



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



RegLec – EAES

# **Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для лекарственных форм: таблетки и капсулы**

Ковалева Елена Леонардовна,  
Зам. директора ЦЭК ГЛС,  
доктор фармацевтических наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Таблетки и капсулы – это доминирующие лекарственные формы на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов для приема внутрь. При этом, если говорить о биотехнологических лекарственных препаратах, то они, как правило, выпускаются в других лекарственных формах, и основная доля таблеток и капсул – это все-таки химические синтетические лекарственные средства.





В Правила регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения (**Решение № 78 от 2016 г.**) внесены изменения, которые в частности касаются обязательности предоставления перевода на русский язык дополнительных разделов модуля 3.



## Вносимые изменения в Решение Совета ЕЭК № 78 от 2016 г



Старая редакция	Добавлено в новой редакции
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ описание производственного процесса и его контроля (<a href="#">3.2.S.2.2</a>);</li><li>✓ валидация производственного процесса и (или) его оценка (<a href="#">3.2.S.2.5</a>);</li><li>✓ примеси (<a href="#">3.2.S.3.2</a>);</li><li>✓ аналитические методики (<a href="#">3.2.S.4.2</a>),</li><li>✓ валидация аналитических методик (<a href="#">3.2.S.4.3</a>),</li><li>✓ обоснование спецификации (<a href="#">3.2.S.4.5</a>),</li><li>✓ резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (<a href="#">3.2.S.7.1</a>),</li><li>✓ описание и состав лекарственного препарата (<a href="#">3.2.P.1</a>),</li><li>✓ разработка лекарственной формы (<a href="#">3.2.P.2.2.1</a>),</li><li>✓ производственные избытки (<a href="#">3.2.P.2.2.2</a>),</li><li>✓ физико-химические и биологические свойства (<a href="#">3.2.P.2.2.3</a>),</li><li>✓ система упаковки (укупорки) (<a href="#">3.2.P.2.4</a>),</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ контроль критических стадий и промежуточной продукции (<a href="#">3.2.S.2.4</a>);</li><li>✓ подтверждение структуры и других характеристик (<a href="#">3.2.S.3.1</a>);</li><li>✓ спецификация (<a href="#">3.2.S.4.1</a>);</li><li>✓ система упаковки (укупорки) (<a href="#">3.2.S.6</a>);</li><li>✓ фармацевтическая субстанция (<a href="#">3.2.P.2.1.1</a>),</li><li>✓ вспомогательные вещества (<a href="#">3.2.P.2.1.2</a>)</li><li>✓ разработка производственного процесса (<a href="#">3.2.P.2.3</a>);</li><li>✓ микробиологические характеристики (<a href="#">3.2.P.2.5</a>),</li><li>✓ план валидации процесса производства (<a href="#">3.2.R.2</a>)</li></ul>



### Старая редакция

- ✓ совместимость [\(3.2.P.2.6\)](#),
- ✓ описание производственного процесса и его контроля [\(3.2.P.3.3\)](#),
- ✓ контроль критических стадий и промежуточной продукции [\(3.2.P.3.4\)](#),
- ✓ валидация производственного процесса и (или) его оценка [\(3.2.P.3.5\)](#),
- ✓ валидация аналитических методик [\(3.2.P.4.3\)](#),
- ✓ обоснование спецификаций [\(3.2.P.4.4\)](#),
- ✓ вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения [\(3.2.P.4.5\)](#),
- ✓ новые вспомогательные вещества [\(3.2.P.4.6\)](#),
- ✓ спецификации [\(3.2.P.5.1\)](#)
- ✓ аналитические методики [\(3.2.P.5.2\)](#),
- ✓ валидация аналитических методик [\(3.2.P.5.3\)](#),
- ✓ характеристика примесей [\(3.2.P.5.5\)](#),
- ✓ обоснование спецификаций [\(3.2.P.5.6\)](#),
- ✓ система упаковки (укупорки) [\(3.2.P.7\)](#),



### Старая редакция

- ✓ резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности [\(3.2.P.8.1\)](#) ,
- ✓ [программа](#) пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности [\(3.2.P.8.2\)](#),
- ✓ оценка безопасности относительно посторонних [агентов \(3.2.A.2\)](#),
- ✓ новые вспомогательные вещества [\(3.2.A.3\)](#).



Модуль 3 ОТД состоит из двух основных частей, посвященных АФС и ЛП.

Многие отечественные производители АФС фактически используют технические субстанции зарубежного производства, осуществляя только стадию очистки или измельчения или др. В этом случае необходима подробная информация о способе получения технической субстанции и используемых органических растворителях для оценки обоснованности спецификации на АФС.



### 3.2.S.2.5. Валидация производственного процесса и / или его оценка



В руководстве по валидации процесса производства ЛП для медицинского применения (Рекомендация Коллегии ЕЭК №19 от 26.09.2017) указано, что предоставлять информацию о валидации процесса производства нестерильных АФС в регдосье, как правило, не требуется (для биологических АФС – в индивидуальном порядке) Поскольку для производства таблеток и капсул используются нестерильные субстанции, данные по валидации процесса производства АФС могут не предоставляться





### 3.2.S.4. Контроль качества АФС.

Нет требования предоставления НД на фармацевтическую субстанцию, предоставляется Спецификация, описание аналитических методик.

