

КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ

от 7 сентября 2018 г. N 151

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ РУКОВОДСТВА
ПО СОСТАВЛЕНИЮ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Список изменяющих документов
(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 04.10.2022 N 137)

В соответствии со [статьей 30](#) Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, [статьями 4](#) и [13](#) Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года Коллегия Евразийской экономической комиссии решила:

1. Утвердить прилагаемое [Руководство](#) по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии
Т.САРКИСЯН

Утверждено
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151

**РУКОВОДСТВО
ПО СОСТАВЛЕНИЮ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Список изменяющих документов
(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 04.10.2022 N 137)

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано с учетом [приложения N 3](#) к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 (далее - Правила), и

устанавливает порядок составления и оформления нормативного документа по качеству лекарственного препарата (далее - нормативный документ по качеству).

2. Настоящее Руководство распространяется на лекарственные препараты для медицинского применения независимо от природы их действующих веществ.

В отношении активной фармацевтической субстанции составление нормативного документа по качеству не требуется.

3. Нормативный документ по качеству на основании проведенной экспертизы лекарственного препарата устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата и содержит спецификацию и описание методик испытаний или ссылки на соответствующие фармакопейные статьи [Фармакопеи](#) Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. N 100 (далее - Фармакопея Союза), а при обращении лекарственного препарата только на территории референтного государства - на соответствующие фармакопейные статьи фармакопеи референтного государства или фармакопей, разрешенных к применению законодательством референтного государства, при соответствии требований фармакопей допускается также приведение ссылок на фармакопейные статьи [Фармакопеи](#) Союза. В случае отсутствия соответствующей фармакопейной статьи [Фармакопеи](#) Союза в нормативном документе по качеству указываются сведения, предусмотренные [подпунктом "в" пункта 14](#) и [пунктом 15](#) настоящего Руководства.

4. Нормативный документ по качеству утверждается уполномоченным органом референтного государства. Уполномоченные органы государств признания (при наличии) при регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации), внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата и приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза (далее - Союз) согласуют нормативный документ по качеству в редакции, утвержденной уполномоченным органом референтного государства. Нормативный документ по качеству предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период на территориях государств - членов Союза (далее - государства-члены).

5. В случае если изменения в регистрационное досье лекарственного препарата влекут за собой необходимость внесения изменений в нормативный документ по качеству, соответствующие изменения в нормативный документ по качеству вносятся согласно [пункту 32](#) настоящего Руководства.

6. Нормативный документ по качеству содержит сведения о лекарственном препарате, включенные в [разделы 3.2.P.1, 3.2.P.5.1, 3.2.P.5.2, 3.2.P.7](#) и [3.2.P.8.1](#) модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата (в соответствии с приложением N 4 к Правилам), и ссылку на [раздел 1.3.2 модуля 1](#) регистрационного досье лекарственного препарата, которые используются контрольными лабораториями государств-членов для осуществления контроля качества лекарственных препаратов. Сведения, содержащиеся в [модуле 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата, имеют первостепенное значение. Сведения, содержащиеся в нормативном документе по качеству, не должны противоречить сведениям, содержащимся в [модуле 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата. Допускается включение дополнительных сведений в нормативный документ по качеству в соответствии с требованиями [Фармакопеи](#) Союза.

7. Спецификации на активные фармацевтические субстанции, полученные путем химического синтеза ([раздел 3.2.S.4.1 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата), на содержащие их лекарственные препараты ([раздел 3.2.P.5.1 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата), а также (если применимо) спецификации на воспроизведенные лекарственные препараты составляются в соответствии с требованиями

согласно [приложению N 1](#).

8. Требования к составлению спецификаций на отдельные группы лекарственных препаратов (например, биотехнологические, радиофармацевтические и т.п.) и активные фармацевтические субстанции, входящие в состав лекарственных препаратов таких групп, определяются соответствующими актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

9. В отношении лекарственных препаратов в виде твердых лекарственных форм для приема внутрь, жидких лекарственных форм для приема внутрь, а также лекарственных препаратов для парентерального применения (малого и большого объемов) применяются требования, предусмотренные [приложением N 1](#) к настоящему Руководству. Общий подход к составлению спецификаций на указанные лекарственные формы допускается применять при составлении спецификаций на другие лекарственные формы с учетом требований соответствующих актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

II. Структура нормативного документа по качеству

10. Структура нормативного документа по качеству должна соответствовать [приложению N 3](#) к Правилам и содержать разделы в следующем порядке:

титульный лист по форме согласно [приложению N 2](#);

состав лекарственного препарата;

спецификация;

описание методик испытаний;

описание упаковки;

маркировка;

условия хранения;

срок годности (срок хранения).

Допускается, чтобы нормативный документ по качеству содержал также примечания (при необходимости уточнения или разъяснения сведений, представленных в указанных разделах).

1. Титульный лист

11. В форме титульного листа нормативного документа по качеству указываются:

а) все торговые наименования лекарственного препарата, согласованные уполномоченным органом государства-члена и включенные или предлагаемые для включения в регистрационное удостоверение, и лекарственная форма в соответствии с [Номенклатурой](#) лекарственных форм, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. N 172;

б) дозировка в соответствии с принципами, указанными в [требованиях](#) к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88 (далее - требования к инструкции);

в) полное и (или) сокращенное наименования и страна держателя регистрационного

удостоверения.

12. Необходимо предусмотреть специальные поля для указания номера нормативного документа по качеству и грифа согласования. Требования к указанию номера нормативного документа по качеству приводятся в [приложении N 3](#) к Правилам. В нормативном документе по качеству не допускается перечислять участников процесса производства лекарственного препарата.

2. Состав лекарственного препарата

13. Состав лекарственного препарата приводится в соответствии с [разделом 3.2.P.1 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата (за исключением функционального назначения вспомогательных веществ) в отдельном разделе нормативного документа по качеству путем указания качественного и количественного состава лекарственного препарата и ссылок на фармакопеи или акты органов Союза, регламентирующие качество активной фармацевтической субстанции (субстанций) и вспомогательных веществ.

3. Спецификация

14. Спецификация нормативного документа по качеству должна быть составлена на основании [раздела 3.2.P.5.1 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата. Спецификация представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф:

а) показатели качества;

б) нормы (допустимые пределы) показателей качества на конец срока годности (срока хранения). В случае если в спецификациях производителя показатели или нормы (допустимые пределы) на конец срока годности (срока хранения) и на дату выпуска серии продукции различаются, такие показатели или нормы (допустимые пределы) на дату выпуска серии продукции указываются в виде примечания к соответствующим показателю или норме (допустимому пределу);

в) ссылки на методы испытаний. При наличии в [Фармакопее](#) Союза описания соответствующего метода (методики) указываются наименование метода (методики) и обозначение [Фармакопее](#) Союза ("ФЕАЭС"), а при отсутствии в ней - наименование метода (методики) в соответствии с документами, содержащимися в [разделах 3.2.P.5.1 и 3.2.P.5.2 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата, и слова "методика производителя".

15. Наименования показателей качества в спецификации указываются в соответствии с [Фармакопеей](#) Союза, а также с учетом положений актов органов Союза, устанавливающих требования к качеству лекарственных препаратов, а при отсутствии в них - в соответствии с фармакопеей референтного государства или основными фармакопеями, определенными [Концепцией](#) по гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. N 119.

4. Описание методик испытаний

16. Описание методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества, указанным в спецификации, приводится в соответствии с [разделом 3.2.P.5.2 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата.

Если метод и (или) методика испытания описаны в [Фармакопее](#) Союза, указывается ссылка на соответствующую фармакопейную статью с описанием пробоподготовки (при необходимости). Например, для указания на метод высокоэффективной жидкостной хроматографии приводится

запись: "[ФЕАЭС 2.1.2.28](#). Высокоэффективная жидкостная хроматография".

Если метод и (или) методика испытания не описаны в [Фармакопее](#) Союза, приводится полное описание применяемых метода и (или) методики с указанием ссылки на используемую фармакопею (при наличии).

При описании методов и (или) методик, предусматривающих получение спектров, хроматограмм, электрофореграмм и т.п., их образцы допускается включать в соответствующий раздел нормативного документа по качеству или размещать на отдельных страницах. При необходимости эксперты вправе запросить указанные образцы у заявителя.

5. Описание упаковки

17. В разделе 5 нормативного документа по качеству необходимо описать:

а) первичную упаковку (ампулы, флаконы, банки, пакеты и т.п.);

б) количество единиц продукции в первичной упаковке (например, количество таблеток в контурной ячейковой или безъячейковой упаковке);

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

г) наличие поглотителя влаги, инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листка-вкладыша), комплектность (игла, капельница, зажим и т.п.) и другие сведения в соответствии с [разделом 3.2.P.1 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата. Кроме того, порядок описания характера и содержимого упаковки установлен в [разделе 6.5](#) требований к инструкции.

18. Характеристика упаковки относится к сведениям, необязательным для указания в нормативном документе по качеству. В случае необходимости указания характеристики упаковки эта информация не должна противоречить [разделу 3.2.P.7 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата.

6. Маркировка

19. В разделе 6 нормативного документа по качеству необходимо указать ссылку на [раздел 1.3.2 модуля 1](#) регистрационного досье лекарственного препарата.

7. Условия хранения

20. Сведения об условиях хранения не должны противоречить сведениям, содержащимся в [разделе 3.2.P.8 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата.

21. Общие требования к описанию условий хранения приводятся в [приложении N 6](#) к требованиям к инструкции.

8. Срок годности (срок хранения)

22. Сведения, включаемые в раздел 8 нормативного документа по качеству, не должны противоречить сведениям, содержащимся в [разделе 3.2.P.8 модуля 3](#) регистрационного досье лекарственного препарата. Общие требования к указанию сроков годности (сроков хранения) приведены в [разделе 6.3](#) требований к инструкции.

III. Оформление нормативного документа по качеству

23. Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях рисунков и схем не допускается, исключение составляют сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные Фармакопеей Союза.

Ссылки на Фармакопею Союза следует приводить с указанием обозначения "ФЕАЭС".

При указании в спецификации ссылок на общие или частные фармакопейные статьи Фармакопеи Союза следует приводить только номера таких статей.

24. При изложении требований к качеству лекарственного препарата применяются слова со значением долженствования (например, "должен", "следует", "необходимо" и т.п.), а при описании методик испытаний - глагол в третьем лице множественного числа (например, "растворяют", "фильтруют", "титруют" и т.п.).

25. Термины, обозначения и определения должны соответствовать Фармакопее Союза и актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. При использовании иных терминов и обозначений следует в тексте нормативного документа по качеству приводить их определения.

26. В тексте нормативного документа по качеству не допускается:

а) применение оборотов разговорной речи;

б) применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке;

в) сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр;

г) замена слов буквенными обозначениями (за исключением таблиц и формул);

д) применение математических знаков без цифр.

27. При наличии в Фармакопее Союза описания характеристик реактивов, материалов, буферных и стандартных растворов, применяемых при испытаниях, их наименования выделяются курсивом и после наименования указывается обозначение "Р". Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Фармакопее Союза без обозначения "Р". При отсутствии в Фармакопее Союза описания характеристик реактивов, материалов, в том числе используемых при приготовлении растворов, применяемых при испытаниях, после наименования указываются их квалификация, и (или) каталожный номер, и (или) ссылка на документ производителя, регламентирующий их качество (с указанием наименования производителя). Для стандартных образцов, используемых при испытаниях, должны быть указаны их квалификация и наименование производителя (если применимо).

28. Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в ней физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

29. Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

30. Текст нормативного документа по качеству оформляется с учетом следующих

параметров настройки:

размеры полей: левое - 30 мм, правое - 15 мм, верхнее и нижнее - 20 мм;

абзацный отступ - 12,5 мм;

шрифт Times New Roman размера N 14 (для номера нормативного документа по качеству - 16). Размер шрифта в таблицах допускается уменьшить до размера N 12.

Заголовки и наименование лекарственного препарата начинаются с прописной буквы и печатаются полужирным шрифтом.

Основной текст нормативного документа по качеству печатается через 1,5 междустрочного интервала, текст в спецификации и примечаниях - через 1 междустрочный интервал, текст в заголовках и в описании качественного и количественного состава лекарственного препарата - через 1 междустрочный интервал (в случае указания разных наименований - через 1,5 междустрочного интервала).

31. Страницы нормативного документа по качеству должны быть пронумерованы. При этом на первой странице номер не проставляется. В правом верхнем углу каждой страницы необходимо предусмотреть поле для нанесения номера нормативного документа по качеству.

32. В случае внесения изменений в нормативный документ по качеству необходимо представить в уполномоченный орган государства-члена редакцию проекта нормативного документа по качеству с учетом внесенных изменений без их выделения и редакцию проекта нормативного документа по качеству с выделением изменений в режиме рецензирования для отслеживания всех вносимых изменений. Утверждению подлежит согласованный по результатам внесения изменений проект нормативного документа по качеству.

Приложение N 1
к Руководству по составлению
нормативного документа по качеству
лекарственного препарата

**ТРЕБОВАНИЯ
К СОСТАВЛЕНИЮ СПЕЦИФИКАЦИЙ НА АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
СУБСТАНЦИИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПУТЕМ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА,
И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ВКЛЮЧАЯ
АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ И КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ)**

I. Общая характеристика

1. Настоящие Требования содержат описание подходов к разработке спецификаций на активные фармацевтические субстанции и (или) лекарственные препараты, в том числе к разработке и обоснованию критериев приемлемости (допустимых норм) и выбору аналитических методик для активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, и содержащих их лекарственных препаратов.

