

**Специфические требования к изложению методик и к данным, предоставляемым в регистрационном досье в разделе «Качество». Основные недостатки проектов нормативной документации, выявленные на этапе лабораторной экспертизы**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В Руководство по составлению нормативного документа (НД) по качеству лекарственного средства [1] внесен ряд актуальных изменений, связанных с вопросами, наиболее часто возникающими при подготовке спецификаций и нормативной документации: редакция показателей качества, не включенных в настоящее время в Фармакопею Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) [2], раздел «Реактивы», графические материалы, универсальные и специфические испытания, выпуск по параметрам и многое другое.

В случае отсутствия показателей в ФЕАЭС необходимо привести методику испытания в проекте НД полностью. Например, это актуально для показателя «Механические включения. Видимые частицы». Для данного показателя качества наиболее частым замечанием на этапе экспертизы качества является корректировка нормы «Практически свободный от механических включений». Она часто используется зарубежными производителями, но не позволяет сделать заключение о качестве без дополнения точными критериями интерпретации, поскольку отсутствует указание на точное число частиц, которое должно интерпретироваться как «практически отсутствуют» с последующим заключением о качестве препарата. В этом случае необходимо указание числа частиц, которое должно интерпретироваться как «присутствуют», с последующим выводом «не соответствует спецификации», и числа частиц, которое интерпретируется как «отсутствуют».

Руководство дополнено указаниями о включении в НД графических материалов (хроматограммы, спектры и т.п.) по запросу эксперта (п. 16), а также предусмотрена редакция норм в случае, если нормы, согласно данным производителя, различаются на момент выпуска и на конец срока годности (п. 14, пп. «б») – норма указывается на конец срока годности (срока хранения). Если в НД имеются отличия от информации, приведенной в регистрационном досье, в частности в описании методик испытаний, то испытания не могут быть проведены до приведения в соответствие указанных данных. В том числе, если будут выявлены принципиальные отличия между данными регистрационного досье и НД, то у эксперта могут иметься основания для заключения, что данные модуля «Качество» не подтверждают положения НД.

Много вопросов при проведении экспертизы качества возникает к редакции подразделов «Реактивы» в НД. Качество реактивов регламентируется в соответствии с общими положениями ФЕАЭС, а их чистота равна квалификации «аналитическая степень чистоты» (ч.д.а). Если чистота или иные требования к реактивам не ограничиваются нормой «ч.д.а» и/или к ним есть какие-либо специфические требования, то они должны быть указаны с одновременным приведением каталожных номеров и производителей. При отсутствии подобных указаний для испытаний будут использоваться реактивы качества «ч.д.а». В тексте разделов НД наименования таких реактивов выделяются курсивом, после чего указывается обозначение «Р». В методиках испытаний биотехнологических лекарственных средств и для метода газовой хроматографии в НД рекомендуется всегда приводить каталожные номера и производителей используемых реактивов.

Отсутствие корректной оценки примесей в многокомпонентных лекарственных препаратах – один из частых недостатков НД, отмечаемых в запросах экспертов. Специфической особенностью многокомпонентных лекарственных препаратов является

оценка и нормирование каждой идентифицированной примеси относительно действующего вещества (ДВ), к которому они относятся, а неидентифицированных примесей – относительно ДВ с наименьшим содержанием.

Необходимо также обратить внимание на выявление в ходе экспертизы необоснованности точности взятия навесок, на указание окраски лекарственного средства, не принадлежащей к основному спектру (например, морковный, кремовый, телесный, бежевый, лимонный и т.п.), на отсутствие информации о необходимости перекристаллизации растворов испытуемого препарата и стандартного образца и отсутствие методики (растворитель, температура), которые необходимы для случаев несовпадения инфракрасных спектров (показатель «Подлинность»).

Оценка пригодности системы является одним из наиболее важных разделов нормативной документации, который регулярно вызывает вопросы у экспертов. Критерии пригодности для различных методов предусмотрены общими фармакопейными статьями как Государственной фармакопеи Российской Федерации [3], так и ФЕАЭС. Например, для испытаний методом электрофореза в полиакриламидном геле требуется проверка распределения молекулярной массы белков-маркеров (не менее чем на 80% длины геля); оценка чувствительности системы, проверка линейности логарифмической зависимости молекулярной массы белков-маркеров (в целевом диапазоне методики), допустимого значения коэффициента корреляции  $R^2$ , определение числа полос, которые должны присутствовать на электрофореграмме стандартного образца (с указанием основных и минорных полос и их положение в зависимости от молекулярных масс). Оценка пригодности системы для испытаний методом капиллярного электрофореза всегда включает определение разделительной способности системы с установлением требований к разрешению или соотношения «пик/долина» ( $r/v$ ) (для не полностью разделенных пиков); оценку чувствительности системы путем определения отношения «сигнал/шум» или расчетного значения предела количественного определения, а также воспроизводимости системы ( $RSD$  скорректированной площади пика) и проверку фактора симметричности основного пика.

Наиболее сложными являются проверка пригодности системы и критерии подтверждения подлинности при использовании метода пептидного картирования, особенностью которого является необходимость количественной оценки. Профили пептидных карт стандартного и испытуемого образца могут иметь отличия различной степени значимости. Для достоверного и объективного заключения о соответствии фактических профилей пептидных карт и вывода о подлинности (приемлемости результатов) требуются количественные критерии соответствия, позволяющие четко провести грань между значимыми и незначимыми отличиями профилей. Наличие в методике только визуальной оценки не позволяет это сделать. Данные по валидации, приведенные в регистрационном досье, должны содержать информацию, подтверждающую требования к каждому критерию пригодности системы для любого показателя качества.

#### **Список источников**

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата».
2. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I. Ч. 1. М.; 2020.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1, 2. М.; 2018.