#### 3.2.S.4.1. Спецификация.

Необходимо представить спецификацию на фармацевтическую субстанцию



- Описание внешнего вида  
(должно быть приведено конкретное описание для данной АФС, поскольку описание в фармакопейных статьях приводится в общем виде для разных способов получения)
- Идентификация  
(согласно ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ГФ РФ и Решению №151 от 2016 г. приоритетно включение метода ИК-спектроскопия или могут быть использованы две хроматографические методики, основанные на разных принципах)



- Контроль примесей: органических и неорганических
- Определение содержание воды
- Контроль микробиологической чистоты
- Количественное определение



## Специфические испытания:

- 1) Характеристика физико-химических свойств (рН, температура плавления, удельное вращение и др.)
- 2) Определение размера частиц для фармацевтических субстанций, используемых в твердых ЛФ
- 3) Полиморфные формы
- 4) Испытания для хиральных АФС





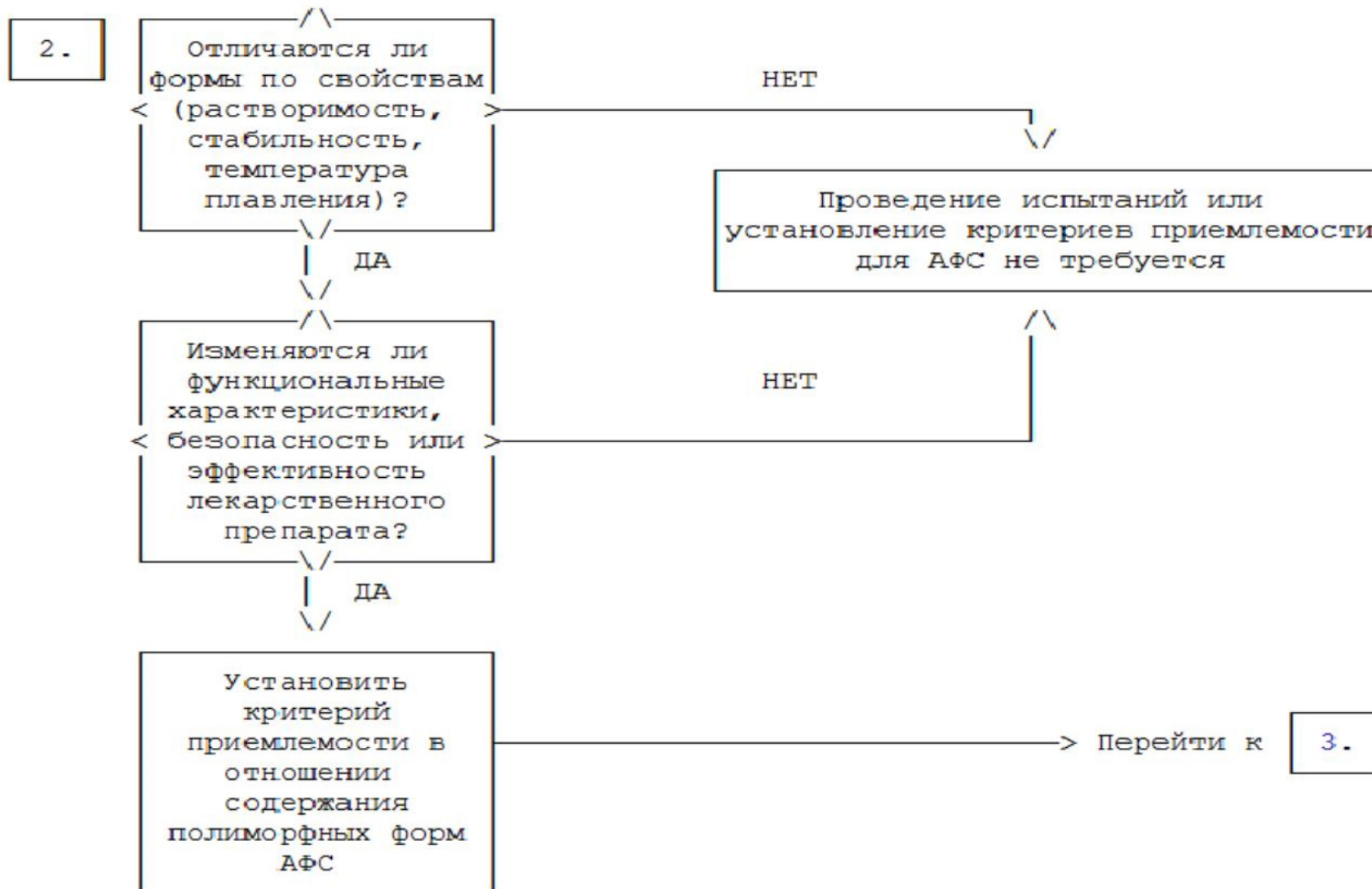
## Показатели качества для АФС, используемых в составе таблеток и капсул



- ❖ *Описание*
- ❖ *Растворимость*
- ❖ Идентификация
- ❖ Температура плавления
- ❖ Удельное оптическое вращение
- ❖ Удельный показатель поглощения
- ❖ рН
- ❖ Родственные примеси
- ❖ Неорганические примеси
- ❖ Сульфатная зола
- ❖ Тяжелые металлы
- ❖ Вода/Потеря в массе при высушивании
- ❖ Остаточные органические растворители
- ❖ Микробиологическая чистота
- ❖ Количественное определение