2. Спецификация задает совокупность критериев, которым должны соответствовать активные фармацевтические субстанции и (или) лекарственные препараты, чтобы считаться пригодными для своего целевого назначения. Соответствие спецификации означает, что активная

фармацевтическая субстанция и (или) лекарственный препарат соответствуют приведенным в спецификации критериям приемлемости при условии, что испытания проведены согласно аналитическим методикам, указанным в ней. Спецификации являются ключевыми стандартами качества, которые предлагает и обосновывает производитель при регистрации лекарственного препарата.

Спецификации являются одним из элементов общей стратегии контроля активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов, разработанной с целью обеспечения их качества и постоянства характеристик. Другие элементы этой стратегии включают в себя доскональное установление всех характеристик активных фармацевтических субстанций, промежуточных продуктов и (или) лекарственных препаратов (далее - продукты) в процессе разработки лекарственного препарата, а также строгое соблюдение [Правил](#) надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 (далее - Правила надлежащей производственной практики) (например, подходящие помещения и оборудование, валидированный процесс производства лекарственного препарата, валидированные аналитические методики, испытание исходных материалов и сырья, внутривыпускные испытания, испытание стабильности и т.д.).

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

II. Сфера применения

3. Качество активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов определяется уровнем разработки, внутривыпускным контролем, контролем соблюдения [Правил](#) надлежащей производственной практики, валидацией процесса производства, а также спецификациями, применяемыми к ним в процессе разработки и производства. Настоящие Требования устанавливают подходы к составлению спецификации, то есть к тем испытаниям, методикам и критериям приемлемости, которые обеспечивают качество активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата на момент выпуска и в течение всего срока годности (срока хранения). Спецификации входят в систему обеспечения качества активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

4. Настоящие Требования применяются в отношении лекарственных препаратов (включая входящие в их состав активные фармацевтические субстанции), находящихся на этапе регистрации. В настоящих Требованиях не рассматриваются активные фармацевтические субстанции и (или) лекарственные препараты, находящиеся на этапе клинической разработки.

Настоящие Требования допускаются применять в отношении синтетических и полусинтетических антибиотиков и низкомолекулярных синтетических пептидов, однако положения настоящих Требований недостаточны для надлежащего описания спецификаций высокомолекулярных пептидов и полипептидов, а также биотехнологических (биологических) препаратов.

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

5. В настоящих Требованиях приводятся указания в отношении критериев приемлемости, которые необходимо разработать для всех активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов, то есть универсальных критериев приемлемости, а также

специальных критериев приемлемости, предусмотренных для отдельных активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов. Настоящие Требования следует рассматривать как основное руководство по составлению спецификаций и выбору критериев приемлемости. При этом при появлении новых аналитических технологий и модификаций существующих технологий при достаточном обосновании следует также использовать их данные.

6. В настоящих Требованиях рассматриваются следующие лекарственные формы:

а) твердые лекарственные формы для приема внутрь;

б) жидкие лекарственные формы для приема внутрь;

в) лекарственные формы для парентерального применения (большого и малого объемов).

7. Указанные в [пункте 6](#) настоящих Требованиях лекарственные формы служат моделями, которые допускается применять к иным лекарственным формам. При составлении спецификаций на другие лекарственные формы (например, ингаляционные лекарственные формы (порошки, растворы и т.д.), лекарственные формы для местного применения (кремы, мази, гели) и трансдермальные лекарственные формы) следует прибегать к расширению подходов, описанных в настоящих Требованиях.

8. В настоящих Требованиях представлено краткое описание каждого подхода и указаны обстоятельства, при которых они применимы. Предложения по применению этих концепций должны быть обоснованы заявителем и перед выпуском согласованы с уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза (далее соответственно - государство-член, Союз).

III. Определения

9. Для целей настоящих Требованиях используются понятия, которые означают следующее:

"быстрорастворимый лекарственный препарат" - твердый лекарственный препарат для приема внутрь с немедленным высвобождением считается быстрорастворимым, если не менее 80% от заявленного содержания фармацевтической субстанции растворяется в течение 15 минут в каждой из следующих сред: при pH 1,2, 4,5 и 6,8;

"внутрипроизводственные испытания" - испытания, проводимые в процессе производства фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата, но не входящие в комплекс испытаний, проводимых перед выпуском продукции в обращение;

"комбинированный препарат" - лекарственный препарат, содержащий более одной фармацевтической субстанции;

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

"отложенное (отсроченное) высвобождение" - высвобождение фармацевтической субстанции в момент времени, не совпадающий со временем после непосредственного приема внутрь;

"полиморфизм" - нахождение одной и той же фармацевтической субстанции в различных кристаллических формах, в том числе в виде продуктов сольватации или гидратации (псевдополиморфы) и аморфных форм;

"продукт деградации (продукт разложения)" - молекула, образующаяся вследствие

химического изменения молекулы фармацевтической субстанции со временем и (или) под воздействием освещения, температуры, pH, влаги и т.д. или при взаимодействии с вспомогательным веществом и (или) системой упаковки (укупорки);

"продолжительное высвобождение" - процесс высвобождения фармацевтической субстанции на протяжении длительного периода после введения;

"растворитель" - неорганическая или органическая жидкость, используемая в качестве среды (носителя) для приготовления растворов и суспензий при синтезе фармацевтической субстанции или производстве лекарственного препарата;

"рацемат" - смесь (твердая, жидкая, газообразная) или раствор эквимольных количеств двух энантиомеров, которая не обладает оптической активностью;

"специфичное испытание" - испытание, считающееся применимым в отношении определенных фармацевтических субстанций и (или) определенных лекарственных препаратов в зависимости от их особенностей и (или) целевого назначения;

"стандартный образец (стандартный материал)" - вещество, используемое в качестве стандарта (эталоны) при количественном определении, идентификации или испытании на чистоту;

"универсальное испытание" - испытание, считающееся потенциально применимым ко всем фармацевтическим субстанциям и (или) ко всем лекарственным препаратам (например, испытания при описании, идентификации, количественном определении и определении примесей);

"фармацевтические субстанции, хорошо растворимые в воде" - фармацевтические субстанции с соотношением "доза вещества/растворимость вещества", меньшим или равным 250 мл в диапазоне pH 1,2 - 6,8 (например, соединение А обладает наименьшей растворимостью, равной 1 мг/мл при 37 +/- 0,5 °C и pH 6,8, представлено в трех дозировках: 100, 200 и 400 мг. Такой лекарственный препарат считается малорастворимым, поскольку его соотношение "доза вещества/растворимость вещества" составляет 400 мл (400 мг: 1 мг/мл = 400 мл) и тем самым превышает 250 мл);

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

"энантиомеры" - изомеры, которые имеют одинаковый состав и химическое строение, но отличаются пространственным расположением атомов в молекуле и являются несовместимыми зеркальными отражениями.

КонсультантПлюс: примечание.

В официальном тексте документа, видимо, допущена опечатка: имеется в виду Рекомендация Коллегии ЕЭК N 2 от 16.01.2018, а не от 16.02.2018.

Для целей настоящих Требований понятие "примесь" применяется в значении, определенном в [Правилах](#) надлежащей производственной практики, понятие "критерии приемлемости" применяется в значении, определенном в [Руководстве](#) по качеству лекарственных растительных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. N 6), понятие "модифицированное высвобождение" применяется в значении, определенном в [Руководстве](#) по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к Рекомендации

IV. Виды испытаний

1. Периодические (выборочные) испытания

10. Периодические (выборочные) испытания проводятся при выпуске в обращение лекарственного препарата на заранее выбранных сериях активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата (далее - серии) и (или) через заранее установленные промежутки времени (а не относительно каждой серии). При этом серии, не подвергаемые испытаниям, также должны соответствовать всем критериям приемлемости, предусмотренным для активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата.

11. Проведение периодических (выборочных) испытаний представляет собой неполную программу испытаний, и, следовательно, их необходимо обосновать и представить на утверждение уполномоченному органу государства-члена до начала проведения. Такой подход применим, например, к испытаниям на остаточные растворители и микробиологическую чистоту в отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь. При подаче регистрационного досье лекарственного препарата заявитель в ряде случаев располагает лишь ограниченными данными, поэтому такой подход следует реализовывать на пострегистрационном этапе. Если при периодических (выборочных) испытаниях обнаруживаются какие-либо несоответствия утвержденным критериям приемлемости, об этом необходимо надлежащим образом уведомить уполномоченные органы государств-членов. Если эти несоответствия свидетельствуют о необходимости восстановления рутинных испытаний, следует вернуть испытания при выпуске в отношении каждой серии.

2. Критерии приемлемости при выпуске и в течение срока годности (срока хранения)

12. Подход, связанный с различием критериев приемлемости для спецификаций при выпуске и в течение срока годности (срока хранения), применим только к лекарственным препаратам. Он предусматривает установление более строгих критериев приемлемости при выпуске лекарственного препарата по сравнению с критериями приемлемости, применяемыми в течение срока годности (срока хранения). Для применения такого подхода примерами показателей служат количественное определение и родственные примеси.

13. Заявитель вправе предусмотреть более строгие собственные пределы критериев приемлемости на момент выпуска, чтобы обеспечить уверенность в том, что качество лекарственного препарата останется в пределах регламентированного критерия приемлемости на протяжении всего срока годности (срока хранения).

3. Внутрипроизводственные испытания

14. В спецификации не включают внутрипроизводственные испытания, которые используются для коррекции параметров технологического процесса в пределах установленного для данного технологического процесса диапазона параметров эксплуатации (например, испытания на твердость и хрупкость ядер таблеток, на которые должно быть нанесено покрытие, и испытания на определение массы отдельных таблеток).

15. Определенные внутрипроизводственные испытания, проводимые в процессе производства, допускается применять как достаточные испытания для подтверждения соответствия требованиям спецификации, если такие же испытания включены в спецификацию, а критерий приемлемости идентичен требованию, установленному в спецификации, применяемой при выпуске, или является более строгим (например, pH раствора).

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

4. Вопросы проектирования (дизайна) и разработки

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

а) испытания на микробиологическую чистоту для активных фармацевтических субстанций и (или) твердых лекарственных форм, которые в процессе разработки подтвердили неспособность поддерживать жизнеспособность и рост микроорганизмов (схемы решений [N 1](#) и [2](#));

б) определение веществ, экстрагируемых из упаковки, если было доказано с воспроизводимыми результатами, что экстрагируемые вещества в лекарственном препарате не обнаруживаются или их содержание удовлетворяет приемлемым критериям и требованиям безопасности;

в) испытание на определение размера частиц в зависимости от значимости для функциональных характеристик продукта (можно проводить в качестве испытания в процессе производства или при выпуске).

18. Испытание на растворение твердых лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением, содержащих хорошо растворимые в воде активные фармацевтические субстанции, допускается заменить на испытание на распадаемость, если в ходе разработки такие лекарственные препараты проявляли постоянное быстрое высвобождение фармацевтической субстанции (схемы решений [N 3\(1\)](#) и [3\(2\)](#)).

5. Проблемы ограниченности данных по качеству при подаче регистрационного досье лекарственного препарата

19. На момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата данные по его качеству бывают ограниченными, что оказывает влияние на процесс установления критериев приемлемости. В связи с этим по мере накопления опыта при производстве определенной активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата требуется пересмотр критериев приемлемости (например, критериев приемлемости содержания специфической примеси). Критерии приемлемости на момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата следует устанавливать на основании необходимости обеспечить требуемую безопасность и эффективность лекарственного препарата.

20. При наличии на момент утверждения испытаний и критериев приемлемости лишь ограниченных данных по качеству лекарственного препарата ранее утвержденные испытания и критерии приемлемости необходимо пересмотреть по мере накопления сведений, с учетом проводимой при необходимости модификации испытаний и критериев приемлемости. Допускается устанавливать как менее, так и более строгие критерии приемлемости.

6. Выпуск по параметрам

21. Выпуск по параметрам как альтернатива рутинным испытаниям при выпуске допускается использовать в ограниченных случаях и исключительно при условии получения одобрения от уполномоченного органа государства-члена (например, замена испытания на стерильность для лекарственных препаратов, подвергающихся заключительной (терминальной) стерилизации, их выпуском по параметрам). В случае замены испытания на стерильность выпуском по параметрам

выпуск каждой серии осуществляется на основании удовлетворительных результатов мониторинга определенных параметров (температуры, давления и продолжительности фаз (фазы) терминальной стерилизации в ходе производства лекарственного препарата). Эти параметры, как правило, можно контролировать и измерять с большей точностью, поэтому они более надежны при обеспечении стерильности, чем испытание на стерильность конечного продукта. В программу выпуска по параметрам допускается включать соответствующие лабораторные испытания (например, использование химического или физического индикатора).

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

7. Альтернативные методики испытаний

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

8. Фармакопейные испытания и критерии приемлемости

23. В [Фармакопее](#) Союза, а при отсутствии в ней - в фармакопеях государств-членов приведены определенные методики (далее - фармакопейные методики) или ссылки на них. Во всех случаях (если не представлено иное обоснование) следует использовать фармакопейные методики.

9. Развивающиеся технологии

24. Поскольку непрерывно разрабатываются новые аналитические технологии и вносятся изменения в существующие, следует использовать развивающиеся технологии, если они позволяют обеспечить дополнительную гарантию качества или их применение обосновано иными причинами с точки зрения обеспечения качества или безопасности лекарственного препарата.

10. Влияние активной фармацевтической субстанции на спецификации лекарственного препарата

25. Как правило, нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата по показателям качества, характерным исключительно для активных фармацевтических субстанций. Например, лекарственный препарат не требуется испытывать на наличие примесей, контроль которых осуществляется в активной фармацевтической субстанции и которые связаны с процессом синтеза, а не являются продуктами деградации. Детализированные сведения приведены в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее - Комиссия).

