).

**В.3.6** Следующими критическими стадиями в производстве таблеток являются нанесение покрытия (если применимо), первичное и вторичное упаковывание.

**В.3.7** При валидации стадии нанесения покрытия на таблетки оценке подвергается равномерность нанесения пленочного покрытия. Оценка производится путем проведения выборок таблеток с нанесенной оболочкой, отбираемых из разных участков барабана, и измерения массы (при необходимости, геометрических параметров) отдельных таблеток в выборках.

**В.3.8** Дополнительным контролируемым показателем на данной стадии является распадаемость таблеток и тест растворения.

**Таблица В.1 – Пример показателей продукции и критериев приемлемости, контролируемых на стадии приготовления таблеточной массы**

Показатель	Единица измерения	Метод контроля	Периодичность и объем контроля	Критерии приемлемости <sup>2)</sup>
Влажность гранулята	%	Термогравиметрия	По три пробы из 10 участков смесителя (в соответствии со схемой)	Относительное стандартное отклонение (RSD) в серии $\leq 2,5$ %, между сериями $\leq 5$ % (диапазон заданной величины: 20 % – 24 %)
Влажность гранулята после сушки	%	Термогравиметрия	По три пробы из четырех участков сборника после сушки (в соответствии со схемой)	Отдельные значения: $\pm 10$ % от заданной величины (диапазон заданной величины: 4 % – 6 %). RSD в серии $\leq 5$ %, между сериями: 10 %
Влажность гранулята после опудривания	%	Термогравиметрия	По три пробы из трех участков бочки в соответствии со схемой)	Отдельные значения: $\pm 10$ % от заданной величины (диапазон заданной величины: 4 % – 6 %). RSD в серии $\leq 5$ %, между сериями: 10 %
Однородность опудренного гранулята	г фармацевтической субстанции/ г массы	ФСР РБ Раздел «Количественное определение»	По три пробы из девяти участков бочки после опудривания (в соответствии со схемой)	RSD $\leq 5$ %. Все индивидуальные результаты: $\pm 10$ % от среднего арифметического значения
Температура в нижнем слое гранулята	$^{\circ}\text{C}$	Измерение и регистрация температуры	Через 15 с три датчика (в соответствии со схемой)	$< 60$

Таблица В.2 – Пример показателей продукции и критериев приемлемости, контролируемых на стадии таблетирования

Показатель	Единица измерения	Метод контроля	Периодичность и объем контроля	Критерии приемлемости <sup>2)</sup>
Масса таблетки	мг	Взвешивание каждой таблетки в выборке	Объем выборки: 10 таблеток; 40 выборок	100 ± 5
Дисперсия массы таблетки	мг	Статистическая обработка данных	Совокупность выборок	Относительное стандартное отклонение (RSD) в выборке: ≤3,5 %
Средняя масса таблетки в серии	мг	Статистическая обработка данных	Совокупность выборок	В совокупности выборок отклонение среднего значения массы от заданной массы: ≤2 %. RSD в совокупности выборок: ≤2 %
Допустимое количество выборок в серии, не соответствующих критериям по массе таблетки	шт.	Статистическая обработка данных	Совокупность выборок	3 (2 подряд)
Индекс воспроизводимости процесса с учетом центрирования, $C_{pk}$	–	Статистическая обработка данных	Совокупность выборок	≥1,33
Содержание фармацевтической субстанции в таблетке	г фармацевтической субстанции/ таблетку	ФСР РБ Раздел «Однородность дозирования»	20 выборок по семь таблеток. По три таблетки из каждой выборки	RSD в совокупности выборок: ≤4 %. Все индивидуальные результаты: ±15 % от заданного значения. Среднее арифметическое значение в выборке: ±10 % от заданной величины
Прочность таблеток на истирание	%	[9]	По 20 таблеток в выборке (начало, середина, конец процесса)	Отсутствие сколов и трещин. Потеря массы ≤1
Распадаемость таблеток	мин	ФСР РБ Раздел «Распадаемость»	Каждый час по шесть таблеток	≤10
Растворение таблеток	%	ФСР РБ Раздел «Растворение»	Три раза в смену начало и конец процесса	Не менее 70 за 60 мин
Влажность массы для таблетирования	%	Термогравиметрия	Два раза в смену начало и конец процесса	Отдельные значения: ±10 % от среднего значения (диапазон заданной величины: 4% - 6 %) RSD ≤ 5 %

<sup>2)</sup> Численные значения критериев в таблицах В.1 и В.2 приведены в качестве примера.