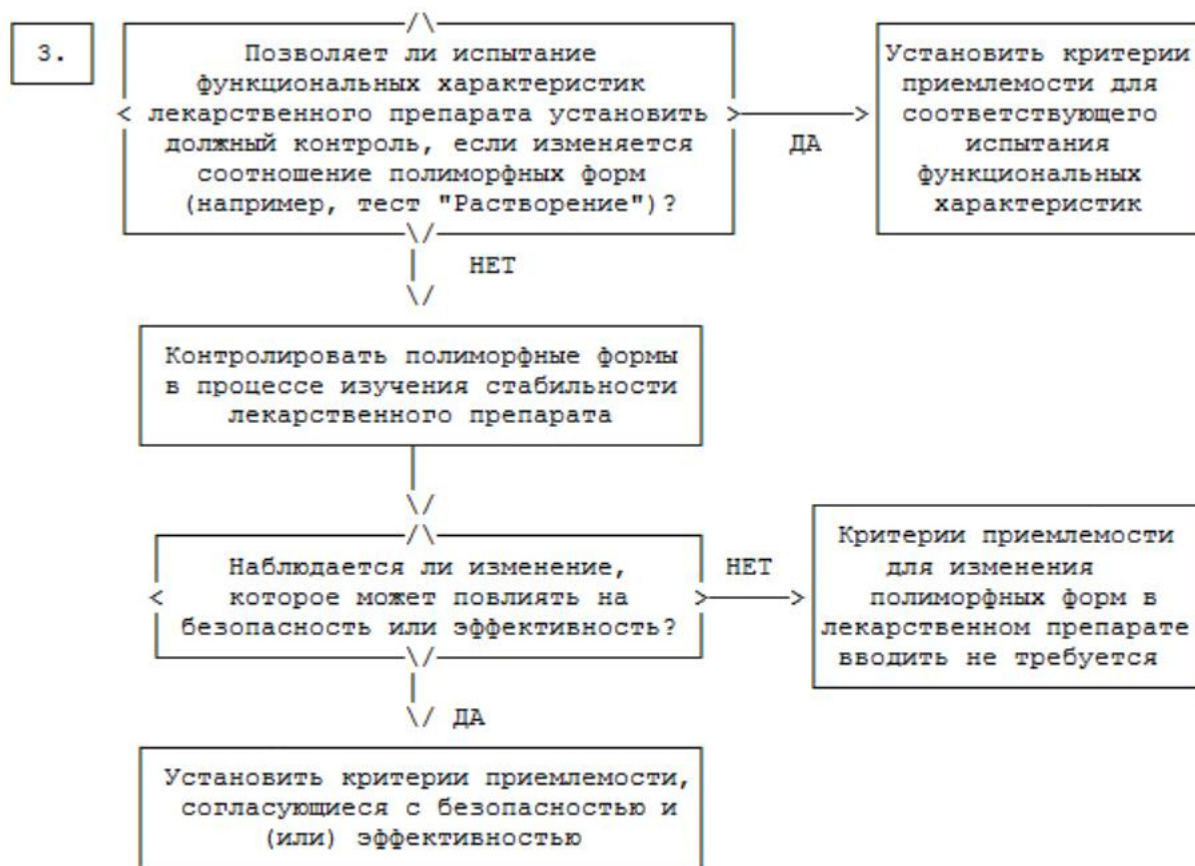


## 3.2.S.4.5 Обоснование спецификации АФС Полиморфизм





## 3.2.S.4.5 Обоснования спецификаций Полиморфизм





## Растворимость полиморфных модификаций клопидогрела бисульфата



Разные полиморфные модификации клопидогрела бисульфата имеют разную растворимость

ЕФ	АФ
Легко растворима в воде	Легко растворима при рН=1 и практически нерастворима при рН около 7

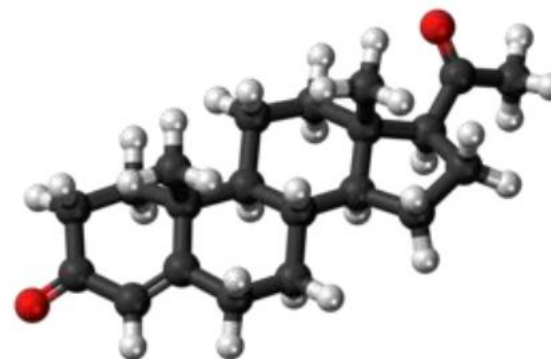
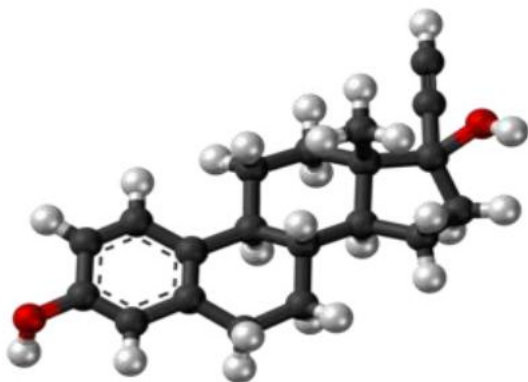