11. Стандартный образец

26. Качество стандартного образца должно соответствовать его назначению. Стандартный образец часто характеризуют и оценивают на пригодность для целевого назначения с помощью дополнительных методик и методов. В стандартных образцах активной фармацевтической субстанции, предназначенных для использования в испытаниях на количественное определение, необходимо надлежащим образом идентифицировать и (или) контролировать примеси и определять чистоту с помощью количественной методики.

V. Требования к спецификациям

1. Определение и обоснование спецификаций

Определение спецификаций

27. В дополнение к испытаниям при выпуске допускается включать в спецификацию перечень испытаний в процессе производства, периодических (выборочных) испытаний и прочих испытаний, которые не всегда проводятся посерийно. В подобных ситуациях заявитель должен указать, какие испытания проводятся посерийно, а какие - нет. При этом необходимо указать и обосновать выбор и частоту испытаний. Активная фармацевтическая субстанция и (или) лекарственный препарат должны удовлетворять критериям приемлемости, если они подвергаются испытаниям. Внесение изменений в спецификацию после утверждения регистрационного досье лекарственного препарата требует, в зависимости от вида изменений, проведения предварительной экспертизы уполномоченным органом государства-члена.

Обоснование спецификаций

28. При первичном составлении спецификации необходимо обосновать каждую предлагаемую аналитическую методику и каждый критерий приемлемости. При обосновании необходимо ссылаться на соответствующие данные по разработке, требования [Фармакопеи](#) Союза, а при отсутствии в ней - на соответствующие данные фармакопей государств-членов, результаты испытаний активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов, использованных в токсикологических и клинических исследованиях, а также на результаты исследований ускоренных и долгосрочных исследований стабильности. Кроме того, необходимо учитывать приемлемые диапазоны вероятной вариабельности аналитической методики и вероятной вариабельности процесса производства лекарственного препарата.

29. К обоснованию спецификаций допускается применять иные подходы, не описанные в настоящих Требованиях. Применение таких альтернативных подходов требует обоснования заявителем. При обосновании спецификаций необходимо руководствоваться данными, полученными по результатам синтеза активной фармацевтической субстанции и (или) процесса производства лекарственного препарата. При этом в качестве обоснования можно рассматривать теоретически допустимые пределы для конкретной методики или конкретного критерия приемлемости. Однако независимо от применяемого подхода основополагающими являются экспериментальные фактические результаты.

30. При составлении и обосновании спецификаций следует учитывать результаты испытаний серий, включенных в программу исследований стабильности, а также серий, полученных при масштабировании (валидации) процесса. Необходимо особо проанализировать результаты изучения исходных серий, используемых для исследований стабильности. Если планируется использование нескольких производственных площадок, то при первоначальном выборе основных испытаний и критериев приемлемости допускается учитывать данные, полученные на этих площадках. Это необходимо в случае, если не имеется достаточного первоначального опыта производства активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата на данной производственной площадке. Если для выбора испытаний и критериев приемлемости

используется 1 репрезентативная производственная площадка, то продукт, произведенный на остальных площадках, должен соответствовать этим критериям.

31. Результаты испытаний при обосновании отдельных критериев приемлемости (в частности, значений количественного содержания активной фармацевтической субстанции и родственных примесей) следует максимально представлять в графической форме. При такой форме представления результатов необходимо включить в спецификацию данные, полученные на стадии разработки лекарственного препарата, а также имеющиеся данные о стабильности серий активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенного с помощью предлагаемого процесса производства лекарственного препарата.

32. При обосновании исключения испытания из спецификации необходимо руководствоваться данными о разработке и валидации процесса производства лекарственного препарата (если применимо).

2. Универсальные испытания (критерии приемлемости)

33. При выполнении требований, указанных в [пунктах 34 - 36](#) настоящих Требований, необходимо также учитывать требования [Руководства](#) по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденного Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. N 113.

Активные фармацевтические субстанции

34. Следующие испытания и критерии приемлемости оценки результатов этих испытаний применимы ко всем активным фармацевтическим субстанциям:

а) описание - качественная характеристика физического состояния (например, твердое вещество, жидкость) и цвета активной фармацевтической субстанции. Если одно из этих свойств изменяется при хранении активной фармацевтической субстанции, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры для его предотвращения или соответствующего отражения в спецификации;

б) идентификация. Испытания идентификации должны давать возможность наилучшим образом различать соединения с близкородственной структурой, которые могут с высокой долей вероятности присутствовать в активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственном препарате. Испытания идентификации должны быть специфичными в отношении активной фармацевтической субстанции (например, инфракрасная спектроскопия), испытание только с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичным. Использование 2 хроматографических методик, в которых разделение детектируемых веществ основано на различных принципах, или объединение испытаний в 1 методику (например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС) является приемлемым. Если активная фармацевтическая субстанция представляет собой соль, испытание идентификации должно быть специфичным в отношении каждого из ионов. Допускается проведение испытания, специфичного в отношении самой соли. Для оптически активных фармацевтических субстанций следует предусмотреть проведение специфичного испытания для их идентификации или проведение количественного определения, специфичного в отношении хирального соединения;

в) количественное определение. Для определения содержания в анализируемом образце активной фармацевтической субстанции необходимо включить в спецификацию специфичную методику, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ) как для количественного определения активной фармацевтической субстанции, так и для определения содержания примесей. Если представлено обоснование использования неспецифичной методики количественного определения, для достижения общей специфичности необходимо использовать другие

подтверждающие методики испытаний. Например, если для количественного определения активной фармацевтической субстанции используется титрование, необходимо использовать комбинацию количественного определения и подходящего испытания на содержание примеси;

г) примеси. В спецификации указываются органические и неорганические примеси, остаточные растворители. Экстраполяция значимых пределов содержания примесей на основе данных, полученных в ходе разработки, описана в схеме решений N 4. Поскольку на момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата данные для оценки постоянства процесса могут быть недостаточными, не допускается устанавливать критерии приемлемости, которые охватывают только данные анализа серий, имеющиеся на момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата.

Лекарственные препараты

35. Следующие испытания и критерии приемлемости оценки результатов этих испытаний применимы ко всем группам лекарственных препаратов:

а) описание. В спецификации приводится описание качественных характеристик внешнего вида лекарственной формы (например, размер, форма и цвет). Если одно из этих свойств изменяется в ходе процесса производства лекарственного препарата или при хранении лекарственного препарата, такое изменение необходимо изучить и принять необходимые меры для его предотвращения или соответствующего отражения в спецификации. Критерии приемлемости должны включать в себя внешний вид лекарственного препарата. Если при хранении лекарственного препарата меняется его цвет, то в спецификацию необходимо включить методику количественной оценки;

б) идентификация. Испытания идентификации должны устанавливать подлинность активной фармацевтической субстанции в лекарственном препарате, а также давать возможность наилучшим образом различать соединения с близкородственной структурой, которые могут с высокой долей вероятности присутствовать в составе активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственном препарате. Испытания идентификации должны быть специфичными в отношении активной фармацевтической субстанции (например, инфракрасная спектроскопия), испытание только с помощью хроматографического времени удержания не считается специфичным. Использование 2 хроматографических методик, в которых разделение соединений с близкородственной структурой основано на различных принципах, или объединение испытаний в 1 методику (например, ВЭЖХ/УФ на диодной матрице, ВЭЖХ/МС или ГХ/МС) является приемлемым;

в) количественное определение. В отношении всех лекарственных препаратов для определения содержания целевого компонента (вещества) необходимо включить в спецификацию специфичную методику количественного определения, позволяющую получать стабильные результаты. Во многих случаях допускается использовать одну и ту же методику (например, ВЭЖХ) как для количественного определения активной фармацевтической субстанции, так и для определения содержания примесей. Для количественного определения активной фармацевтической субстанции в лекарственных препаратах допускается использование результатов испытаний на однородность содержания, если методы, используемые для определения однородности содержания, являются также приемлемыми для количественного определения. Если представлено обоснование использования неспецифичной методики количественного определения, для достижения общей специфичности необходимо использовать другие подтверждающие методики испытаний. Например, если для количественного определения активной фармацевтической субстанции используется титрование, необходимо использовать комбинацию количественного определения и подходящего испытания на содержание примеси. Если в случае использования неспецифичной методики количественного определения имеются данные о влиянии вспомогательных веществ на результаты анализа,

необходимо использовать специфичную методику;

г) примеси. В спецификации указываются органические и неорганические примеси, продукты деградации (продукты разложения), остаточные растворители. Органические примеси, образующиеся при деградации активной фармацевтической субстанции, и примеси, образующиеся в процессе производства лекарственного препарата, подлежат контролю. Следует установить приемлемые пределы содержания индивидуальных специфицированных продуктов деградации (продуктов разложения), которые представляют собой как идентифицированные, так и неидентифицированные продукты деградации (продукты разложения), а также пределы суммарного содержания продуктов деградации (продуктов разложения). Примеси, образующиеся в процессе синтеза активной фармацевтической субстанции, как правило, контролируются на стадии ее испытания и не включаются в предел содержания суммы примесей. Если технологическая примесь является также продуктом деградации (продуктом разложения), ее содержание необходимо контролировать и включить в предел содержания суммы продуктов деградации (продуктов разложения). Если с помощью надлежащей аналитической методики однозначно доказано, что активная фармацевтическая субстанция, входящая в состав конкретного лекарственного препарата, в конкретных условиях хранения, указанных в регистрационном досье лекарственного препарата, не подвергается деградации, то после регистрации такого лекарственного препарата по согласованию с уполномоченным органом допускается сократить объем испытания на определение содержания продуктов деградации (продуктов разложения) или исключить его из спецификации.

36. В схеме решений **N 5** описана экстраполяция значимых пределов содержания продуктов деградации (продуктов разложения) на основе данных, полученных в процессе разработки. На момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата данные для оценки постоянства процесса производства лекарственного препарата могут быть недостаточными. В связи с этим не допускается устанавливать критерии приемлемости, которые охватывают только данные анализа серий, имеющиеся на момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата.

3. Специфичные испытания (критерии приемлемости)

37. Помимо универсальных испытаний, указанных в **пунктах 34 - 36** настоящих Требований, в отношении отдельных активных фармацевтических субстанций и (или) лекарственных препаратов требуется проведение дополнительных испытаний, описанных в настоящем разделе. Если испытание оказывает влияние на контроль качества серий активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата, в спецификацию необходимо включить индивидуальные испытания (критерии приемлемости). В отдельных случаях (например, после накопления данных об изменении качества лекарственного препарата) требуется проведение иных дополнительных испытаний.

Специфичные испытания (критерии приемлемости) для активных фармацевтических субстанций

38. Следующие специфичные испытания и критерии приемлемости оценки результатов этих испытаний применимы ко всем активным фармацевтическим субстанциям:

а) физико-химические свойства. Указанные свойства включают в себя в том числе рН водного раствора, температуру (диапазон температур) плавления и показатель преломления. Методики, используемые для определения указанных свойств, как правило, уникальны и не требуют сложных измерений (например, капиллярный метод определения температуры плавления, рефрактометрия по Аббе). Испытания, выполняемые с целью подтверждения физико-химических свойств, необходимо проводить на основании физических и химических свойств активной фармацевтической субстанции и ее целевого назначения;

б) размер частиц. Для некоторых активных фармацевтических субстанций, предназначенных для использования в твердых лекарственных препаратах или суспензиях, размер частиц оказывает значительное влияние на скорость растворения, биодоступность и (или) стабильность. В таких случаях следует установить критерии приемлемости и проводить испытание по определению размера частиц с использованием соответствующей методики. В схеме решений **N 6** представлены дополнительные пояснения в отношении имеющихся случаев проведения испытания по определению размера частиц;

в) полиморфные формы. Некоторые активные фармацевтические субстанции существуют в разных кристаллических формах, которые различаются по своим физическим свойствам. Полиморфизм также включает в себя продукты сольватации и гидратации (псевдополиморфы) и аморфные формы. Различия в профиле указанных форм в некоторых случаях оказывают влияние на качество и функциональные характеристики лекарственных препаратов. Если существуют подобные различия с доказанным влиянием на функциональные характеристики лекарственного препарата, его биодоступность или стабильность, то в спецификации необходимо указать соответствующее состояние твердого вещества. Физико-химические измерения и методы обычно используются для определения наличия нескольких полиморфных форм (например, определение точки плавления (включая микроскопию при высокой температуре), инфракрасная спектроскопия (ИК) для веществ в твердом состоянии, порошковая рентгеновская дифракция, методики термического анализа (включая дифференциально-сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциально-термический анализ (ДТА)), Рамановская спектроскопия, световая микроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для веществ в твердом состоянии).

В схемах решений **N 7 (1) - 7 (3)** представлены дополнительные пояснения, когда и как следует контролировать и анализировать полиморфные формы. Указанные схемы решений следует применять последовательно.

В схемах решений **N 7 (1) и 7 (2)** представлен алгоритм для определения того, проявляет ли активная фармацевтическая субстанция полиморфизм и влияют ли различные полиморфные формы на функциональные характеристики лекарственного препарата.

Схему решений **N 7 (3)** следует использовать в том случае, если активная фармацевтическая субстанция проявляет полиморфизм и он оказывает влияние на функциональные характеристики лекарственного препарата. С помощью этой схемы решений следует проанализировать возможность изменений профиля полиморфных форм в лекарственном препарате, а также способность таких изменений оказывать влияние на функциональные характеристики лекарственного препарата.