Таблица В.3 – Пример типовых технологических параметров, контролируемых в производстве таблеток, и показателей продукции, на которые они оказывают воздействие

Стадия производства	Контролируемые технологические параметры	Измеряемые показатели/характеристики
Предварительное смешивание	Время смешивания Частота вращения Объем загрузки Порядок добавления ингредиентов	Однородность смеси
Гранулирование I	Объем загрузки Количество гранулирующего агента (увлажнителя) Скорость добавления увлажнителя Температура увлажнителя Частота вращения Время гранулирования	Плотность Выход продукции
Высушивание	Начальная температура Объем загрузки Программа температуры сушки Программа потока воздуха Время сушки Время охлаждения	Плотность Влажность Выход продукции
Гранулирование II	Тип сита Размер ячейки сита Скорость подачи гранулята	Распределение гранул по размерам Потеря массы при высушивании Насыпная плотность
Смешивание (Опудривание)	Объем загрузки Частота вращения Время смешивания	Однородность смеси Характеристики текучести Распределение частиц по размерам
Таблетирование	Скорость компрессии Скорость подачи гранул Предкомпрессионное усилие Компрессионное усилие	Вариация массы таблетки Прочность таблеток Твердость таблеток Толщина таблеток Распадаемость Растворение Однородность дозирования
Нанесение оболочки	Температура потока воздуха Скорость вращения барабана Расход суспензии пленочного покрытия Расход воздуха Время нанесения покрытия Температура таблеток внутри барабана Температура воздуха в рабочей зоне Относительная влажность воздуха	Масса израсходованной суспензии Вариация массы таблетки Распадаемость Растворение

## Библиография

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline  
ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. August 2009  
(Фармацевтическая разработка)
- [2] ICH Harmonised Tripartite Guideline  
ICH Q9 Quality risk management. November 2005  
(Управление риском для качества)
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline  
ICH Q10 Pharmaceutical quality system. June 2008  
(Фармацевтическая система качества).
- [4] Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices, (FDA, CDER, CBER, CVM), Revision 1, January 2011  
(Руководство для промышленного производства. Валидация процесса: Общие принципы и практика, переработанная редакция №1, январь 2011)
- [5] EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016  
Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions  
(Руководство по валидации процесса производства готовой продукции: информация и данные для представления в регистрационное досье)
- [6] Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложение № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)»  
Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78.
- [7] Jeffrey S. Rudolph, Robert J. Sepelyak – 5.Validation of Solid Dosage Forms – in v.129 «Pharmaceutical Process Validation», International Third Edition, Revised and Expanded, edited by Robert A Nash and Alfred H. Wachter, Marcel Dekker Inc.,2003  
(Дж. Рудольф, Р. Сепеляк 5. Валидация твердых дозированных форм, в сб. т.129 «Валидация фармацевтического процесса» под ред. Р. Нэша и А. Вахтера, изд.3 (переработанное и расширенное), Марсель Деккер Инк., 2003)
- [8] William G. Lindboe, Jr. 30. Validation of solid dosage finished goods – in «Validation of pharmaceutical processes», Third Edition, edited by James Agalloco and Frederick J. Carleton, Informa Healthcare, 2008  
(В. Г. Линдбё 30. Валидация твердой дозированной конечной продукции в сб. «Валидация фармацевтических процессов», под ред. Дж. Агалоко и Ф. Карлтона, изд.3, Информа Здравоохранение, 2008)
- [9] Государственная Фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) – т.1 Общие методы контроля качества лекарственных средств. Статья 2.9.7 Прочность таблеток без оболочки на истирание. – Молодечно, 2012, с. 432-433

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н.	Гапанович В.Н.
Заведующий отделом квалификации и валидации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Потапова И.Н.
Ведущий научный сотрудник отдела квалификации и валидации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.т.н.	Шкут В.М.
Старший научный сотрудник отдела квалификации и валидации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Гирстун С.И.
Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Алиновский Е.Л.
Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Пашкевич К.А.