## Разные полиморфные модификации с разной температурой плавления

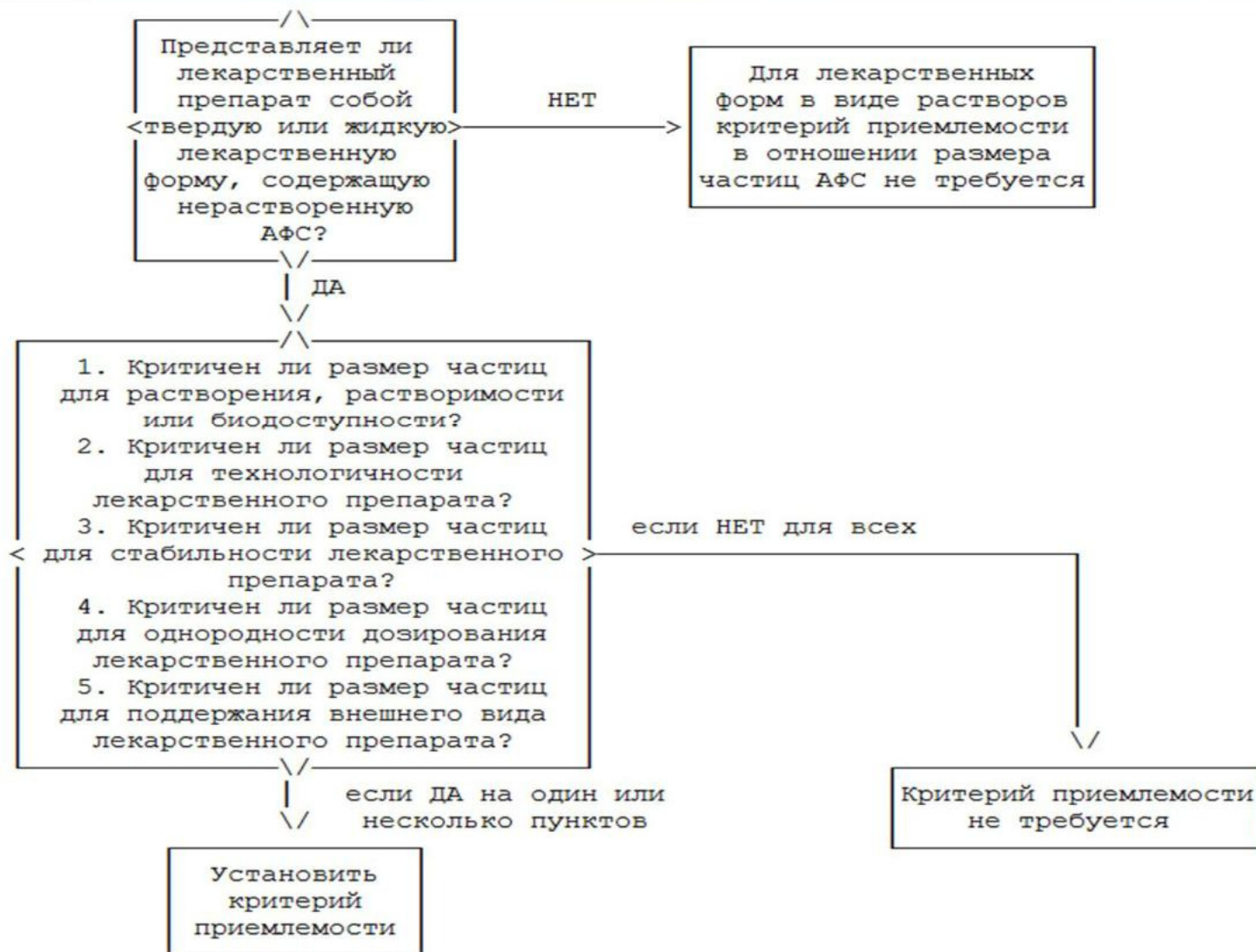


Этинилэстрадиол	180-186 °C	142-146 °C
Прогестерон	126-131 °C	Около 121 °C



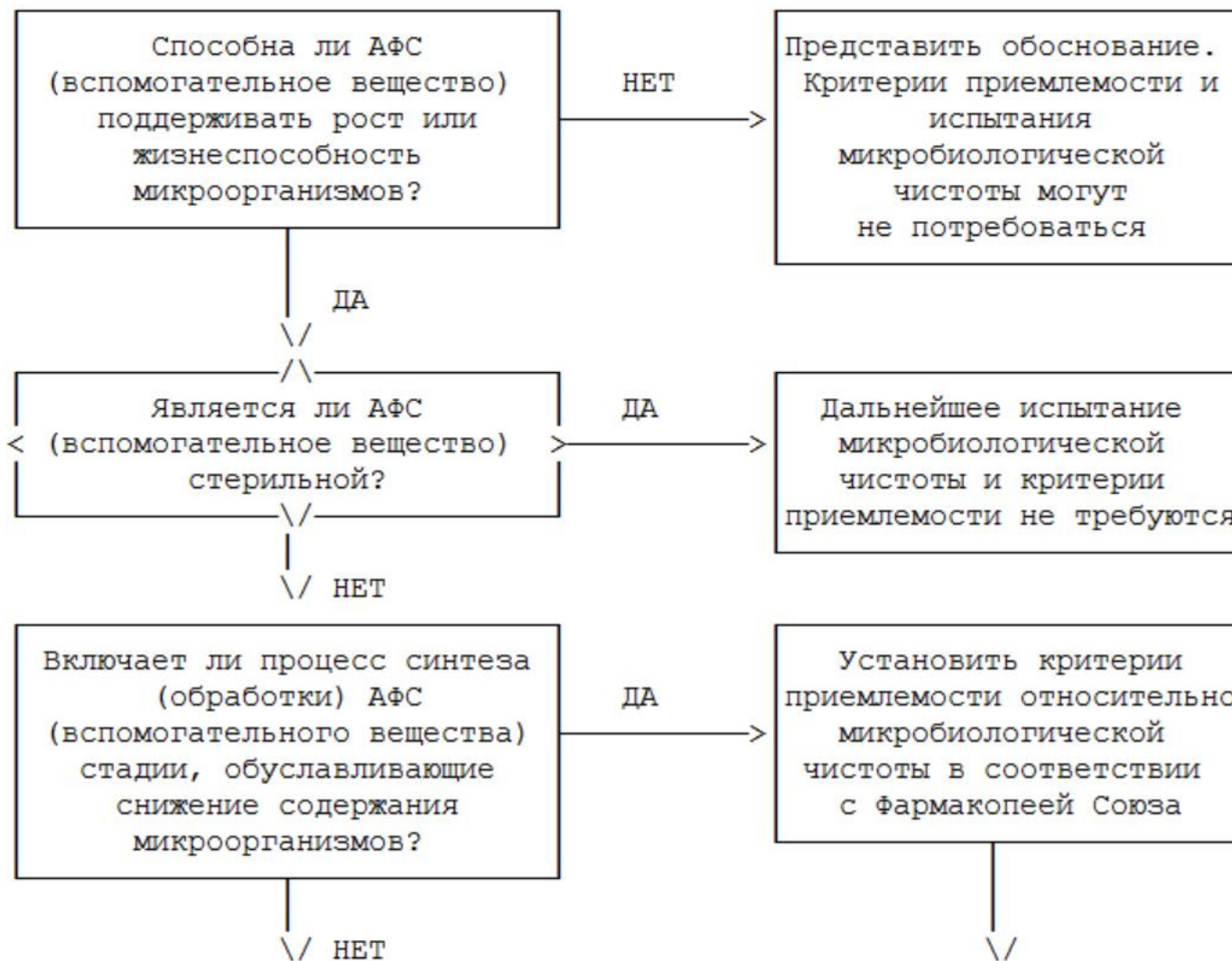


## Обоснование необходимости/отсутствия контроля размера частиц





## Обоснование необходимости/отсутствия контроля микробиологической чистоты АФС





## Обоснование необходимости/отсутствия контроля микробиологической чистоты АФС





Профили примесей в  
фармацевтических субстанциях в  
ФСША и ЕФ и методики их  
определения нередко не совпадают

Согласно **Концепции гармонизации  
фармакопей государств-членов  
EAЭС** Евр.Ф. является фармакопеей  
первого уровня приоритетности  
среди ведущих зарубежных  
фармакопей, ее требования  
рассматриваются как **базовые**.