Как правило, очень трудно технически проанализировать полиморфные изменения в лекарственных препаратах. В целях контроля функциональных характеристик лекарственного препарата обычно используются косвенные испытания (например, растворение) (схема решений **N 7 (3)**), а определение содержания полиморфных форм и установление критериев приемлемости для такого испытания следует проводить только в крайнем случае;

г) испытания для хиральных активных фармацевтических субстанций. Если активная фармацевтическая субстанция представляет собой преимущественно одиночный энантиомер, а содержание противоположного энантиомера ниже квалификационных и идентификационных пороговых значений, приведенных в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией, то противоположный энантиомер не определяется по причине практической сложности определения при низком уровне его содержания. Однако такую энантиомерную примесь в хиральной активной фармацевтической субстанции и соответствующих ей лекарственных препаратах следует контролировать в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых

Комиссией. В схеме решений N 8 представлены в обобщенной форме условия, требующие проведения испытаний идентификации хиральных соединений, испытаний на определение содержания примесей и на количественное определение как для активных фармацевтических субстанций, так и для лекарственных препаратов в соответствии со следующими концепциями (схема решений N 8 не применяется к хиральным субстанциям природного происхождения).

Для хиральных активных фармацевтических субстанций испытания проводятся как в активной фармацевтической субстанции, так и в лекарственном препарате.

В активной фармацевтической субстанции проводятся следующие испытания:

примеси. Контроль противоположного энантиомера хиральных активных фармацевтических субстанций, разработанных в качестве одиночного энантиомера, проводится таким же образом, как и в отношении других примесей. Однако технические ограничения могут препятствовать использованию тех же пределов количественного определения содержания (квалификационных пределов), что и для основного энантиомера. Следует также подтвердить надежность контроля путем подходящих испытаний исходного сырья или промежуточной продукции с использованием соответствующего обоснования;

количественное определение. В спецификацию должно быть включено испытание на количественное определение активной фармацевтической субстанции, позволяющее селективно устанавливать содержание в ней энантиомеров. Для выполнения этих условий считается приемлемым использование специфичной для хирального соединения методики количественного определения с соответствующими методами контроля энантиомерной примеси;

идентификация. Для активной фармацевтической субстанции, разработанной в качестве одиночного энантиомера, испытания идентификации должны позволять различать каждый энантиомер и рацемат (рацемическую смесь энантиомеров). Выделяются 2 случая, при которых активная фармацевтическая субстанция, представляющая собой рацемическую смесь, требует выполнения испытания идентификации стереоизомеров при проведении испытаний на дату выпуска (испытания на пригодность):

при высокой вероятности перехода энантиомера из одной формы в другую;

при возникновении оснований для избирательной кристаллизации, которая способна привести к непреднамеренному образованию нерацемической смеси.

В лекарственном препарате для хиральной активной фармацевтической субстанции проводятся следующие испытания:

продукты деградации (продукты разложения). При отсутствии подтверждения того, что при производстве лекарственной формы и ее хранении рацемизация является незначительной, необходимо осуществлять контроль содержания второго энантиомера в лекарственном препарате;

количественное определение. Если доказано, что в процессе производства лекарственной формы и ее хранении рацемизация является незначительной, допускается использование методики количественного определения, неспецифичной в отношении хирального соединения. В иных случаях необходимо использовать методику, специфичную в отношении хирального соединения, или, в качестве альтернативы, комбинацию неспецифичной методики и валидированной методики контроля содержания противоположного энантиомера;

идентификация. В спецификацию лекарственного препарата на момент выпуска, как правило, не включается стереоспецифическое испытание идентификации. Если при производстве лекарственной формы и ее хранении рацемизация является незначительной, то стереоспецифичное испытание идентификации следует включить в спецификацию активной

фармацевтической субстанции. Если в лекарственной форме происходит рацемизация, то для подтверждения подлинности используется хиральная методика количественного определения или испытание на энантиомерную примесь в лекарственном препарате;

д) содержание воды. Данное испытание проводится в случае, если активная фармацевтическая субстанция гигроскопична, или влага вызывает ее деградацию, или активная фармацевтическая субстанция представляет собой стехиометрический гидрат. Критерии приемлемости допускается обосновывать с помощью данных об эффектах гидратации или абсорбции влаги. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, но предпочтительно использовать методику обнаружения, специфичную в отношении воды (например, титрование по методу Фишера);

е) неорганические примеси. На основе данных, полученных при разработке, и сведений о процессе производства лекарственного препарата следует определить необходимость включения в спецификацию испытаний и критериев приемлемости для неорганических примесей (например, катализаторов). Методики и критерии приемлемости для сульфатной золы (общей золы) должны соответствовать требованиям [Фармакопеи](#) Союза, а при отсутствии в ней соответствующих данных - требованиям фармакопей государств-членов. Прочие неорганические примеси допускается определять с помощью других подходящих методик (например, атомно-абсорбционной спектроскопии);

ж) микробиологическая чистота. В спецификации, если это необходимо, приводится указание общего содержания аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информация о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в лекарственном препарате не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Присутствие микроорганизмов необходимо определить с использованием фармакопейных методик. Разновидности микробиологических испытаний и критериев приемлемости следует определять на основании свойств активной фармацевтической субстанции, способа производства и предлагаемого применения лекарственного препарата. Например, в отношении стерильных активных фармацевтических субстанций следует проводить испытание на стерильность, а в отношении активной фармацевтической субстанции, используемой для приготовления инъекционных форм лекарственных препаратов, - испытание на эндотоксины. В схеме решений **N 1** представлены дополнительные пояснения, в каких случаях следует включить в спецификацию испытания на микробиологическую чистоту.

Специфические испытания (критерии приемлемости) для лекарственных препаратов

39. Указанные в [пунктах 40 и 41](#) настоящих Требований испытания представляют собой перечень разновидностей испытаний и критериев приемлемости оценки результатов этих испытаний для различных групп лекарственных препаратов, который следует включить в их спецификацию. В [пунктах 40 и 41](#) настоящих Требований рассматриваются твердые и жидкие лекарственные формы для приема внутрь и парентеральные лекарственные формы (малого и большого объемов). Указанные в [пунктах 40 и 41](#) настоящих Требований испытания и подходы также применимы к другим лекарственным формам.

Твердые лекарственные формы для приема внутрь

40. К мягким капсулам и гранулам применимы следующие испытания на:

а) растворение. В спецификацию твердых лекарственных форм для приема внутрь, как правило, включаются испытания для определения высвобождения активной фармацевтической субстанции из лекарственного препарата. В отношении лекарственных форм с немедленным

высвобождением, как правило, достаточно "одноточечных" измерений. В отношении лекарственных форм с модифицированным высвобождением необходимо подобрать подходящие условия испытаний и методику отбора проб. Например, в отношении лекарственных форм с пролонгированным высвобождением отбор проб необходимо осуществлять в нескольких временных точках, а в отношении лекарственных форм с отсроченным высвобождением следует проводить двухэтапное испытание (последовательно или параллельно, с использованием различных сред в зависимости от ситуации). В таких случаях при выборе испытаний и установлении критериев приемлемости необходимо принимать во внимание популяцию пациентов, которым предназначается лекарственный препарат (например, лица пожилого возраста, страдающие ахлоргидрией). В некоторых случаях испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость (схема решений [N 3 \(1\)](#)).

Если изменение скорости растворения лекарственных препаратов с немедленным высвобождением оказывает значительное влияние на биодоступность, следует предусмотреть такие условия испытаний, при которых станет возможным выявление серий с неприемлемой биодоступностью. Если изменения в составе или в параметрах процесса производства лекарственного препарата существенно влияют на растворение и такие изменения не контролируются с помощью другого установленного в спецификации метода, то необходимо предусмотреть условия испытания на растворение, которые будут способствовать распознаванию подобных изменений (схема решений [N 3 \(2\)](#)).

Если растворение существенно влияет на биодоступность, то необходимо установить критерии приемлемости для испытания на растворение, позволяющие отбраковать серии с неприемлемой биодоступностью. В иных случаях необходимо выбрать такие условия испытания и критерии приемлемости, которые позволят выбрать серии, пригодные для применения лекарственного препарата в медицинских целях (схема решений [N 3 \(2\)](#)).

В отношении лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением активных фармацевтических субстанций, проявляющих различную скорость высвобождения, в целях установления критериев приемлемости допускается для их обоснования использовать *in vivo* (*in vitro*) корреляцию при наличии данных о биодоступности в организме человека таких лекарственных препаратов. Если данные о биодоступности в организме человека отсутствуют и невозможно подтвердить, что высвобождение активной фармацевтической субстанции не зависит от условий испытаний *in vitro*, то критерии приемлемости устанавливаются на основании имеющихся результатов испытаний серий. Допустимые отклонения средней скорости высвобождения во всех временных точках не должны превышать +/- 10% от заявленного содержания активной фармацевтической субстанции (то есть общая вариабельность не более 20%: например, требование 50 +/- 10% означает, что приемлемый диапазон равен 40 - 60%), если только более широкий диапазон не обоснован исследованием биоэквивалентности (схема решений [N 3 \(3\)](#));

б) распадаемость. В отношении быстрорастворимых лекарственных препаратов (растворение > 80% за 15 минут при pH, равном 1,2, 4,0 и 6,8), содержащих хорошо растворимые активные фармацевтические субстанции в физиологическом диапазоне значений pH (доза растворяется в среде объемом менее 250 мл при pH от 1,2 до 6,8), испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость. Проведение испытания на распадаемость наиболее важно, если была установлена взаимосвязь с растворением или было показано, что определение распадаемости подходит лучше, чем испытание на растворение. В таких случаях испытание на растворение допускается не проводить при наличии соответствующего обоснования. При выборе испытаний на растворение или распадаемость предполагается, что для подтверждения устойчивости состава лекарственного препарата и производственного процесса будет представлена информация о разработке лекарственного препарата (схема решений [N 3 \(1\)](#));

в) твердость и (или) истираемость. Если указанные испытания выполняются в процессе производства лекарственного препарата, то эти фармацевтико-технологические показатели не

требуется включать в спецификацию. Если твердость и истираемость оказывают критическое влияние на качество лекарственного препарата (например, жевательных таблеток), то в спецификацию необходимо включить соответствующие испытания и критерии приемлемости;

г) однородность единиц дозирования (однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания активной фармацевтической субстанции в единице дозированной формы). При испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. В спецификацию включают одно из этих испытаний. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства лекарственного препарата; при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Если отклонения в массе лекарственных препаратов превышают пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявитель в ходе разработки должен удостовериться, что гомогенность лекарственного препарата является удовлетворительной;

д) определение содержания воды. При необходимости в спецификацию включается испытание на определение содержания воды. Критерии приемлемости допускается обосновывать данными о влиянии гидратации или абсорбции воды лекарственным препаратом. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, но предпочтительнее использовать методику обнаружения, специфичную в отношении воды (например, титрование по методу Фишера);

е) микробиологическую чистоту. Указанные испытания необходимы для подтверждения выполнения [Правил](#) надлежащей производственной практики и для обеспечения качества лекарственного препарата. Такие испытания в отношении лекарственных препаратов допускается не проводить, если выполняются 2 условия одновременно:

компоненты лекарственного препарата подвергаются испытаниям до начала производства;

в процессе производства лекарственного препарата по результатам валидационных исследований отсутствует значительный риск микробной контаминации или пролиферации.

Положения настоящих Требований распространяются на вспомогательные вещества и на лекарственные препараты. В обоих случаях допускается использовать подход, основанный на проведении выборочных испытаний (если он применим) (схема решений [N 1](#)).

В спецификацию необходимо включить критерии приемлемости для содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информацию о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в лекарственном препарате не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, при этом частота отбора проб или временные точки производственного процесса должны быть обоснованы данными валидации и накопленным опытом. При выборе вида испытаний на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу активной фармацевтической субстанции, способ производства и назначение лекарственного препарата. При должном научном обосновании в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь допускается не проводить испытания на микробиологическую чистоту. Дополнительные пояснения о том, в каких случаях следует проводить микробиологические испытания, представлены в схеме решений [N 2](#).

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь

41. Для жидких лекарственных форм для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь, применяются испытания на:

а) однородность единиц дозирования. Понятие включает в себя как однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, так и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания активной фармацевтической субстанции в лекарственном препарате. При испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. В спецификацию, как правило, включается информация только об одном из этих испытаний. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства лекарственного препарата, при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Это правило распространяется на лекарственные средства как в однодозовых, так и в многодозовых упаковках. Если отклонения в массе лекарственных препаратов превышают пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонений в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность лекарственного препарата является удовлетворительной.

Единица дозирования - это доза, применяемая пациентом за 1 прием. Если фактически применяемая пациентом доза контролируется, ее можно определить напрямую или расчетным методом (путем деления общей измеренной массы или объема лекарственного препарата на предполагаемое число доз). Если устройство для дозирования (например, медицинская пипетка или пробка-капельница для флаконов) является составной частью упаковки, то в целях определения дозы необходимо использовать это устройство. В противном случае необходимо использовать стандартные единицы измерения объема. Выбор дозирующего устройства осуществляется в ходе разработки. Для порошков, предназначенных для растворения, как правило, считается приемлемым испытание на однородность массы;

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

в) микробиологическую чистоту. Испытание на микробиологическую чистоту необходимо для подтверждения соблюдения [Правил](#) надлежащей производственной практики и для обеспечения качества лекарственного препарата. Такое испытание в отношении лекарственных препаратов допускается не проводить, если выполняются 2 условия:

компоненты лекарственного препарата подвергаются испытаниям до начала производства;

в процессе производства лекарственного препарата по результатам валидационных исследований отсутствует значительный риск микробной контаминации или пролиферации.

Положения настоящих Требований распространяются как на вспомогательные вещества, так и на лекарственные препараты. В обоих случаях допускается использовать подход, основанный на проведении выборочных испытаний (если он применим) (схема решений [N 1](#)).

В спецификации необходимо указать критерии приемлемости для содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информацию о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в лекарственном препарате не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, при этом частота отбора проб или временные точки производственного процесса должны быть обоснованы данными и накопленным опытом. При выборе вида испытания на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу активной фармацевтической субстанции, способ производства и назначение лекарственного препарата. При должном научном обосновании в отношении жидких лекарственных форм для приема внутрь допускается не проводить испытание на микробиологическую чистоту. Дополнительные пояснения о том, в каких случаях следует проводить такое испытание, представлены в схеме решений [N 2](#);

г) содержание антимикробного консерванта. В отношении жидких лекарственных форм для

приема внутрь, требующих добавления antimicrobial консерванта, необходимо установить критерии приемлемости относительно его содержания. При выборе критериев приемлемости содержания antimicrobial консерванта следует руководствоваться количеством antimicrobial консерванта, необходимым для поддержания микробиологической чистоты лекарственного препарата на всех этапах его применения и в течение всего срока годности (срока хранения). Необходимо, используя фармакопейные методики, доказать эффективность antimicrobial консерванта в отношении задержки роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации. Испытание на содержание antimicrobial консерванта, как правило, необходимо проводить при выпуске серии. В некоторых случаях взамен проведения испытания при выпуске достаточным является проведение испытания в процессе производства лекарственного препарата. В случае если испытание на содержание antimicrobial консерванта является внутрипроизводственным, его критерии приемлемости также необходимо включить в спецификацию. Несмотря на то, что химическое испытание на содержание antimicrobial консерванта является стандартным показателем, включаемым в спецификацию, в ходе разработки, масштабирования и на протяжении срока годности (срока хранения) (например, при испытании на стабильность в соответствии с [Требованиями](#) к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. N 69) должна быть доказана эффективность antimicrobial консерванта;

д) содержание антиоксидантов. Испытание на содержание антиоксидантов необходимо проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах на основании данных о разработке лекарственного препарата и результатов испытания стабильности допускается не проводить испытание на содержание антиоксидантов на конец срока годности (срока хранения), а взамен испытания при выпуске провести испытание в процессе производства лекарственного препарата (при наличии соответствующего обоснования). Если испытание на содержание антиоксидантов проводится в процессе производства лекарственного препарата, то критерии приемлемости необходимо включить в спецификацию. Если испытание на содержание антиоксидантов проводится исключительно при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему упаковки (укупорки) для применения такого подхода следует провести повторное испытание;

е) содержание экстрагируемых веществ. Если данные, полученные в ходе разработки и испытаний стабильности активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата, свидетельствуют о том, что содержание экстрагируемых из системы упаковки (укупорки) веществ постоянно ниже уровней, которые являются приемлемыми и безопасными, то допускается исключить испытание на их содержание из спецификации. При внесении изменений в систему упаковки (укупорки) или в состав лекарственного препарата этот подход необходимо пересмотреть. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытания и включения в спецификацию критериев приемлемости для веществ, экстрагируемых из компонентов системы упаковки (укупорки) (например, из резиновых пробок, прокладок в колпачке, пластиковых флаконов и т.д.), то в отношении лекарственных препаратов, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла или помещенных в стеклянные флаконы с укупорочными элементами, изготовленными не из стекла, необходимо проведение испытания на содержание экстрагируемых веществ и установление критериев приемлемости для такого испытания. Следует указать компоненты системы упаковки (укупорки) и представить данные о таких компонентах, начиная с наиболее ранней стадии разработки лекарственного препарата;

ж) содержание спирта. Если в соответствии с [Требованиями](#) к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 76, в информации на этикетке указывается содержание спирта, то его необходимо включить в спецификацию. Содержание спирта определяется методом прямого количественного определения или расчетным методом;

з) растворение. В отношении суспензий для приема внутрь и сухих порошкообразных лекарственных препаратов, подлежащих ресуспендированию, в дополнение к описанным в подпунктах "а" - "ж" настоящего пункта показателям качества в спецификацию следует включить (например, в отношении нерастворимых активных фармацевтических субстанций) данные об испытании на растворение и критериях приемлемости. Испытание на растворение следует проводить при выпуске серии. При наличии обоснований, полученных в ходе разработки лекарственного препарата, испытание допускается проводить в процессе производства лекарственного препарата. Приборы для проведения испытания, среды и условия испытания должны быть фармакопейными, в противном случае необходимо представить соответствующее обоснование. Методики растворения с использованием фармакопейных или нефармакопейных условий и приборов необходимо валидировать.

В отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением, как правило, достаточно "одноточечных" определений. В отношении лекарственных форм с модифицированным высвобождением отбор проб необходимо осуществлять во множестве точек через соответствующие временные интервалы. Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений. При этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми;

и) распределение частиц по размеру. В спецификацию следует включить количественные критерии приемлемости и методики определения размера частиц. При выборе между испытанием на растворение и испытанием на распределение частиц по размеру необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки лекарственного препарата. Испытание на распределение частиц по размеру следует осуществлять при выпуске. При наличии обоснований в виде данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата, испытание допускается проводить в процессе производства лекарственного препарата. Если в ходе разработки доказано, что лекарственный препарат постоянно характеризуется быстрым высвобождением активной фармацевтической субстанции, то допускается рассмотреть необходимость исключения испытания на распределение частиц по размеру из спецификации.

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

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

к) ресуспендируемость. Для суспензий, характеризующихся оседанием частиц дисперсной фазы при хранении (седиментацией), необходимо установить критерии приемлемости в отношении ресуспендируемости. Подходящей методикой служит взбалтывание. В спецификации указывается методика проведения испытания (механическим или ручным способом). Следует четко установить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. В целях обоснования допустимости проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации допускается использовать данные, полученные в ходе разработки лекарственного препарата;

л) реологические свойства. Для относительно вязких растворов и суспензий в спецификацию следует включить испытание на реологические свойства (вязкость, удельную плотность). Необходимо указать методику испытания и критерии приемлемости. Для обоснования

допустимости проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

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

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

Лекарственные препараты для парентерального применения

42. Для парентеральных лекарственных препаратов применяются испытания на:

а) однородность единиц дозирования. Условия включения испытания в спецификацию приведены в абзаце первом подпункта "а" пункта 41 настоящих Требований. В отношении порошков для восстановления, не содержащих других добавленных активных и вспомогательных веществ, а также в отношении многокомпонентных порошков для восстановления, полученных из истинных растворов, лиофилизированных в конечном контейнере, считается приемлемым испытание на однородность массы;

б) pH. Если применимо, необходимо представить критерии приемлемости по pH и обосновать предлагаемый диапазон;

в) стерильность. Для всех парентеральных лекарственных препаратов в спецификацию необходимо включить методику испытания и критерий приемлемости для оценки стерильности. Если данные, полученные в ходе разработки и валидации, позволяют обосновать выпуск по параметрам, такой подход допускается предложить в отношении лекарственных препаратов, подвергающихся терминальной (заключительной) стерилизации;

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

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

е) содержание воды. Для неводных парентеральных лекарственных препаратов и парентеральных лекарственных препаратов, требующих восстановления, следует указать аналитическую методику и критерий приемлемости относительно содержания воды в соответствии с подпунктом "н" пункта 41 настоящих Требований;

ж) содержание antimicrobial консерванта. Условия включения испытания в спецификацию приведены в подпункте "г" пункта 41 настоящих Требований;

з) содержание антиоксидантов (антиоксидантных консервантов). Условия включения

испытания в спецификацию приведены в [подпункте "д" пункта 41](#) настоящих Требований;

и) содержание экстрагируемых веществ. Условия включения испытания в спецификацию приведены в [подпункте "е" пункта 41](#) настоящих Требований;

к) функциональные характеристики систем доставки. Парентеральные лекарственные формы, упакованные в предварительно заполненные шприцы, картриджи-автоинжекторы или их эквиваленты, необходимо подвергать испытаниям с соответствующими критериями приемлемости в отношении функциональных характеристик системы доставки. К ним относятся контроль проходимости иглы, давление и герметичность укупорки (наличие утечки из системы доставки) и (или) такие параметры, как усилие для снятия винтового колпачка, усилие для перемещения поршня и усилие для приведения в действие инжектора. При определенных обстоятельствах указанные испытания допускается проводить в процессе производства лекарственного препарата. Для обоснования допустимости проведения выборочных испытаний серий или исключения некоторых или всех характеристик из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки лекарственного препарата;

л) осмолярность. Если на этикетке лекарственного препарата указывается его тоничность, необходимо осуществлять надлежащий контроль осмолярности. Для обоснования проведения данного испытания в процессе производства лекарственного препарата, выборочных испытаний серий или определения осмолярности расчетным методом допускается использовать данные, полученные в ходе разработки лекарственного препарата и при валидации производственного процесса;

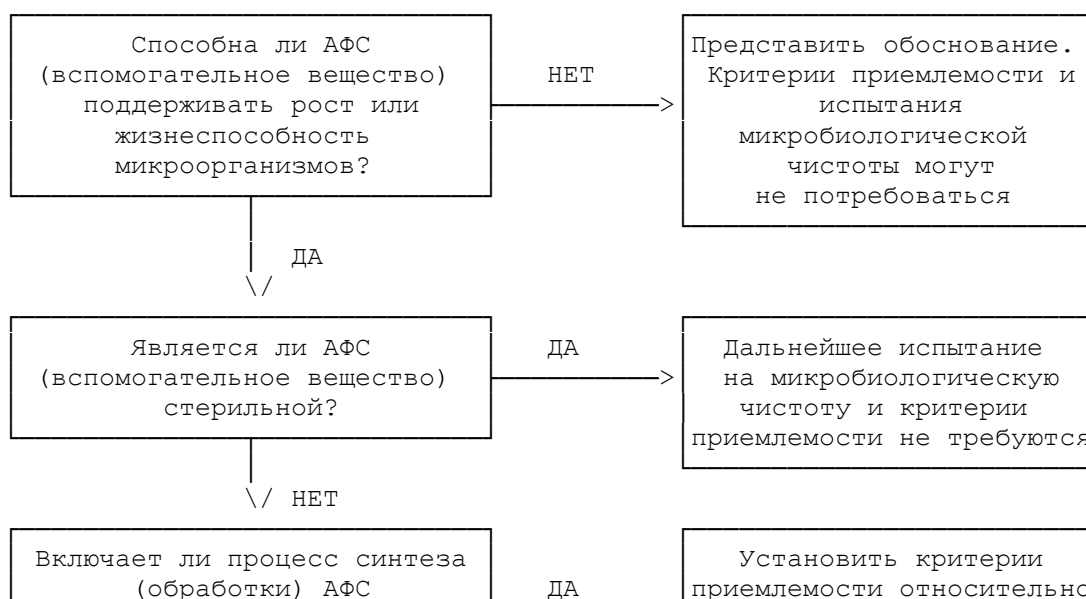
м) распределение частиц по размеру. Условия включения испытания в спецификацию приведены в [подпункте "и" пункта 41](#) настоящих Требований;

н) ресуспендируемость. Условия включения испытания в спецификацию приведены в [подпункте "к" пункта 41](#) настоящих Требований;

о) время восстановления. Условия включения испытания в спецификацию приведены в [подпункте "м" пункта 41](#) настоящих Требований.

Схема решений N 1

Показатели микробиологической чистоты активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ



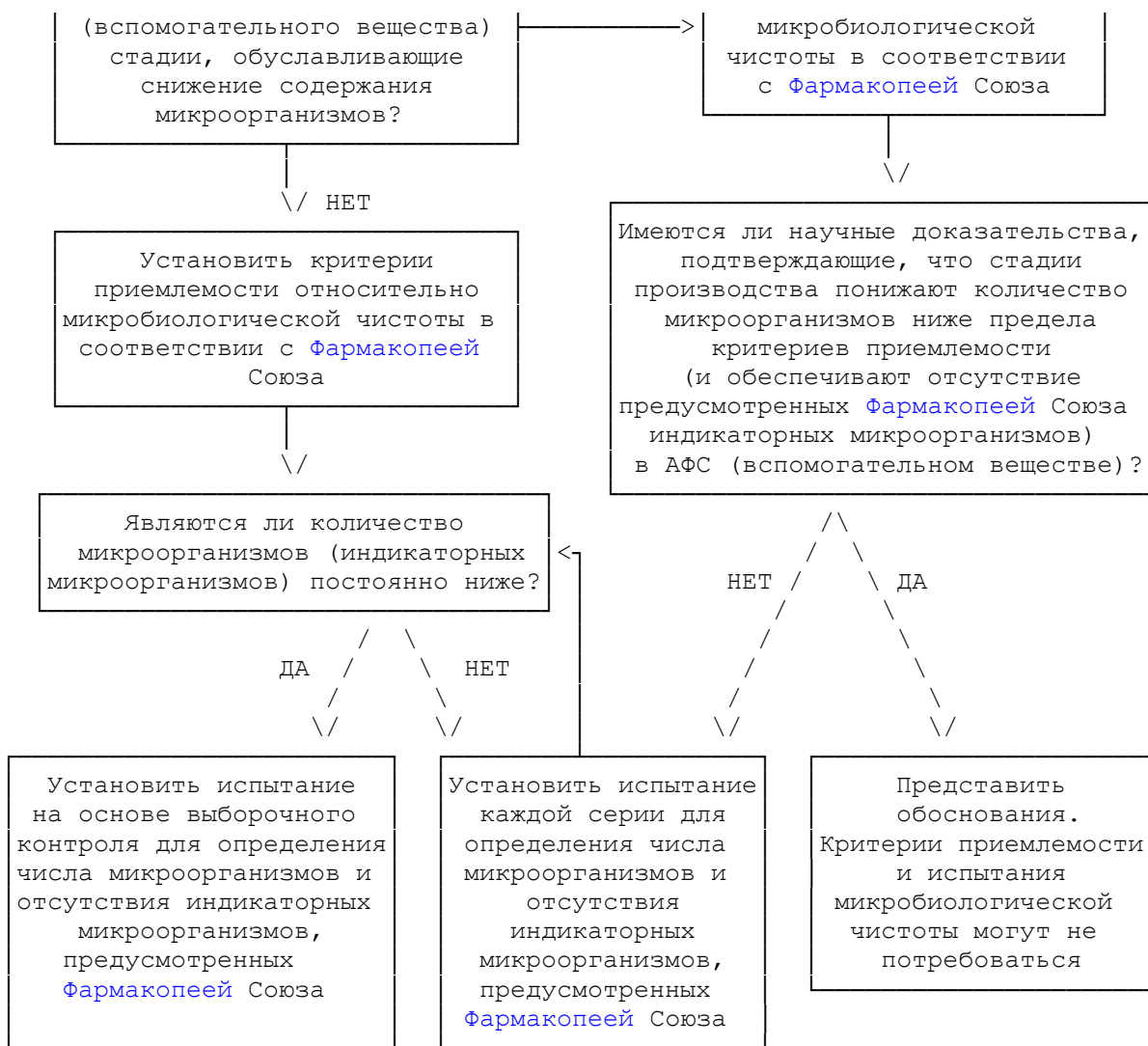
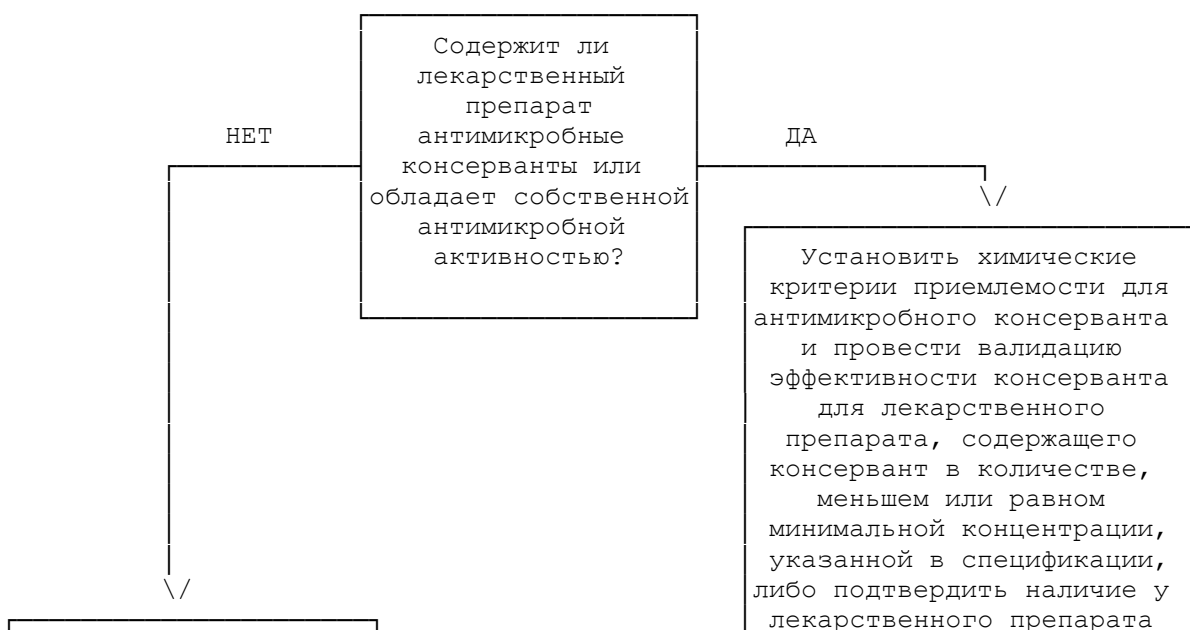


Схема решений N 2

Показатели микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов



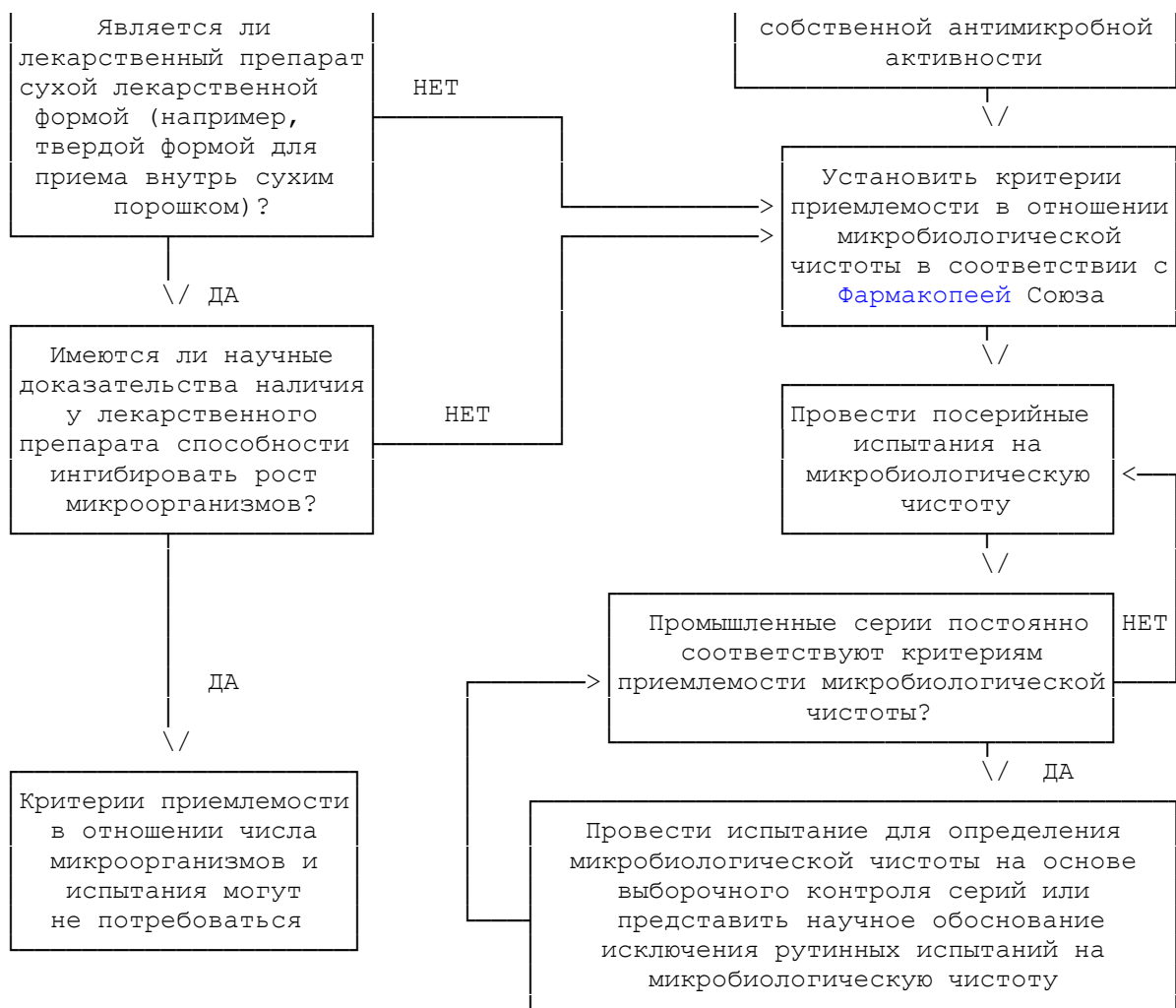
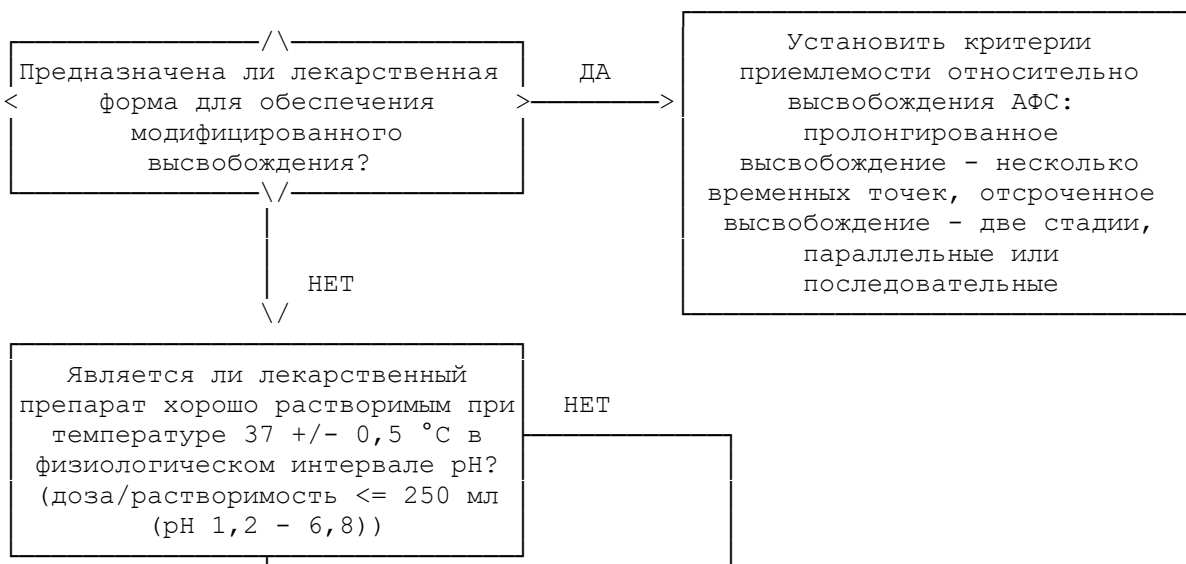
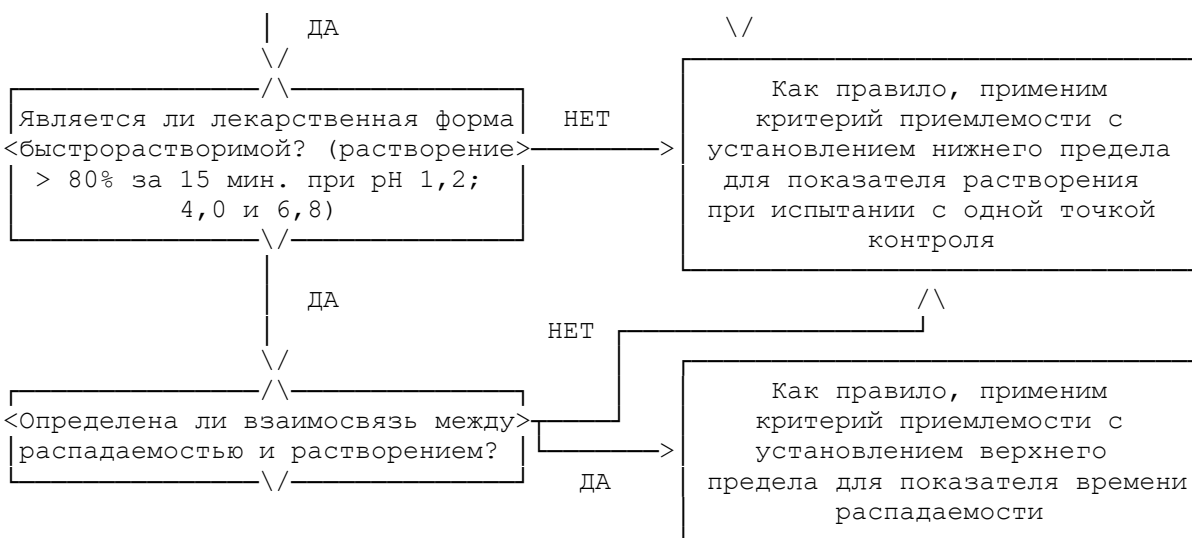