**Уровень любой примеси**, присутствующей во воспроизведенной активной фармацевтической субстанции, **считается приемлемым**, если он

- или
- соответствует пределам, установленным в руководствах ICH Q3A, Q3B, ОФС «Родственные примеси» ГФ РФ, в фармакопейной статье Фармакопеи Союза, фармакопей государств – членов EAЭС или монографии ЕФ, ФСША ИЛИ БФ (приведено по снижению приоритетности).
- или
- был адекватно оценен в сравнительных исследованиях генотоксичности или генотоксичности *in vitro*;
- или
- был оценен с помощью приемлемой модели (например, с помощью модели поиска количественных соотношений структура-свойство (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship)).



**ТОЛЬКО**

**основной  
элемент**

**или**

**основной  
элемент**



**Готовность  
к  
применению**



**путь  
введения**



**свойства**



**технологический  
признак**



## А) Описание лекарственной формы



Принципы группировки препаратов в ЛФ «таблетки» определены в ОФС «Таблетки»:

- 1. Наличие или отсутствие оболочки** (таблетки без оболочки, таблетки покрытые оболочкой и таблетки покрытые пленочной оболочкой) – технологический признак.
- 2. Путь введения** (таблетки для приема внутрь, таблетки вагинальные, таблетки для имплантации и др.) и **способ применения.**





По способу применения:

- ✓ проглатываются целиком
- ✓ разжевываются перед проглатыванием (таблетки жевательные)
- ✓ диспергируются в полости рта (таблетки диспергируемые в полости рта)
- ✓ используются для приготовления раствора или суспензии (таблетки шипучие, растворимые и др.)
- ✓ применяются в полости рта (таблетки подъязычные, таблетки для рассасывания, таблетки защечные и др.)
- ✓ таблетки для имплантации



### 3. Скорость и характер высвобождения действующего вещества:

- таблетки с обычным
- модифицированным высвобождением.

Среди таблеток с модифицированным высвобождением выделяют:

- таблетки с отсроченным высвобождением (кишечнорастворимые)
- таблетки с замедленным непрерывным высвобождением (с пролонгированным высвобождением)

**4. По способу получения** (выделяют так называемые таблетки-лиофилизат, полученные лиофильной сушкой) – технологический признак.



Таблетки кишечнорастворимые с  
продолжительным высвобождением, покрытые  
пленочной оболочкой





Принципы классификации	
Технология получения	Твердые капсулы
	Мягкие капсулы
	Капсулы покрытые оболочкой
Путь введения	Капсулы для приема внутрь
	Вагинальные капсулы
	Ректальные капсулы
	Капсулы с порошком для ингаляций
Способ применения	Проглатываются целиком
	Применяются в полости рта (капсулы для рассасывания, капсулы подъязычные)
Характер высвобождения	Капсулы с обычным высвобождением
	Капсулы с модифицированным высвобождением
	Отсроченное высвобождение (кишечнорастворимые капсулы)
	Пролонгированное высвобождение



Кишечнорастворимые капсулы могут быть получены за счет оболочки, устойчивой к действию желудочного сока, или в состав капсулы введены вещества, устойчивые к действию желудочного сока. Другой способ: капсулы наполняют гранулами, пеллетами, микрокапсулами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой.





Приказ Минздрава РФ №538 н от  
27.07.2016 г.

Решение Коллегии ЕЭК № 172 от  
22.12.2015 г.

### НАБОР

В наименованиях лекарственных форм лекарственных препаратов, содержащих в одной потребительской упаковке несколько первичных упаковок различных лекарственных препаратов, используется слово набор

Для лекарственных препаратов, содержащих в одной потребительской упаковке несколько самостоятельных лекарственных препаратов, комбинированное наименование формируется с использованием слова "набор", которое помещается в начале наименования



К наименованию лекарственной формы также может добавляться дополнительный признак, характеризующий вкус и/или аромат. Добавление данного признака необходимо в тех случаях, когда производитель выпускает лекарственный препарат под одним торговым наименованием и в одной лекарственной форме, но с использованием различных ароматизаторов и/или вкусовых добавок:

Таблетки лимонные → «таблетки с лимонным вкусом»

Таблетки малиновые → «таблетки с малиновым вкусом»

Таблетки вишневые → «таблетки с вишневым ароматом»



## 3.2.P.2.6. Совместимость



**Неприменим к таблеткам и капсулам**, так как в этом разделе необходимо оценивать совместимость лекарственного препарата (*порошки, лиофилизаты, концентраты*) с растворителем, который будет использоваться для подготовки его к применению, или устройствами для дозирования (например, выпадение осадка фармацевтической субстанции в растворе, сорбция на стенках сосуда для инъекций, стабильность).







### Руководство по производству готовых ЛФ ЛП (Рекомендация Коллегии ЕЭК № 3 от 29.01.2019):

1. При наличии нескольких серий разного размера указывается в материалах досье по меньшей мере состав наибольшей и наименьшей серий
2. Использование серий нескольких размеров должно быть обосновано с точки зрения отсутствия нежелательного влияния на критические параметры качества ЛП.
3. Размер промышленной серии таблеток и капсул должен составлять не менее 100 000 единиц.



### Руководство по производству готовых ЛФ ДП (Рекомендация Коллегии ЕЭК № 3 от 29.01.2019):

4. При наличии подсерий следует:

- подтвердить соблюдение требования однородности серии, указав число подсерий на серию
- обосновать число подсерий для каждой серии

5. Указываются все ингредиенты, используемые в процессе производства, и применяемые к ним стандарты качества: гранулирующие жидкости, растворители и др. Их содержание может указываться в виде диапазона.



### 3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата



Описание оборудования должно включать, по меньшей мере, его разновидность (например, барабанный смеситель, гомогенизатор на линии) и рабочие параметры (если применимо).

❖ описать значимые параметры стадий процесса, например, время, температура, рН и т.д.

❖ в некоторых случаях необходимо указывать условия окружающей среды (например, низкая влажность для шипучих таблеток).

*Необходимость повторной обработки материалов требуется обосновать. В настоящем разделе необходимо представить или дать ссылки на все обосновывающие данные.*



### Руководство по производству готовых ЛФ ЛП (Рекомендация Коллегии ЕЭК № 3 от 29.01.2019):

Независимо от числа производственных площадок, участвующих в процессе производства ЛП, следует использовать единый процесс производства, при этом в зависимости от доступности оборудования на одинаковой стадии процесса производства могут использоваться разные виды оборудования.

**Неприемлемо:** использование альтернативных процессов производства, основанных на различных принципах (например, влажная и сухая грануляция).

*Допускается использование различного оборудования для:*

- *Измельчения (просеивание) (вибрационная, шаровая или молотковая мельница)*
- *Влажной грануляции (сушильная камера, гранулятор с псевдоожиженным слоем)*



## Таблетки

ГФ РФ XIV

ФЕАЭС 2-я часть (проект)



Для таблеток с риской,  
предназначенной для деления на  
дозы, при разработке и в процессе  
производства должна оцениваться  
однородность массы  
разделенных частей.





## Таблетки

ГФ РФ XIV

ФЕАЭС 2-я часть  
(проект)



### Методика определения

Отбирают 30 таблеток случайным образом, разламывают их вручную, используют одну часть от каждой таблетки. Взвешивают каждую из 30 частей, рассчитывают среднюю массу

Таблетки выдерживают испытание, если масса не более чем одной части выходит за пределы 85-115% от средней массы, при этом ни одна из частей не выходит за пределы 75-125%.



## Таблетки

Несмотря на то, что это испытание еще не включено в ФЕАЭС, согласно Требованиям к Инструкции по медицинскому применению ЛП и общей характеристике ЛП для медицинского применения (Решению N88 от 03.11.2016 г III Разделы ОХЛП 1. Наименование ЛП) при возможности применения разделенной на части таблетки, должно быть доказано воспроизводимое разделение таблеток.



### 3.2.Р.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

**Должно быть указано:** стандартный или нестандартный процесс  
производства.

Для нестандартных процессов приводятся данные о валидации серий  
промышленного масштаба (при отсутствии другого обоснования).

*Производство всех биологических ЛП относится к нестандартным  
процессам.*







К нестандартным процессам относятся:

1. производство специализированных ЛФ:

- лекарственные препараты с модифицированным высвобождением;
- однодозовые лекарственные препараты с низким содержанием действующего вещества ( не более 2 % от состава).

2. включение в обычный процесс некоторых новых технологий: например, в рутинный процесс таблетирования с использованием влажной грануляции включают новую технологическую операцию – новую технологию сушки;



3. специализированные процессы с использованием новых технологий или сложные процессы, требующие особой осторожности:

➤ процессы, включающие в себя критические стадии;  
такие как лиофилизация, микрокапсулирование;

➤ асептические процессы;

➤ процессы, в которых физико-химические свойства АФС или ключевого вспомогательного вещества могут привести к трудностям при обработке или масштабировании производства либо проблемам, связанным с обеспечением стабильности при проведении процесса в промышленном масштабе.

4. нестандартные процессы стерилизации



## 3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ



### 3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ.

3.2.P.4.1. Спецификации на вспомогательные вещества.

3.2.P.4.2. Аналитические методики контроля качества вспомогательных веществ .

3.2.P.4.3. Валидация аналитических методик (на русском языке).

3.2.P.4.4. Обоснование спецификаций (на русском языке).

3.2.P.4.5. Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (на русском языке).

Лактоза, стеарат магния, желатин – наиболее часто используемые в составе таблеток и капсул ВВ животного происхождения

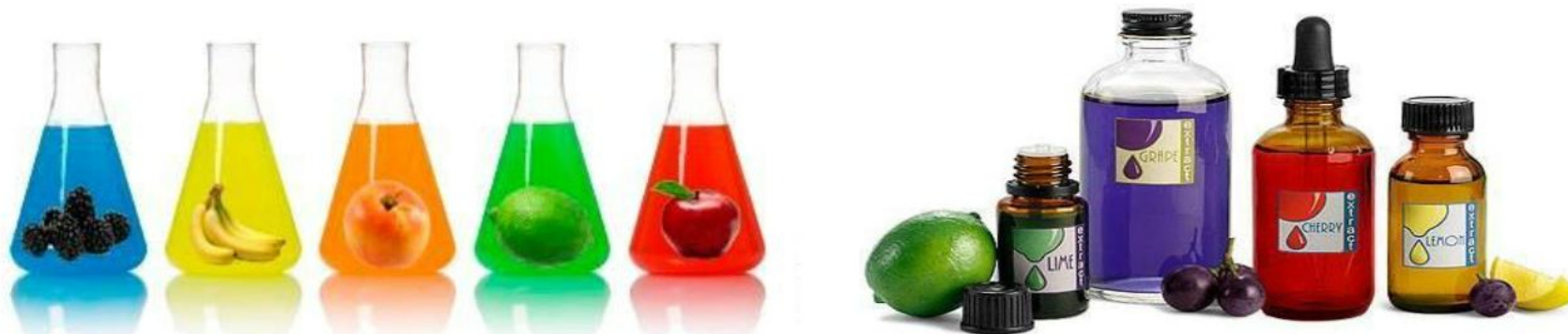
Соответствие требованиям безопасности можно подтвердить, представив сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии.