Схема решений N 3

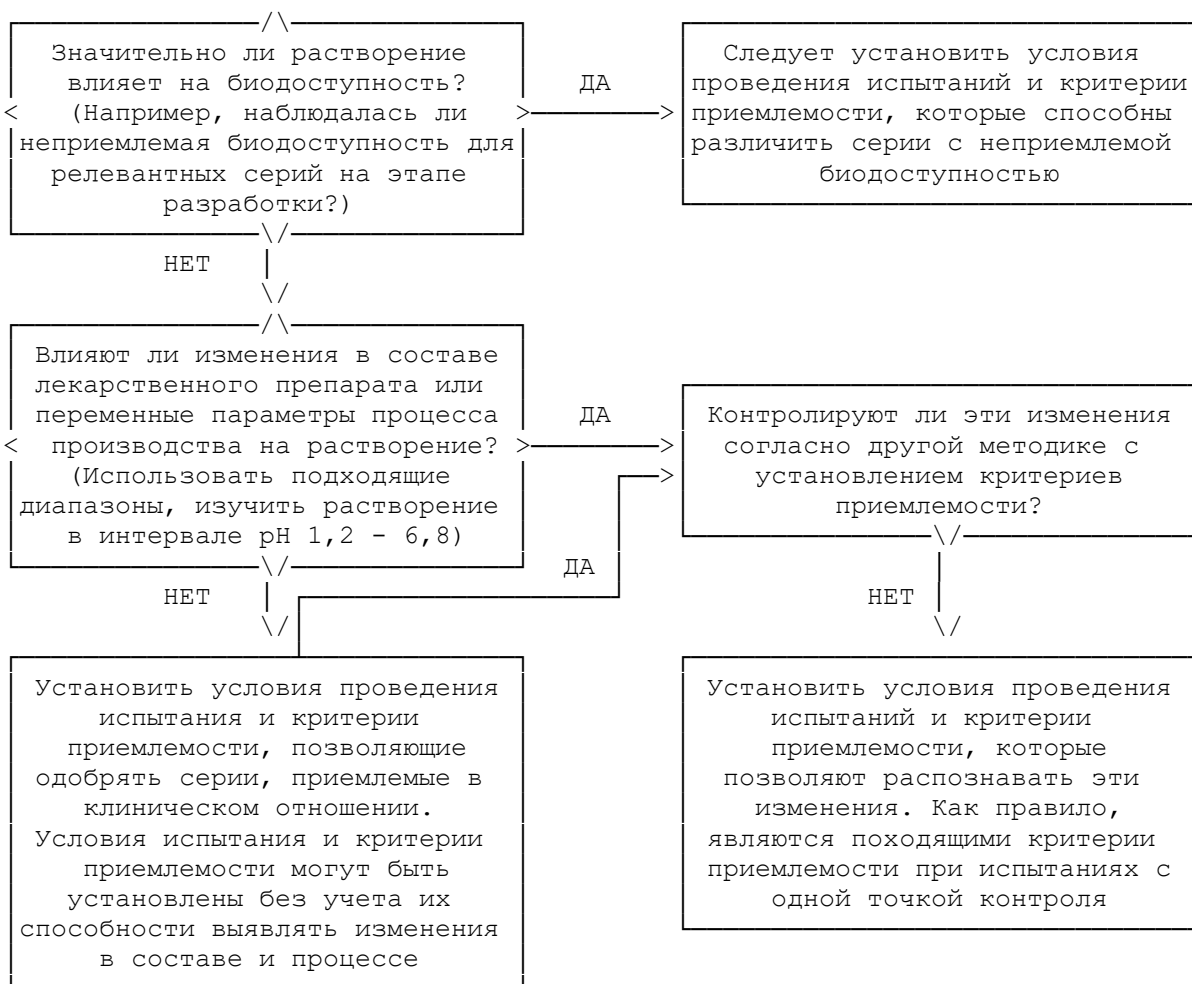
Установление критериев приемлемости для теста "Растворение" лекарственных препаратов

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





2. Какие особые условия проведения испытания и критерии приемлемости являются подходящими (немедленное высвобождение)?



3. Какие диапазоны приемлемости являются подходящими (пролонгированное высвобождение)?



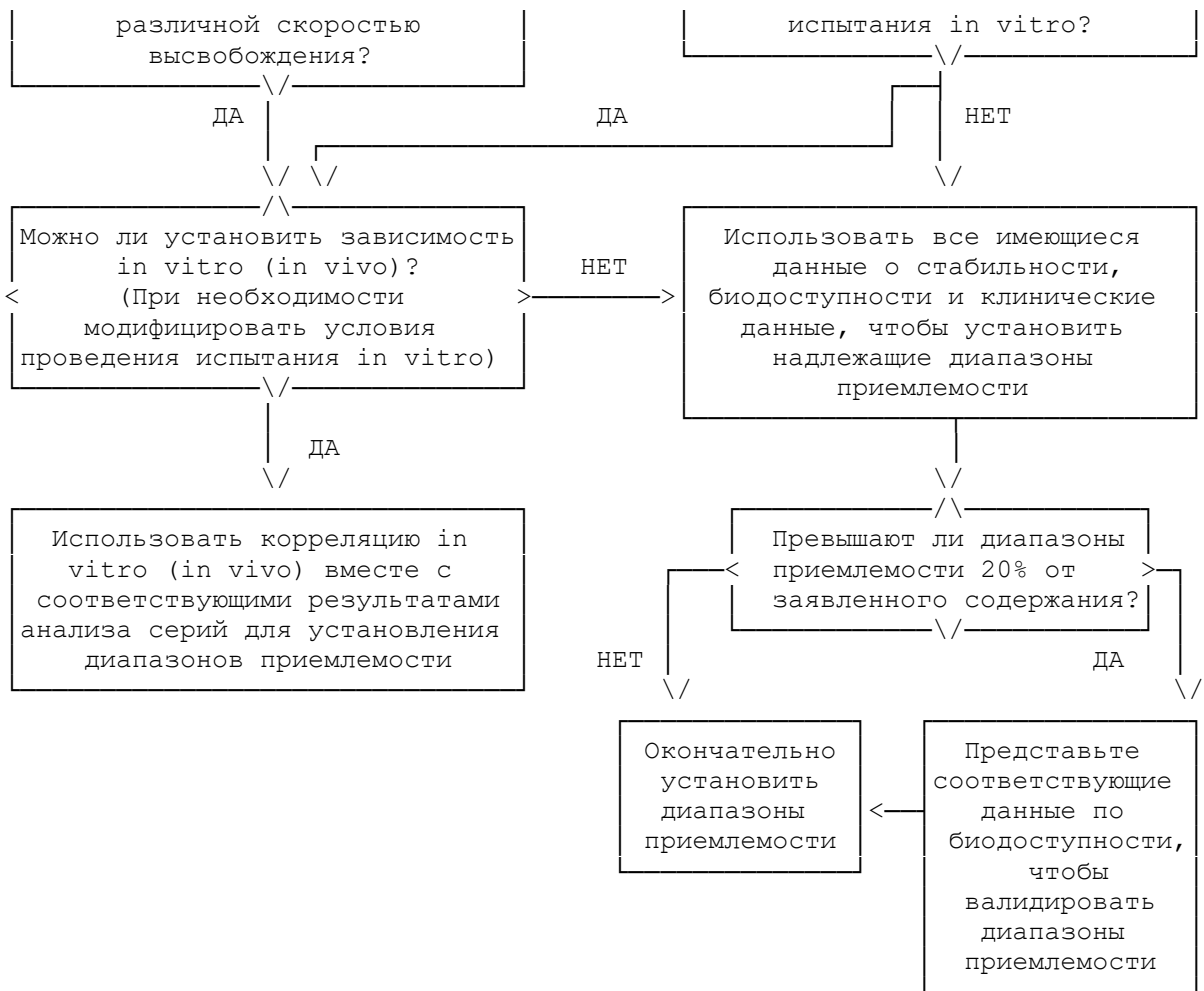
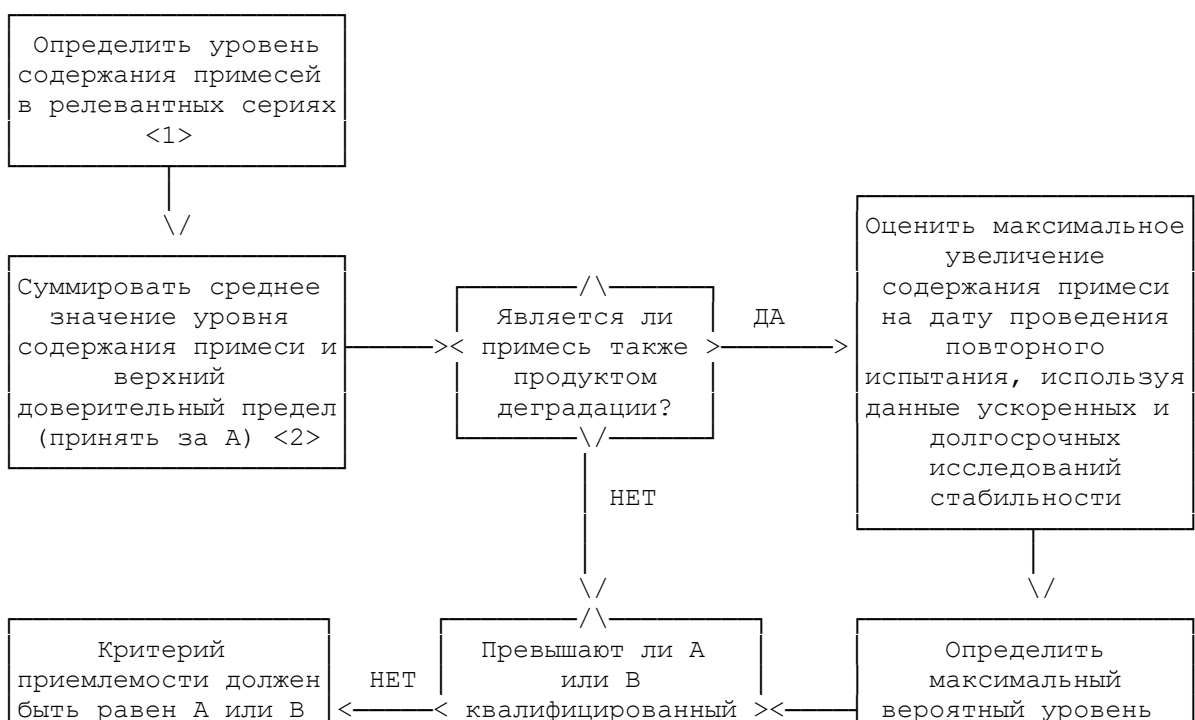
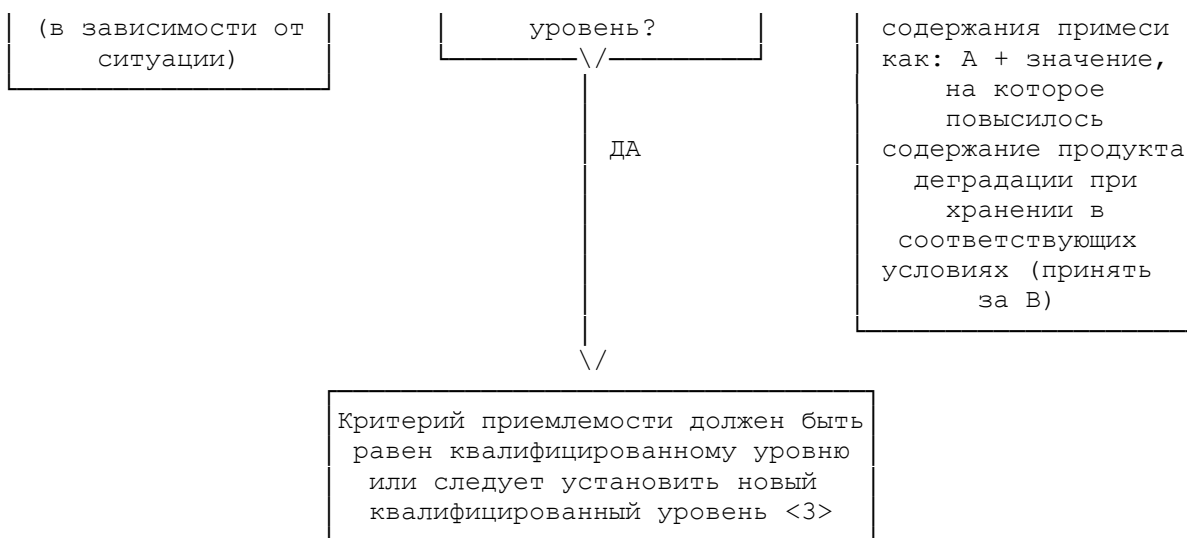


Схема решений N 4

Установление критерия приемлемости для контролируемой примеси в активной фармацевтической субстанции





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

<2> Верхний доверительный предел равен стандартному отклонению результатов анализа серий, умноженному на 3.

<3> Определяется в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией.

Схема решений N 5

Установление критерия приемлемости для продукта деградации (продукта разложения) в лекарственном препарате



↓ ДА
∨∨

Критерий приемлемости должен быть равен квалифицированному уровню или следует установить новый квалифицированный уровень <3> или новые условия хранения, либо сократить срок годности (срок хранения)

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

<2> Порядок определения А и В представлен в схеме решений N 4.

<3> Определяется в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией.

Схема решений N 6

Установление критериев приемлемости относительно размера частиц активной фармацевтической субстанции (АФС)