## 3.2.Р.4. Контроль качества вспомогательных веществ



Красители должны удовлетворять требованиям соответствующей монографии Фармакопеи EAЭС и требованиям технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), принятого Решением Совета Комиссии от 20 июля 2012 г. № 58).





### 3.2.Р.5.1. Спецификация

*Могут быть предоставлены 2 спецификации:  
на выпуск и срок годности.*

В НД будет включаться только спецификация на период хранения ЛП.

*В Правилах регистрации и экспертизы ЛС содержится требование, что содержание действующего вещества на дату производства ЛП должно быть в пределах  $\pm 5\%$  (исключения требуют обоснования).*



### 3.2.Р.5.1. Спецификации (на русском языке).

Если ЛП регистрируется только в РФ, то Ссылки в Спецификации приводятся на ГФ РФ и допускается альтернативно на ФЕАЭС.

Если ЛП регистрируется в нескольких странах, то приводятся ссылки на ФЕАЭС, а по показателям качества, которые еще не включены в ФЕАЭС, в спецификации указывается : методика производителя, а в тексте НД должна быть приведена методика полностью и указано, из какой Фармакопеи она взята.



## 3.2.Р.5. Контроль качества лекарственного препарата 3.2.Р.5. 1. Спецификация



Выбор показателей качества, ввиду отсутствия ОФС на ЛФ в ФЕАЭС, определяется Руководством по составлению НД по качеству ЛП и фармакопеей референтного государства. Показатели качества для таблеток и капсул в Спецификации :

- ❖ Описание
- ❖ Идентификация
- ❖ Однородность массы / Однородность дозирования
- ❖ Растворение/Распадаемость
- ❖ Родственные примеси
- ❖ Потеря в массе при высушивании/Вода





## 3.2.Р.5. Контроль качества лекарственного препарата

### 3.2.Р.5. 1. Спецификация



Остаточные органические растворители  
Микробиологическая чистота  
Количественное определение  
Дополнительные показатели  
Твердость – для жевательных таблеток  
Дисперсность – для диспергируемых таблеток







## 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата



### 3.2.P.5.2. Аналитические методики

Нормативный документ по качеству должен быть помещен в модуль 1 раздел 1.5.7.



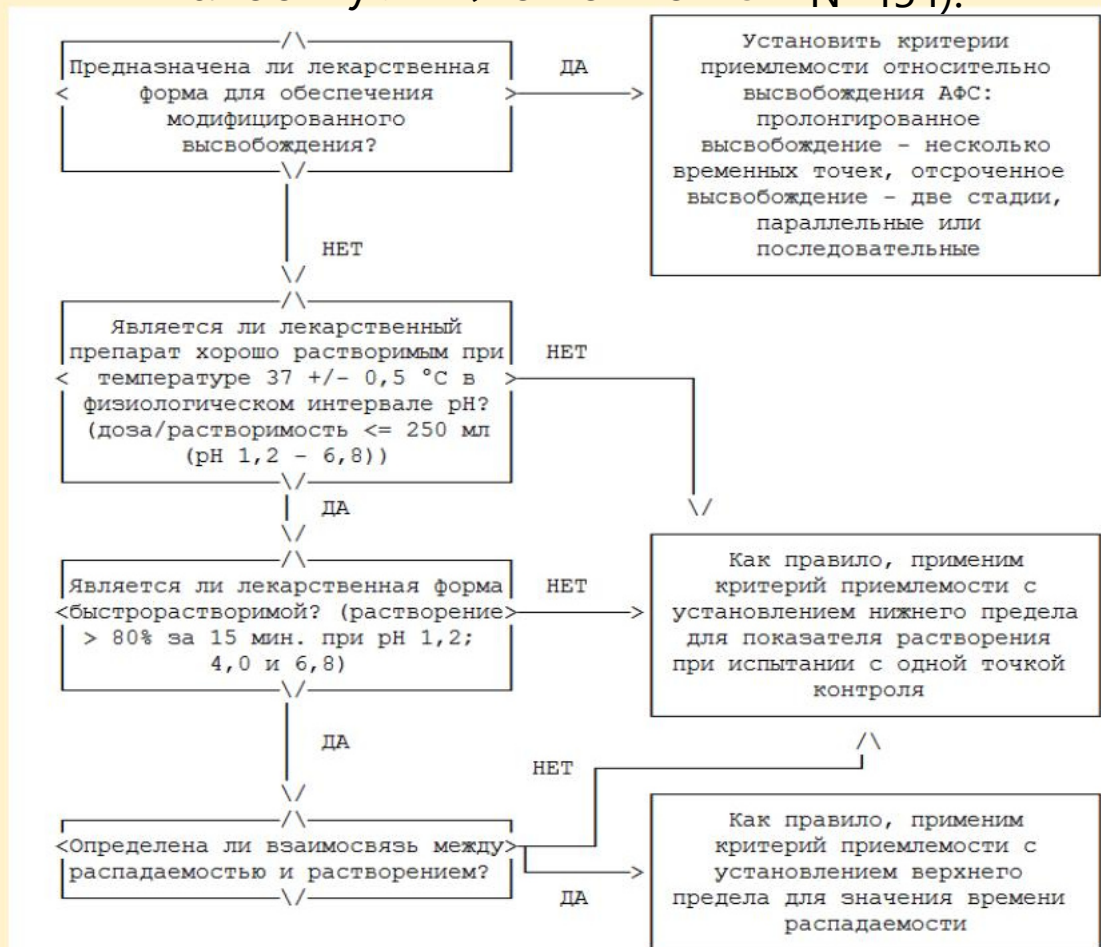
## 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

### 3.2.P.5.6. Обоснования спецификаций



#### Растворение, Распадаемость

Критерии выбора показателя приведены в Руководстве по составлению НД по качеству ЛП (Решение ЕЭК № 151).





### 3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

### 3.2.P.5.6. Обоснования спецификаций



В ОФС, которые включены в Фармакопею EAES, вносятся изменения по сравнению с ГФ РФ XIV.