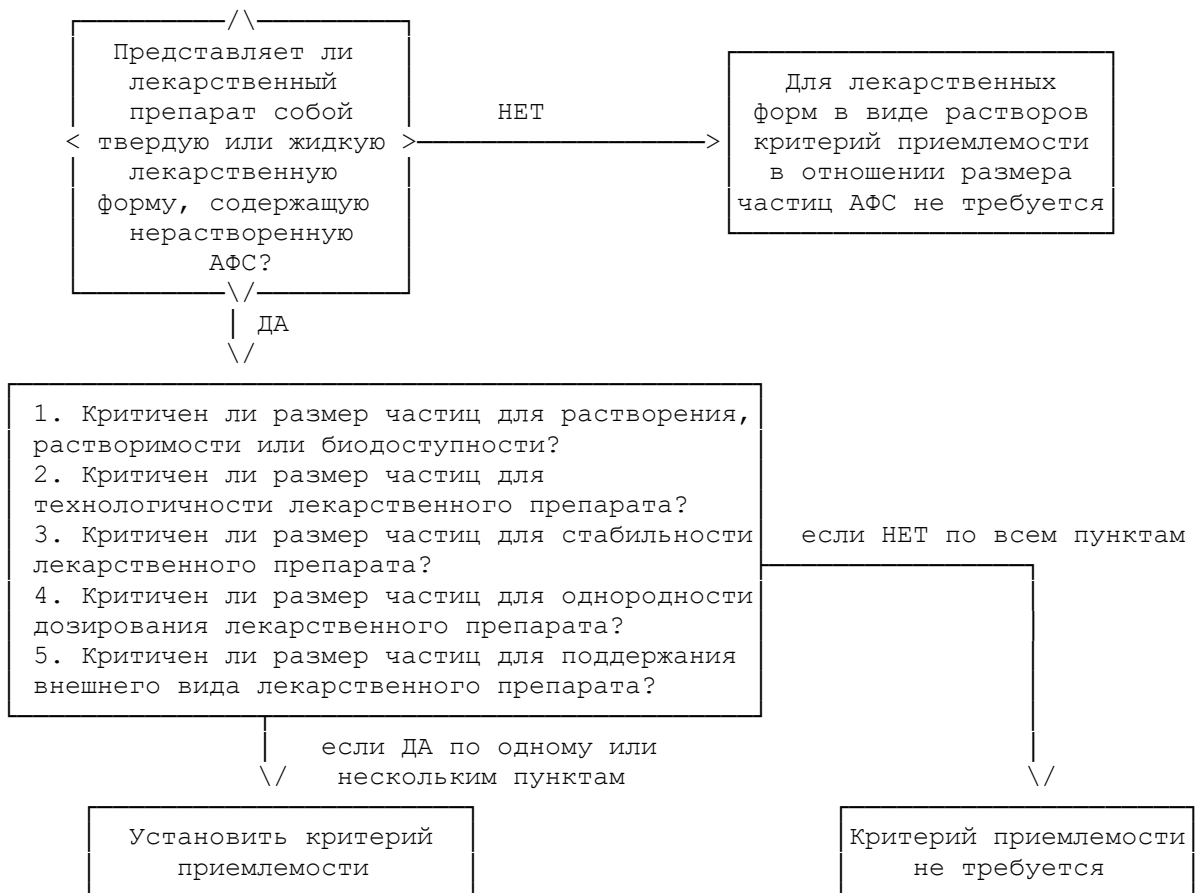
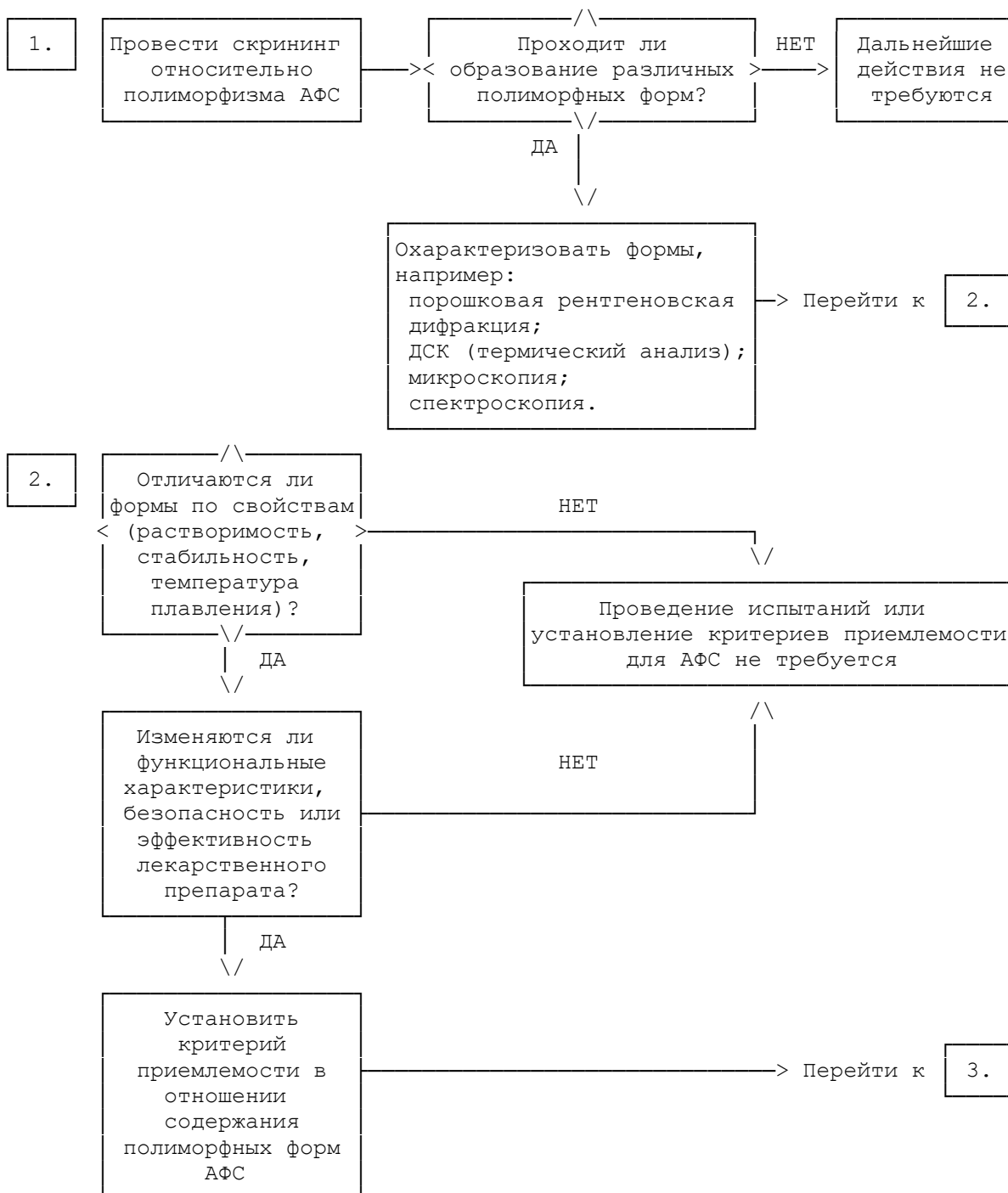


Схема решений N 7

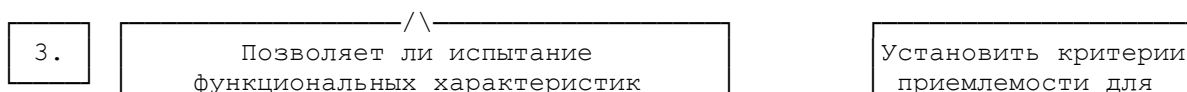
Определение необходимости введения критериев приемлемости относительно полиморфизма активных

**фармацевтических субстанций (АФС)
и лекарственных препаратов**

Активная фармацевтическая субстанция



**Лекарственный препарат в виде твердой или жидкой
лекарственной формы, содержащей нерастворенную активную
фармацевтическую субстанцию (АФС) при наличии методик
измерения содержания полиморфных форм
в лекарственном препарате**



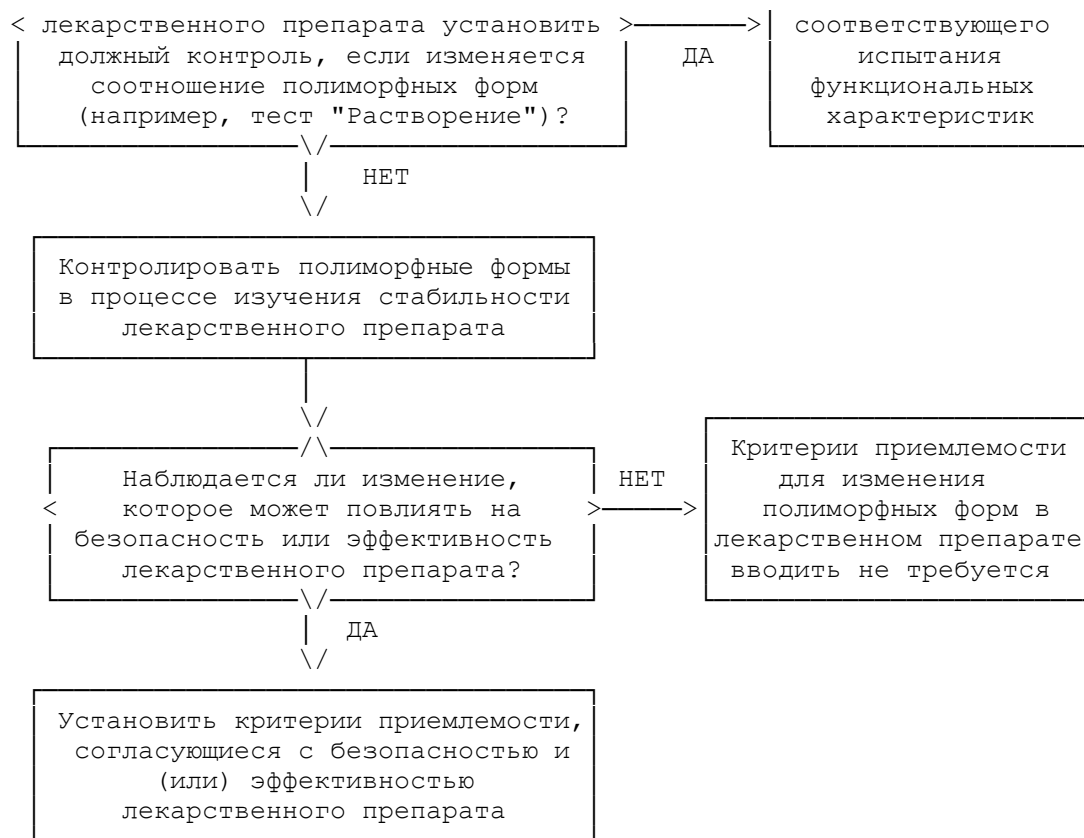
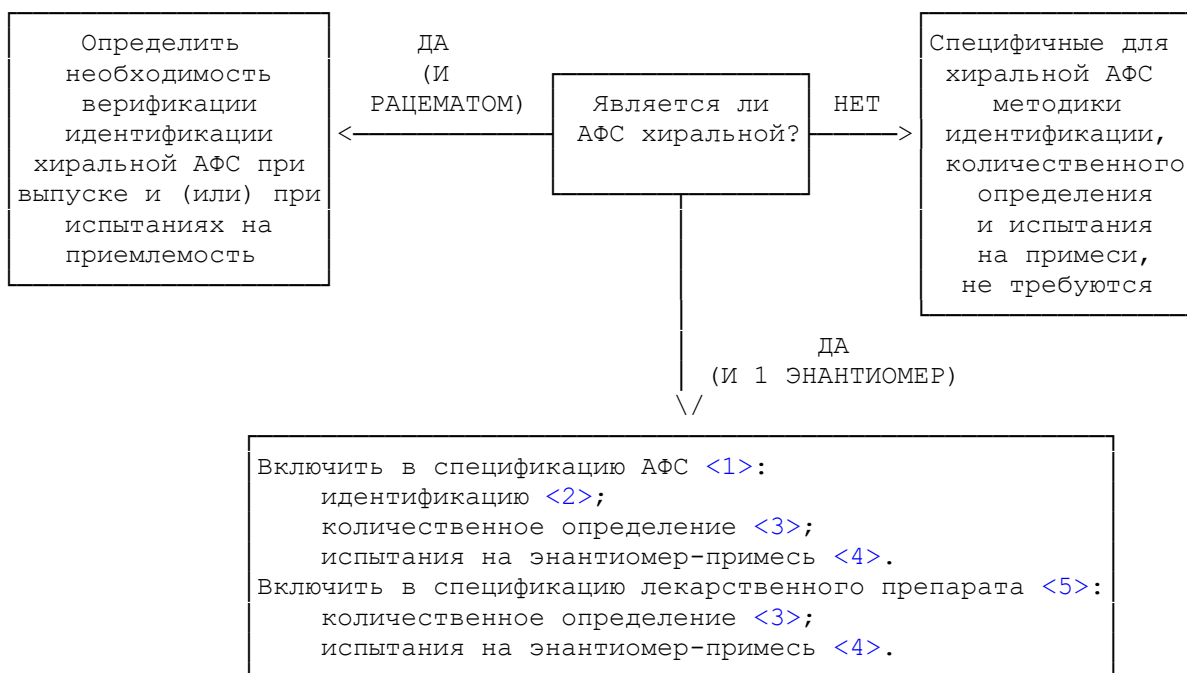


Схема решений N 8

Включение методик идентификации, количественного определения и определения энантиомеров-примесей в спецификацию на хиральные активные фармацевтические субстанции (АФС) и лекарственные препараты, содержащие хиральные АФС



<1> Как и в отношении других примесей, источником которых является исходное сырье, используемое при синтезе активных фармацевтических субстанций, следует предусмотреть контроль качества хиральных АФС, установив пределы для соответствующего исходного сырья или промежуточной продукции, если это обосновано результатами исследований, проведенных в ходе разработки лекарственного препарата. В основном это необходимо в случаях, когда имеется несколько хиральных центров (например, 3 и более) или требуется контроль на стадии, предшествующей синтезу конечной АФС.

<2> Взамен методики идентификации хиральной АФС допускается применение методики количественного определения, специфичной для хиральной АФС, или методики испытания на энантиомеры-примеси.

<3> Взамен методики количественного определения, специфичной для хиральной АФС, допускается применение методики количественного определения, неспецифичной для хиральной АФС, в сочетании с методикой контроля противоположного энантиомера.

<4> Содержание противоположного энантиомера в активной фармацевтической субстанции можно определить на основании данных, полученных с помощью методики количественного определения, специфичной для хиральной АФС, или с помощью иной методики.

<5> Испытания лекарственного препарата, специфичные для стереоизомеров, можно не проводить, если подтверждено, что рацемизация в процессе производства лекарственного препарата и во время хранения готовой лекарственной формы незначительна.

Приложение N 2
к Руководству по составлению
нормативного документа по качеству
лекарственного препарата

ФОРМА
титального листа нормативного документа по качеству

СОГЛАСОВАН

УТВЕРЖДЕН

(наименование, дата и номер
документа уполномоченного органа
государства признания,
в соответствии с которым
согласован нормативный
документ по качеству)

(наименование, дата и номер
документа уполномоченного органа
референтного государства,
в соответствии с которым
утвержден нормативный
документ по качеству)

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ

Торговое наименование (торговые наименования) лекарственного
препарата: _____

Международное непатентованное наименование: _____
(при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, а при
отсутствии последнего – химическое наименование)

Лекарственная форма: _____

Дозировка: _____

Держатель регистрационного удостоверения: _____
(наименования держателя регистрационного удостоверения и государства его
регистрации (места нахождения))

Номер и дата нормативного документа: _____

(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)