ОФС.1.4.2.0004.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» ГФ РФ XIV

ОФС 2.1.9.3 «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм»  
Фармакопея EAES

Испытание на растворение для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм допускается проводить по наименее растворимому веществу

Указание исключено, то есть для всех действующих веществ испытание должно быть предусмотрено



ОФС.1.4.2.0004.15  
«Растворение для твердых  
дозированных лекарственных  
форм»

ГФ РФ XIV

ОФС 2.1.9.3 «Испытание на  
растворение для твердых  
дозированных лекарственных  
форм»

ФЕАЭС

1. Возможность  
использования  
объединенного образца

2. –

1. Исключена возможность  
использования  
объединенного образца

2. Добавлен еще один  
аппарат – поршневый  
цилиндр.



ГФ РФ XIV

**ОФС 2.3.9.1. «Рекомендации по  
проведению испытания на растворение»**

ФЕАЭС

таблетки/ капсулы с пролонгированным  
высвобождением

–

★ 1-я точка - контроль  
непреднамеренного «сбрасывания дозы»  
высвобождение  
20-30%: от заявленного содержания.

★ 2-я точка - характеризует картину  
растворения ~ 50% от заявленного  
содержания

★ 3-я точка - подтверждение полного



## 3.2.Р.5.6 Обоснования спецификаций



Показатель «**Распадаемость**» обязательный для шипучих, растворимых, диспергируемых таблеток, таблеток, диспергируемых в полости рта, таблеток, полученных способом лиофилизации.

*При этом для шипучих таблеток и таблеток, полученных способом лиофилизации, определение распадаемости проводят в лабораторном стакане, а не на приборе.*

*Определение распадаемости является двухступенчатым.*

*Для его проведения отбирают 18 таблеток. Сначала проводится испытание на 6 таблетках, если 1 или 2 таблетки не распались, проверяют следующие 12 образцов.*

*Только для вагинальных, шипучих таблеток и таблеток-лиофилизатов (6 таблеток) определение одноэтапное, при этом все испытываемые таблетки должны распасться.*





*ОФС 2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц»*  
подготовлена на основе монографии 2.9.40 Евр.Ф.,  
однако в нее не включено указание о возможности  
применения расчетного способа определения по массе,  
когда показано, что RSD для значений концентрации  
действующего вещества в единице дозирования  $\leq 2\%$   
(Амер. Ф. также не ввела это указание в свою  
монографию).



## 3.2.Р.5.6 Обоснования спецификаций



### *Потеря в массе при высушивании или Вода*

**В каких случаях следует включать показатель «Потеря в массе при высушивании» или «Вода»:**

- если содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, стабильность ЛП (чаще антибиотики).
- показатель «Потеря в массе при высушивании» может быть введен для оценки остаточных количеств органических растворителей 3 класса, используемых при влажном гранулировании, нанесении оболочки.
- показатель «Вода» обязателен для таблеток, получаемых способом лиофильной сушки.





ГФ РФ XIV,	Руководство по составлению НД по качеству ЛП
<b>Родственные примеси</b>	
<p>В ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в ФС и ЛП» указано: «В ЛП контроль технологических примесей, не являющихся продуктами деструкции фармацевтической субстанции, как правило, осуществляется, если содержание токсичной технологической примеси в ЛП превышает контролируемый предел.</p>	<p>Контролю подлежат:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Примеси, образующиеся в процессе производства лекарственного препарата;</li><li>✓ Продукты деградации АФС</li></ul>



## 3.2.Р.5.6 Обоснования спецификаций



ГФ РФ XIV

Руководство по составлению НД по  
качеству ЛП

Количественное определение

ВЭЖХ  
СФМ

1. Для КО могут быть приняты результаты, полученные в испытании на однородность дозирования.
2. Следует использовать специфичную методику
3. При применении неспецифичной методики ее нужно сочетать со специфичной методикой контроля примесей
4. При отсутствии подтверждения, что при получении ЛП и хранении рацемизация является незначительной, необходимо контролировать содержание второго энантиомера







Длительность исследования	Условия проведения исследования	Месяцы
Долгосрочные *	(25±2)°С и (60±5)% или (30±2)°С и (65±5)% или (30±2)°С и (75±5)%	6 <sup>***</sup> или 12 <sup>****</sup>
Промежуточные **	(30±2)°С и (65±5)%	6
Ускоренные	(40±2) °С и (75±5) %	6



### Примечание.

- \* Решение по выбору условий долгосрочных испытаний принимает заявитель.
- \*\* Если долгосрочные испытания проводят при температуре  $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $(65 \pm 5) \%$  или при температуре  $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $(75 \pm 5) \%$ , то промежуточные испытания не проводят.
- \*\*\* Для существующей АФС и для существующего ЛП, представляющего собой обычную лекарственную форму или содержащего АФС, о которой известно, что она стабильна.
- \*\*\*\* Для новой АФС, для нового ЛП и для существующего ЛП, представляющего собой ЛФ с *высвобождением, отличным от обычного*, или содержащего АФС, о которой известно, что она нестабильна.



## Новое ЛС

- как минимум, ТРИ первичные серии:
- фармацевтическая субстанция – серии должны быть, по крайней мере, опытно-промышленными;
- лекарственный препарат – две из трех серий должны быть, как минимум, опытно-промышленные, третья серия может быть меньшей, чем опытно-промышленная серия

## Существующее ЛС

- фармацевтическая субстанция – две промышленные или три опытно-промышленные серии;
- лекарственный препарат –
  - для обычных ЛФ (твердая ЛФ с обычным высвобождением, растворы) и фармацевтических субстанций, о которых известно, что они стабильны – две первичные опытно-промышленные серии;
  - для ЛФ с высвобождением, отличным от стандартного (например, ЛФ с модифицированным высвобождением; таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.) или ФС, о которых известно, что они нестабильны – три первичные серии: две из трех должны быть, по крайней мере, опытно-промышленными, третья серия может быть меньшей, чем опытно-промышленная серия.



RegLek

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения