



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

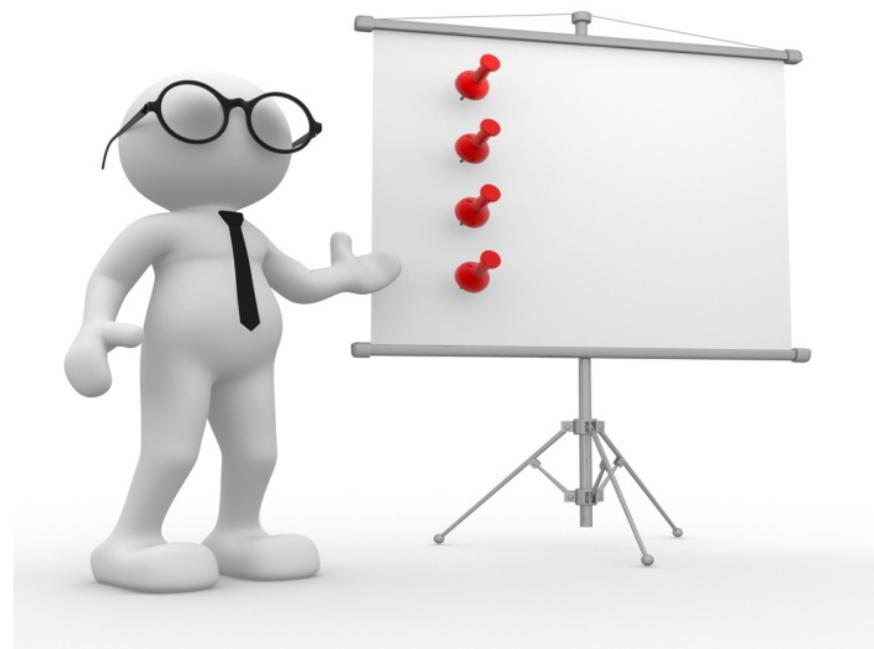
Специфические требования к изложению методик и к данным, предоставляемым в регистрационном досье в раздел «Качество». Основные недостатки проектов Нормативной документации, выявленные на этапе лабораторной экспертизы

Ваганова Ольга Александровна, начальник лаборатории биотехнологических препаратов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств

17.11.2022

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

**04.10.2022 Решение № 137
В Руководство по составлению
нормативного документа по
качеству лекарственного препарата
(Решение № 151 от 07.09.2018)
внесён ряд изменений**



Редакция спецификации в части наименования метода, ссылки на метод и наименования показателей качества описана в п. 14 (пп. «в»), п. 15 и п. 23.

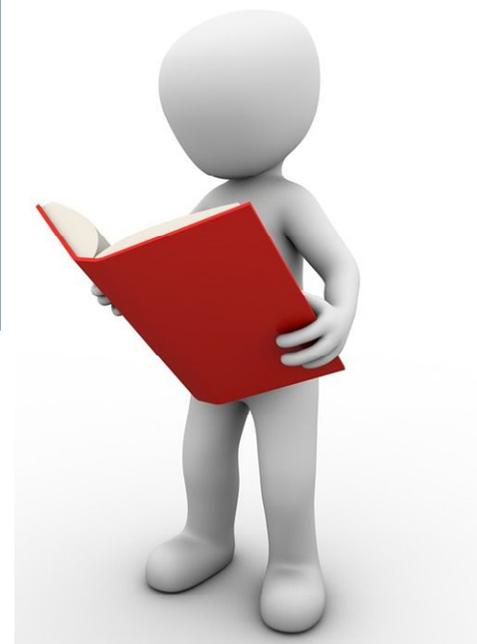


в) ссылки на методы испытаний. При наличии в Фармакопее Союза описания соответствующего метода (методики) указываются наименование метода (методики) и обозначение Фармакопеи Союза ("ФЕАЭС"), а при отсутствии в ней – наименование метода (методики) в соответствии с документами, содержащимися в разделах 3.2.Р.5.1 и 3.2.Р.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](#).

23. Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двойного 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".



Спецификации на отдельные группы ЛП могут отличаться от перечня, приведённого в Приложении №1 Решения № 137

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.



**Оговорено для биотехнологических,
радиофармацевтических препаратов и др.**

**Часть показателей биотехнологических
препаратов допускается контролировать при
выпуске на производстве.**

Если показатель в ФЕЭАС отсутствует, необходимо привести методику испытания в проекте НД полностью

16. Описание методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества, указанным в спецификации, приводится в соответствии с разделом 3.2.Р.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: "ФЕЭАС 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.

Например, показатель «Механические включения» на настоящее время отсутствует. Соответственно, в НД необходимо привести методику из соответствующей монографии соответствующей фармакопеи, которую производитель использует (в том числе размер выборки, порядок испытания, порядок оценки результатов, приемочные требования и т.д.).

«...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.»



**Редакция нормы
«Практически свободный от
механических включений»
БЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ СВЕДЕНИЙ
не позволяет сделать заключение о
качестве**

Указанная норма не содержит точного числа 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 заключением о качестве «не соответствует спецификации» и числа частиц, которые интерпретируются как «отсутствуют»

Норма в спецификации и тексте раздела, варианты:

«Должны отсутствовать. 10»

+

В соответствии с ГФ РФ
ОФС.1.4.2.0005.15 «Видимые
механические включения в
лекарственных формах для
парентерального применения и
глазных лекарственных формах»

=

Испытание проводится на 10 единицах
препарата, в которых должны полностью
отсутствовать механические включения

«В соответствии с требованиями»

+

В соответствии с ГФ РФ
ОФС.1.4.2.0005.15 «Видимые
механические включения в
лекарственных формах для
парентерального применения и
глазных лекарственных формах»

=

Испытание проводится на 80 единицах
препарата, количество механических включений
в которых регламентируется в указанной ОФС

П. 16

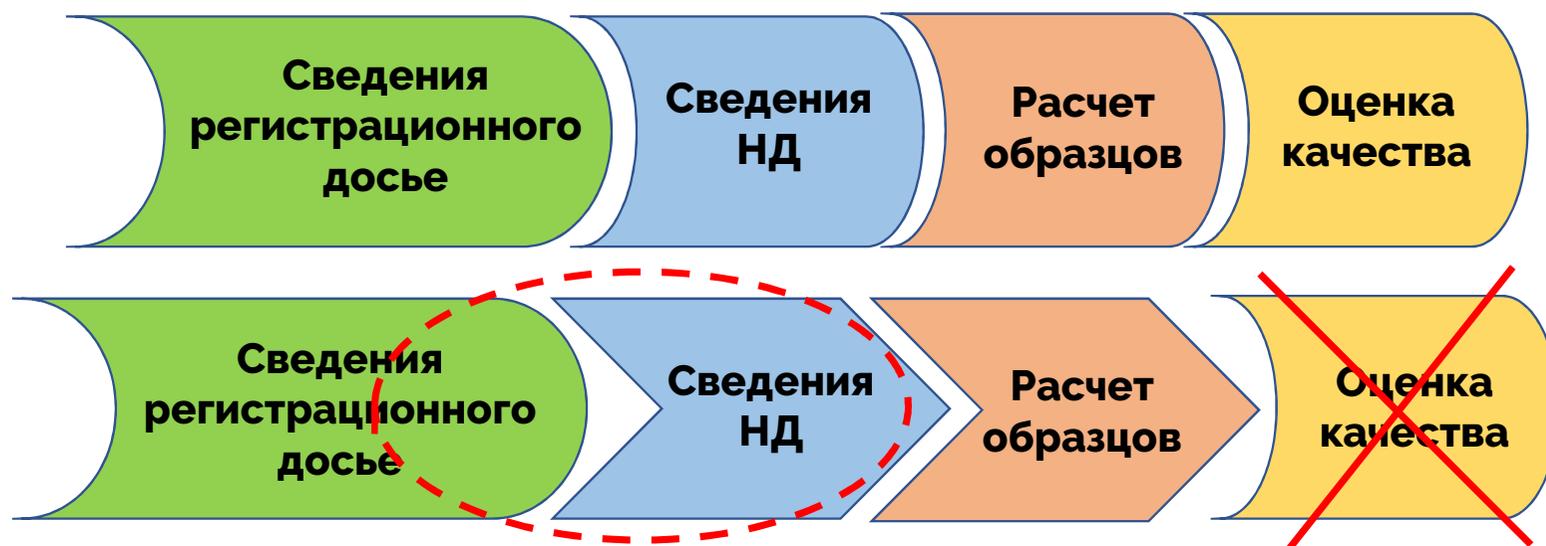


Включение графических материалов (хроматограммы, спектры и т.п.) может быть запрошено экспертом

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.



Сведения из регистрационного досье vs сведения НД



Если будут выявлены принципиальные отличия между данными регистрационного досье и НД, то у эксперта могут возникнуть основания для отрицательного заключения без направления запроса, так как данные модуля «качество» не подтверждают положения НД

Допускается включение дополнительных сведений в нормативный документ по качеству (для приведения в соответствие с требованиям ФEAЭС)

Примечания, которые вводятся в НД, для соблюдения соответствия между процедурами производителя и НД, который должен отвечать локальным актам.

Количество показателей качества / количество требований

НД

\geq

Регистрационное досье

Например, вынесение в качестве отдельных показателей разделов Цветность, Прозрачность, Механические включения

п.14 пп. «б»:

Редакция норм в случае, если они разные на момент выпуска и на конец срока годности

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 НД норма указывается на конец срока годности (срока хранения)

Для обозначения приведенных и описанных в ФЕАЭС реактивов, материалов, буферных растворов и пр. их наименования должны выделяться курсивом и после наименования должна указываться литера «Р»

Качество реактивов регламентируется указаниями раздела «Реактивы», а их чистота соответствует «аналитической степени чистоты» (ч.д.а.)

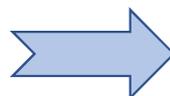
Если для испытания критично использование реактивов, чистота или иные требования к которым НЕ ограничиваются нормой «ч.д.а.» и/или есть какие-либо специфические требования, не указанные в разделе «Реактивы»



Должны быть указаны предъявляемые требования и/или примеры производителей и каталожных номеров

При отсутствии подобных указаний для проведения испытаний будут использоваться любые реактивы качества «ч.д.а.» и соответствующие только требованиям ФЕАЭС раздела «Реактивы»

Особенно это важно учитывать для биотехнологических ЛС и испытаний методами ААС/АЭС, ГХ (ООР)



При отсутствии информации заранее запросите ее у отдела R&D или лаборатории производителя.





Примеры сравнения реактивов с фармакопейными вариантами



CERTIFICATE OF GRAVIMETRIC PREPARATION

PRODUCT: ICP Standard Aluminium 1000 mg/L
PRODUCT No.: PAL2A2
MATRIX: 2-5% HNO₃
LOT NO.: PAL2221C1
DATE OF PREPARATION: 8th March 2021
EXPIRY DATE: 28th March 2023
DENSITY VALUE: 1,021 g/ml @ 20°C

PREPARATION OF STANDARD:

All standard components have been pre-qualified/verified before use. All analytical measuring devices and instrumentation have been pre-calibrated. The actual concentrations reported below are based on this preparation methodology and compound impurities.

Raw Material	Purity %	Nominal mg/kg	Actual mg/kg
Aluminium Nitrate	99,99	979	984 ± 0,2 %

Certificate of Analysis

Product Name: Bovine Serum Albumin - heat shock fraction, protease free, fatty acid free, essentially globulin free, pH 7,
 ≥98%
 Product Number: A7939
 Batch Number: SSCP1283
 Brand: SIGMA
 CAS Number: 9048-46-8
 MDL Number: MFCD00130384
 Formula Weight: 66,000 g/mol
 Storage Temperature: Store at 2 - 8 °C
 Quality Release Date: 18 AUG 2022
 Recommended Retest Date: AUG 2027

Test	Specification	Result
Appearance (Color)	White to Light Yellow to Light Brown	Faint Yellow
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Very Faint Green-Yellow to Green-Yellow to Yellow	Faint Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear to Slightly Hazy	Clear
Loss on Drying	< 5 %	1 %
Nitrogen	14.5 - 16.5 %	16.1 %
Identity	Bovine Origin	Conforms
pH	6.5 - 7.5	6.9
(1% Solution in 0.15M NaCl)		
% Protein	≥ 95	101
(Nitrogen Analysis, Anhydrous)		
VSV and BT Virus	None Detected	None Detected
Inactivation	Conforms	Conforms
pH not more than 5.0 for at least 2 hours; temperature not less than 65 deg C for at least 3 hours		
Purification Method	Heat Shock Fractionated	Heat Shock Fractionated
Protease	< 0.005	< 0.005
units/mg		
Agarose Electrophoresis	≥ 98 %	100 %

VS

Алюминия хлорид. AlCl₃·6H₂O. (M, 241,43). [7784-13-6]. Хлорида алюминия гексагидрат.
 Содержит не менее 98,0 % AlCl₃·6H₂O.
 Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде и 96 % этаноле.
 Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

+

Алюминия ионов стандартный раствор (100 ppм Al³⁺).
 8,947 г алюминия хлорида P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.
 Раствор разводят водой P в 10 раз непосредственно перед использованием.

VS

Альбумин бычий. [9048-46-8]. Альбумин бычий сывороточный. Содержит около 96 % белка.
 Порошок от белого до светлого желтовато-коричневого цвета.
 Вода (2.1.5.12). Не более 3,0 %.
 Определение проводят из 0,800 г альбумина бычьего.

Для газовой хроматографии рекомендуется всегда указывать каталожные номера используемых реактивов

Данная рекомендация обусловлена следующими особенностями проведения испытаний:

Метод является чувствительным к различным видам летучих примесей, которые могут мешать определению исследуемых компонентов. При этом при проведении статического парофазного анализа испытание может характеризоваться большим количеством мешающих примесей, чем при вводе жидкой фазы, где они могут отсутствовать или иметь незначительные отклики

Ряд реактивов содержат определяемые компоненты, используемые в качестве стабилизатора при высокой чистоте самих реактивов, что не позволит провести испытание

Ряд реактивов содержат в своем составе примесь определяемого компонента. При этом чистота реактива 99,9% недостаточна для гарантии успешного выполнения испытания



Оценка пригодности системы для испытаний методом электрофореза в полиакриламидном геле

Критерии пригодности системы:

- Распределение белков-маркеров молекулярной массы не менее чем на 80% длины геля и охватывает весь требуемый диапазон разделения
- Логарифмическая зависимость молекулярной массы белков-маркеров должна быть линейна в необходимом диапазоне. Должно быть указано допустимое значение коэффициента корреляции R^2 .

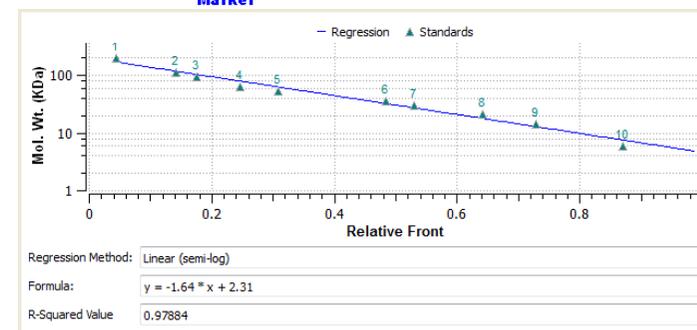
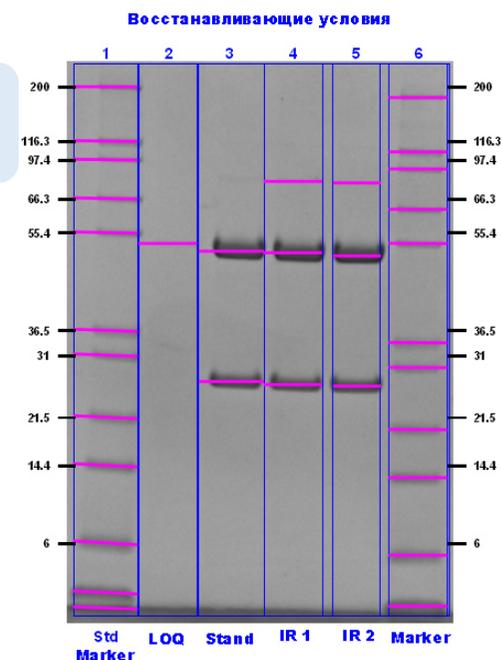
Раздел должен включать:

- Информацию на количество полос, которые должны присутствовать на электрофореграмме СО (с указанием, какие полосы являются основными, какие минорными)

Указание, возможно ли присутствие на треке ИР «новых» полос (для показателя «Подлинность»).

Способ расчёта примесей и расчётную формулу при её использовании

Типичные электрофореграммы



Показатели «Родственные примеси»/«Чистота»

Разделительная способность:

- Оценка разрешения (в случае, если пики разделяются)
- Оценка соотношения «пик/долина» (p/v) (в случае не полностью разделенных пиков)

Чувствительность системы:

- Оценка соотношения «сигнал/шум» ИЛИ
- Оценка расчетного значения ПКО

Воспроизводимость системы:

- Оценка RSD скорректированной площади пика

Фактор симметричности основного пика

Показатель «Подлинность»

- Воспроизводимость времён миграции – оценка RSD времён миграции пика

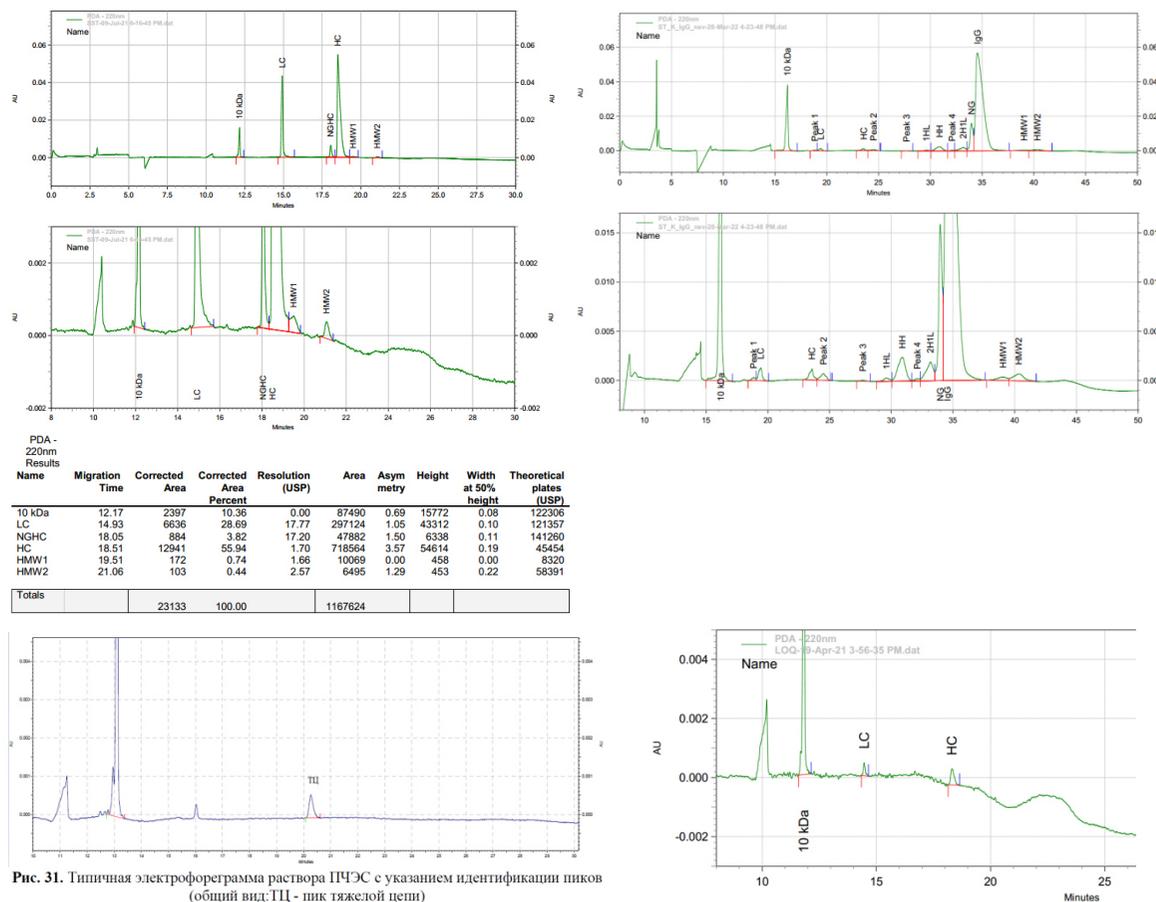


Рис. 31. Типичная электрофорограмма раствора ПЧЭС с указанием идентификации пиков (общий вид: ПЦ - пик тяжелой цепи)

**Корректной оценкой является
нормирование по более жёсткому варианту:**

**Идентифицированные примеси
оцениваются относительно того
действующего вещества, к
которому они относятся**

**Неидентифицированные
примеси оцениваются
относительно действующего
вещества с наименьшим
содержанием**





ЛП для ингаляций

МНОГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
СОДЕРЖАТ 2 И БОЛЕЕ КОМПОНЕНТА.
ДОЗИРОВКИ КОМПОНЕНТОВ, КАК
ПРАВИЛО, ЗНАЧИТЕЛЬНО РАЗЛИЧАЮТСЯ
(ФОРМОТЕРОЛ+БУДЕСОНИД 4,5+160
МКГ/ДОЗА: ПОЧТИ В 40 РАЗ)

НЕСПЕЦИФИЦИРУЕМЫЕ ПРИМЕСИ,
КОТОРЫЕ ОДНОЗНАЧНО НЕ УДАЛОСЬ
ОТНЕСТИ НИ К ОДНОМУ ИЗ
КОМПОНЕНТОВ, ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОЦЕНЕНЫ
ПО НАИХУДШЕМУ СЛУЧАЮ

НЕОБХОДИМО МАКСИМАЛЬНО ВОЗМОЖНОЕ
КОЛИЧЕСТВО ПРИМЕСЕЙ ОТНЕСТИ К КАЖДОМУ ИЗ
КОМПОНЕНТОВ.
ПРИ ЭТОМ УСТАНАВЛИВАТЬ СТРУКТУРУ НЕ
ОБЯЗАТЕЛЬНО

НАПРИМЕР, НА РАСТВОРАХ С СОДЕРЖАНИЕМ КАЖДОГО
КОМПОНЕНТА ПО ОТДЕЛЬНОСТИ ПРИ ПРИНУДИТЕЛЬНОМ
РАЗЛОЖЕНИИ.
ВОЗМОЖНО ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ НЕПОСРЕДСТВЕННО
ПРИ АНАЛИЗЕ НА ПЛАЦЕБО, СОДЕРЖАЩИМ ТОЛЬКО ОДИН
КОМПОНЕНТ



В разделе «Описание»
«Окраска препарата» указаны
цвета, не принадлежащие к
основному спектру (например,
морковный, кремовый, телесный,
бежевый , лимонный...)

В разделе «Подлинность» при анализе
методом ИК-спектроскопии:

- при несовпадении ИК-спектров
испытуемого препарата и стандартного
образца, и соответственно
необходимости их перекристаллизации,
не указывают методику
перекристаллизации (растворитель,
температура);

В разделе «Подлинность» при анализе методом ИК-
спектроскопии

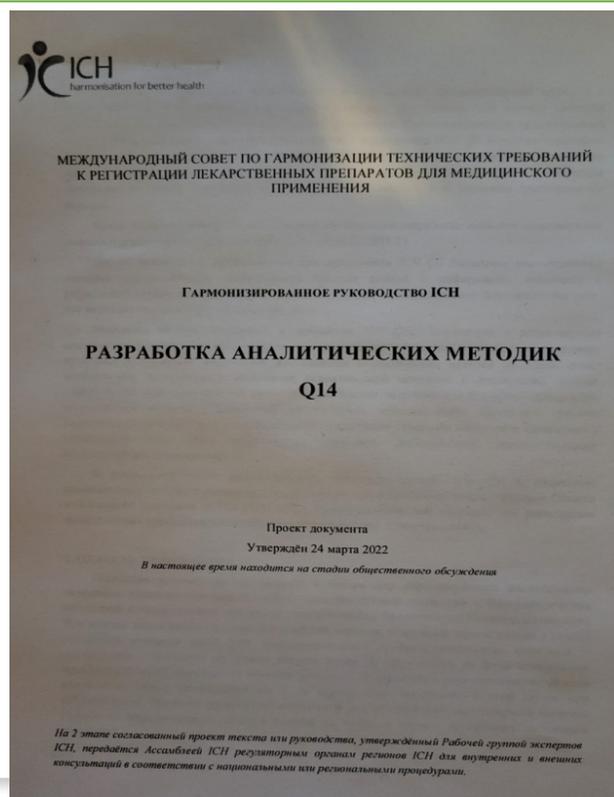
- при анализе с использованием НПВО указывают интервал
регистрации ИК-спектра $4000-400\text{ см}^{-1}$, хотя при длине волны более
 650 см^{-1} (для данного метода) длина оптического пути
увеличивается, и поглощение становится более интенсивным,
происходит искажение ИК-спектра; для метода НПВО необходимо
регистрировать ИК-спектры в интервале $4000-650\text{ см}^{-1}$

Метод ВЭЖХ, градиентный режим элюирования.
ППХС не должна включать параметр
«Эффективность» (не применимо)

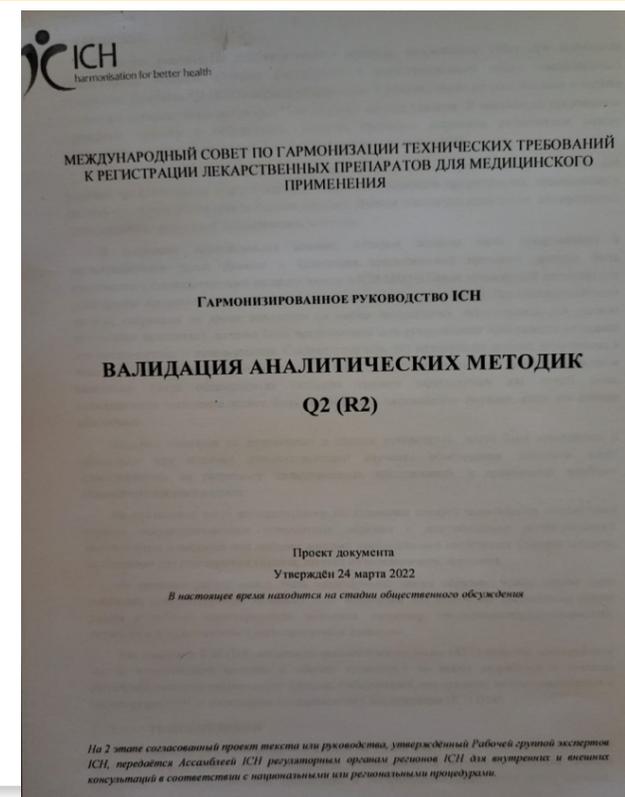
Указана необоснованная точность
взятия навесок
(например, навеска соли для
приготовления буферного раствора)

Новые подходы

К разработке аналитических методик



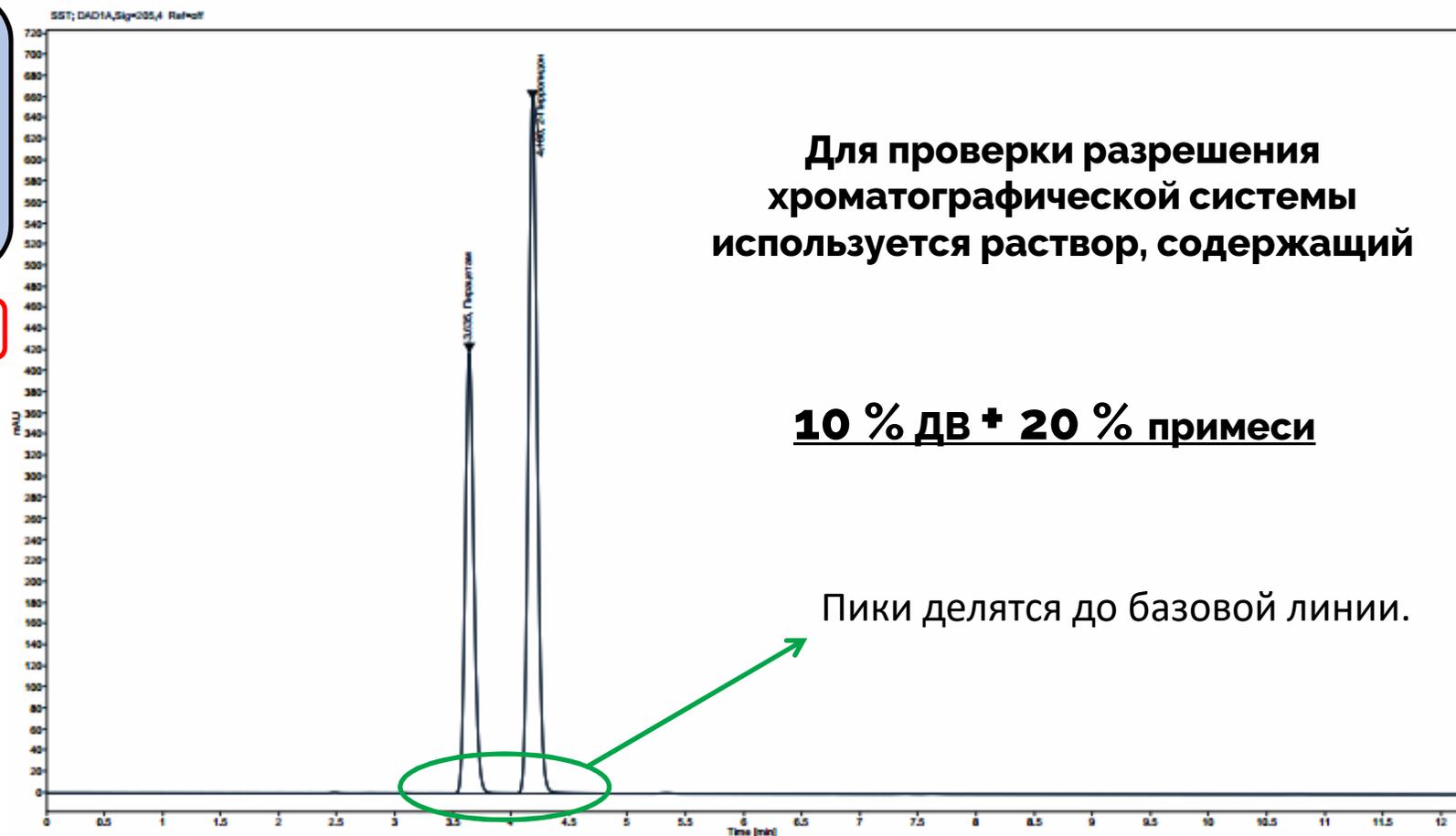
К валидации аналитических методик



Растворы для оценки разделительной способности системы в ВЭЖХ. Концентрации компонентов

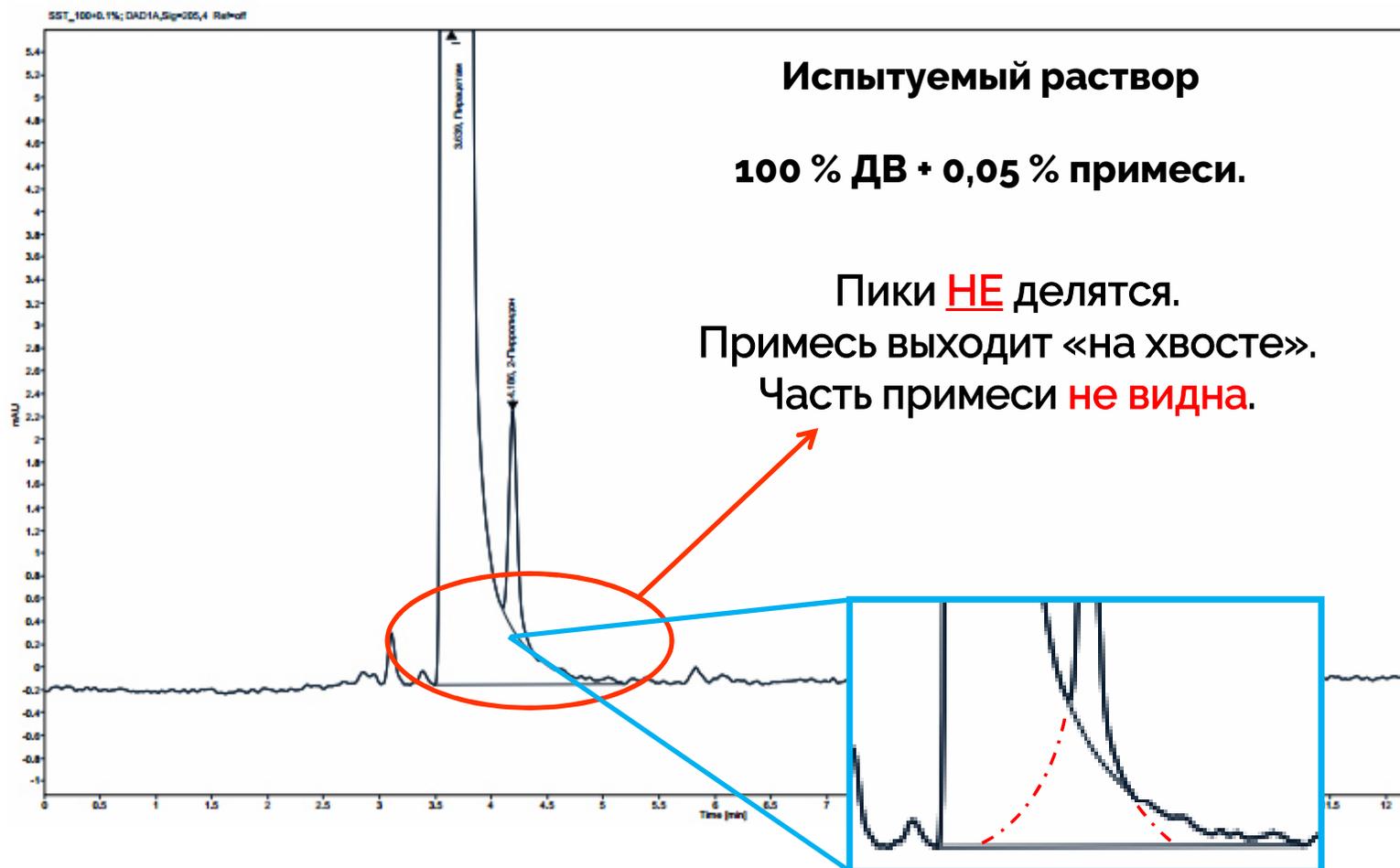
Использовать модельные растворы, в которых концентрация веществ соответствует испытываемому раствору

ДВ (100 % от ИР) + max % примеси.





Растворы для оценки разделительной способности системы в ВЭЖХ. Концентрации компонентов



Раствор сравнения из испытуемого раствора

**Погрешность
взвешивания не влияет
на результат => не
требуется проверка
правильности
приготовления
раствора**



Раствор стандартного образца

**Необходима проверка
правильности
приготовления раствора
сравнения
(2 навески стандартного
образца).**



**Раствор сравнения из
испытуемого раствора**

**Раствор стандартного
образца**

**Предлагается использовать расчётный метод вместо
метода сравнения площадей**

Формула в общем виде

$$X = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0} \times \frac{a}{V_1 \cdot V_2} \times \frac{V_1}{a} \times 100 = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0} \times \frac{100}{V_2}$$

- a – навеска испытуемого образца
- V₁ – разведение испытуемого раствора, мл
- V₂ – разведение раствора сравнения из испытуемого раствора, мл
- S_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора
- S₀ – площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения
- k_i – поправочный коэффициент примеси

**Получение точных
значений**

Формула в общем виде

$$X = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0} \times \frac{a_0}{V_2} \times \frac{P}{100} \times \frac{V_1}{a} \times 100 = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0} \times \frac{a_0 \cdot V_1 \cdot P}{a \cdot V_2}$$

- a – навеска испытуемого образца, мг
- a₀ – навеска стандартного образца, мг
- V₁ – разведение испытуемого раствора, мл
- V₂ – разведение раствора сравнения, мл
- S_i – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора
- S₀ – площадь пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения
- P – Содержание основного вещества в материале стандартного образца, %
- k_i – поправочный коэффициент примеси

**Возможность рассчитать
сумму примесей**



Требования к пригодности хроматографической системы

Хроматография

ОФС.1.2.1.2.0001.15

Взамен ГФ X

Взамен ст. ГФ XI, вып.1

ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Испытания пригодности системы являются неотъемлемой частью методики и используются для того, чтобы убедиться в надлежащем функционировании хроматографической системы и обеспечить выполнение предъявляемых к ней требований.

При проведении испытаний используемое оборудование должно быть квалифицировано и способно к функционированию надлежащим образом.

Для оценки пригодности системы указывают:

– требования к параметрам, характеризующим форму пика [эффективность хроматографической системы N и фактор асимметрии (фактор симметрии) A_s];

– требования к разделительной способности (разрешение между пиками R_s или отношение пик — долина p/v);

– требования к воспроизводимости (относительное стандартное отклонение, RSD) значений площади или высоты пиков, а также времен удерживания пиков в случае оценки подлинности соединений;

– требования к чувствительности при проведении испытания на примеси [минимально определяемая концентрация (фактический предел количественного определения) примеси]. Оценивается посредством расчета отношения сигнал/шум для раствора соответствующей концентрации.

– в испытаниях на примеси или количественное содержание для пика на хроматограмме растворе стандартного образца, используемого для количественных определений, значение величины фактора асимметрии (фактора симметрии) A_s должно находиться в пределах от 0,8 до 1,5;

– разрешение между пиками $R_s \geq 1,5$ (в случае не полностью разделенных пиков вместо разрешения может быть использовано

Требования ФС, где проверка пригодности включает отдельные критерии, перечисленные в ОФС «Хроматография»

**НЕВЕРНО ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ
ПЕРЕЧЕНЬ КРИТЕРИЕВ ПРИГОДНОСТИ
В ФС КАК ИСЧЕРПЫВАЮЩИЙ**



**НЕОБХОДИМО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНАЛИЗА ОЦЕНИВАТЬ ВСЕ
КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ, ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ В
ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ», ПРИ ЭТОМ ГРАНИЦЫ ДОПУСТИМЫХ
ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ НЕУКАЗАННЫХ В ФС КРИТЕРИЕВ ПРИ
ОТСУТСТВИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ УКАЗАНИЙ ПРИНИМАЮТСЯ
РАВНЫМИ УКАЗАННЫМ В ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ»**



Требования к пригодности хроматографической системы

[EDQM FAQs](#) / [EDQM FAQs in English](#) / [EUROPEAN PHARMACOPOEIA & INTERNATIONAL HARMONISATION](#) / [General Chapters and Monographs](#) / [GENERAL CHAPTER 2.2.46 \(11.0\)](#) / [SYSTEM SENSITIVITY](#) /

Does the system sensitivity requirement apply to both tests and assays?

The signal-to-noise ratio is used to define the system sensitivity. The limit of quantitation (corresponding to a signal-to-noise ratio of 10) is equal to or less than the reporting threshold.

This requirement concerns all LC or GC analytical procedures stated in the TESTS section of a monograph and which include a reporting threshold (or disregard limit in older monographs); it does not concern those included under the ASSAY section.

In monographs, a reporting threshold is only stated in tests:

where the total of impurities is limited,

when normalisation is applied for the quantitation of only one impurity, or

when there is a potential sensitivity issue.

Therefore, this requirement is not to be applied to assays or tests that do not include a defined reporting threshold/disregard limit.

The term 'tests' covers tests for both organic and inorganic impurities.

It should be emphasised that the previous version of the general chapter mentioned 'in a related substances test, the limit of quantitation (corresponding to a signal-to-noise ratio of 10) is equal to or less than the disregard limit.'

Past experience showed that this statement was sometimes misunderstood, as it was wrongly interpreted to apply only to tests under the heading 'Related substances', although it was meant to apply to any related substances (i.e. impurity) test in monographs. The term 'in a related substances test' was therefore omitted in the course of the international harmonisation work.

How is the S/N ratio calculated?

[Skip to end of metadata](#)

[Go to start of metadata](#)

You are here:

[EDQM FAQs](#) / [EDQM FAQs in English](#) / [EUROPEAN PHARMACOPOEIA & INTERNATIONAL HARMONISATION](#) / [General Chapters and Monographs](#) / [GENERAL CHAPTER 2.2.46 \(11.0\)](#) / [SYSTEM SENSITIVITY](#) / How is the S/N ratio calculated?

The calculation of the S/N is based on the range of the noise in a chromatogram obtained after injection of a blank, observed over a distance equal to **20 times** the width at half-height of the peak ($20 \times W_h$) in the chromatogram obtained with the reference solution.

It should be emphasised that this requirement was included in the Ph. Eur. general chapter from the early days until 2009, when it was revised and reduced to a range of ($5 \times W_h$).

It is noteworthy that the revised general chapter published in 11.0 includes the possibility to calculate the noise based on the ($5 \times W_h$) approach when the ($20 \times W_h$) approach is not feasible (because of peaks due to solvents or reagents, or arising from the mobile phase or the sample matrix in the gas chromatography temperature programme).

Does the peak symmetry requirement apply to all chromatographic procedures?

[Skip to end of metadata](#)

[Go to start of metadata](#)

You are here:

[EDQM FAQs](#) / [EDQM FAQs in English](#) / [EUROPEAN PHARMACOPOEIA & INTERNATIONAL HARMONISATION](#) / [General Chapters and Monographs](#) / [GENERAL CHAPTER 2.2.46 \(11.0\)](#) / [PEAK SYMMETRY](#) / Does the peak symmetry requirement apply to all chromatographic procedures?

Unless otherwise stated, in a test or assay, the symmetry factor (tailing factor) of the peak used for quantitation is 0.8-1.8.



Аналогичные проблемы в интерпретации требований ФС и ОФС возникают и при прочтении зарубежных фармакопей (FAQ для E.Ph.)



«Метформина г/х» (EP)

В монографии УКАЗАНО:

Разрешение (R_s) между пиками меламина и метформина должно быть не менее 10.

ДОЛЖНО БЫТЬ В НД/ МЕТОДИКЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ:

1. **Разрешение (как указано в EP).**
2. Относительное стандартное отклонение (RSD) площади пика метформина на хроматограмме раствора сравнения (необходима валидация нормируемого значения).
3. Относительное стандартное отклонение (RSD) площади пика N-цианогуанидина на растворе стандартного раствора N-цианогуанидина (необходима валидация нормируемого значения).
4. Фактор асимметрии (A_s) пика метформина на хроматограмме раствора сравнения.
5. Фактор асимметрии (A_s) пика N-цианогуанидина на хроматограмме раствора стандартного образца N-цианогуанидина.
6. Отношение сигнал/шум, определяемый по пику метформина на хроматограмме раствора для оценки чувствительности с концентрацией 0,03 %. *нормируемого значения*).
7. Должен быть приготовлен отдельный раствор, не предусмотренный проектом ФС, с концентрацией метформина (наименее чувствительное соединение) 0,03 %. Это гарантирует проверку чувствительности для цианогуанидина, не смотря на то, что его норма (не более 0,02 %) ниже, чем 0,03 (указанный порог игнорирования).



«Транексамовая кислота» (EP)

В монографии УКАЗАНО:

- *Разрешение (RS) между пиками транексамовой кислоты и примеси C должно быть не менее 2,0.*
- *Разрешение (RS) между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 1,5.*

ДОЛЖНО БЫТЬ В НД/ МЕТОДИКЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ:

1. Разрешение (RS) между пиками транексамовой кислоты и примеси C должно быть не менее 2,0.
2. Разрешение (RS) между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 1,5.
3. Соотношение «сигнал/шум» для пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10.
4. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
5. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
7. Фактор асимметрии пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б) должен быть от 0,8 до 2,0.
8. Фактор асимметрии пика примеси E на хроматограмме раствора стандартного образца примеси E должен быть от 0,8 до 2,0.
9. Относительное стандартное отклонение площади пика транексамовой кислоты, рассчитанный для 3 последовательных введений раствора сравнения.
10. Относительное стандартное отклонение площади пика примеси D, по хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б)
11. относительное стандартное отклонение площади пика примеси E, по хроматограмме раствора стандартного образца примеси E.
12. Должен быть приготовлен отдельный раствор, не предусмотренный проектом ФС, с концентрацией транексамовой кислоты 0,03 % (в соответствии с указанным порогом игнорирования). Приготовление и проверка чувствительности для 3-х прочих идентифицированных примесей не требуется, т.к. содержание заявлено на уровне 0,05 %.
13. Соотношение «сигнал/шум» для пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10.
14. фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
15. фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Новые статьи Хроматография EP и USP Гармонизированная статья



 COUNCIL OF EUROPE Avenue de l'Europe
F-67075 Strasbourg Cedex
Tel. +33 (0)3 88 41 20 00
www.coe.int
CONSEIL DE L'EUROPE

European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare

[European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare](#) > [Newsroom](#) >
Ph. Eur. Commission adopts harmonised general chapter 2.2.46. Chromatographic separation techniques

Newsroom

Ph. Eur. Commission adopts harmonised general chapter 2.2.46.
Chromatographic separation techniques

At its 171st session in November 2021, the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Commission adopted a new version of one of used general chapters, **Chromatographic separation techniques (2.2.46)**. The text has been revised to take account of the pharmacopoeial harmonisation text, signed-off on 28 September 2021 by the Pharmacopoeial Discussion Group (PDG), comprising the Japanese Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia (USP) and the Ph. Eur. The revised chapter will be published in the Ph. Eur., available in July 2022 (implementation date: 1 January 2023).

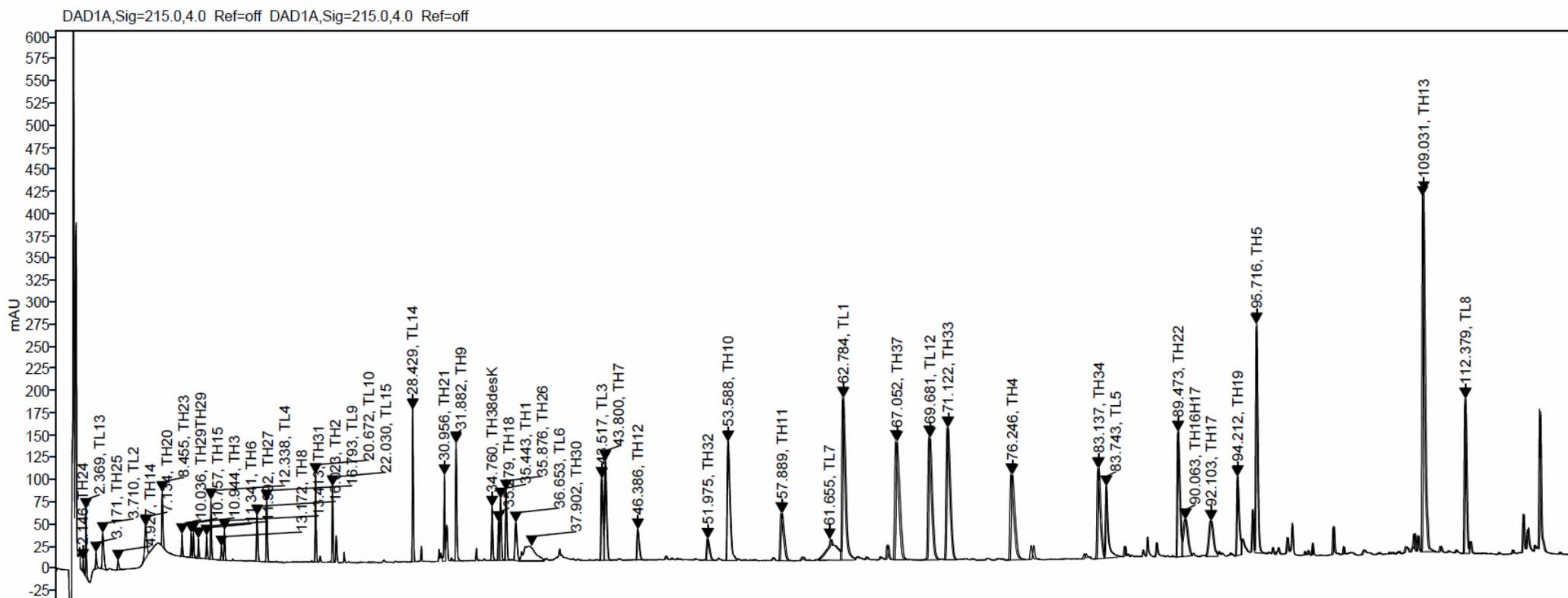
The harmonised requirements included in the chapter promote the development of individual monographs with a consistent structure. The basic requirements for users in all three PDG regions are also clarified.

The main changes made for harmonisation purposes are:

- ▶ the *signal-to-noise ratio* is based on a baseline of 20 times the peak width at half-height but if this is not obtainable, a baseline of at least 5 times the width at half-height is permitted;
- ▶ the default *symmetry factor* range is extended to 0.8-1.8 instead of the current 0.8-1.5;



Количественная оценка пептидных карт





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Количественная оценка пептидных карт



Профили пептидных карт стандартного и испытуемого образца могут иметь отличия различной степени значимости.

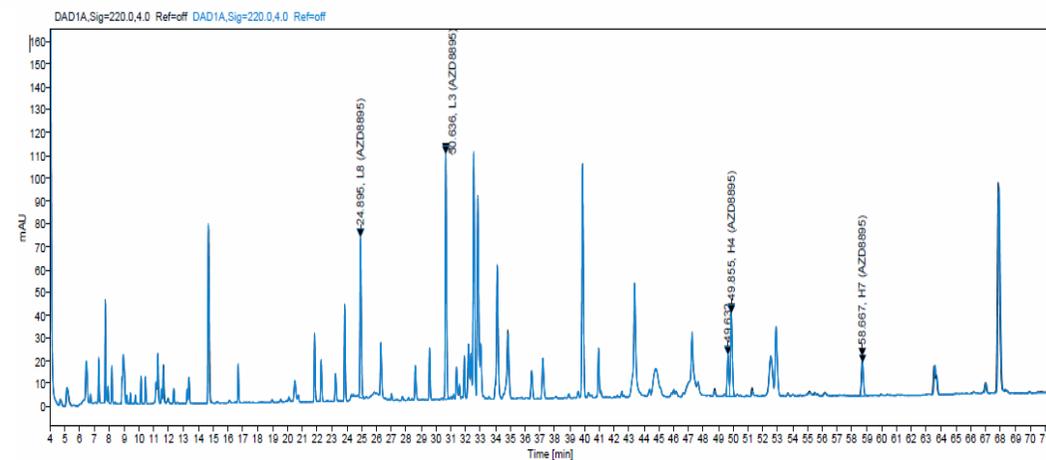
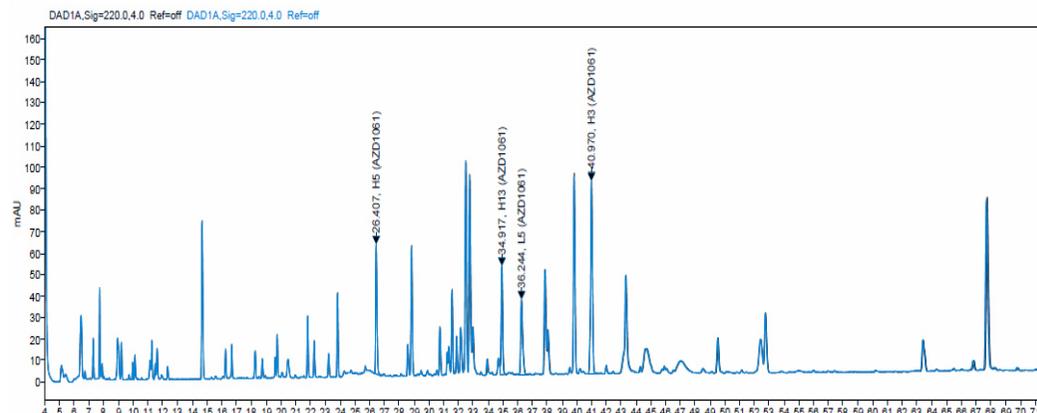
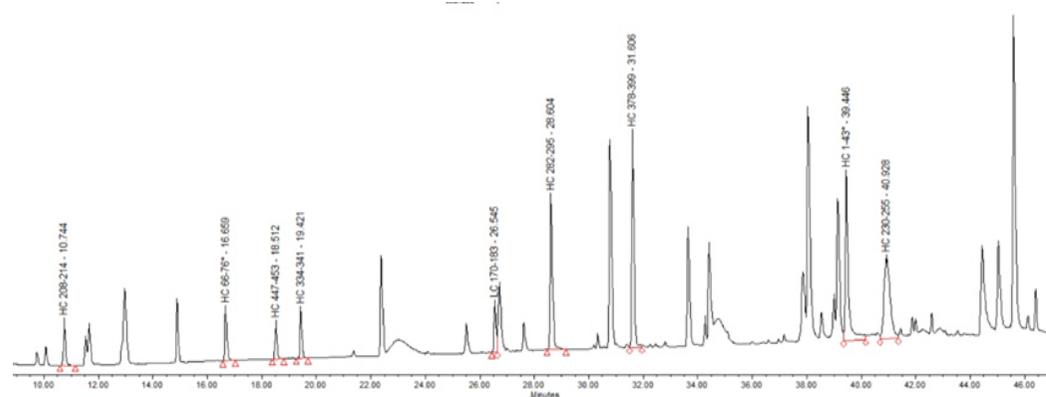
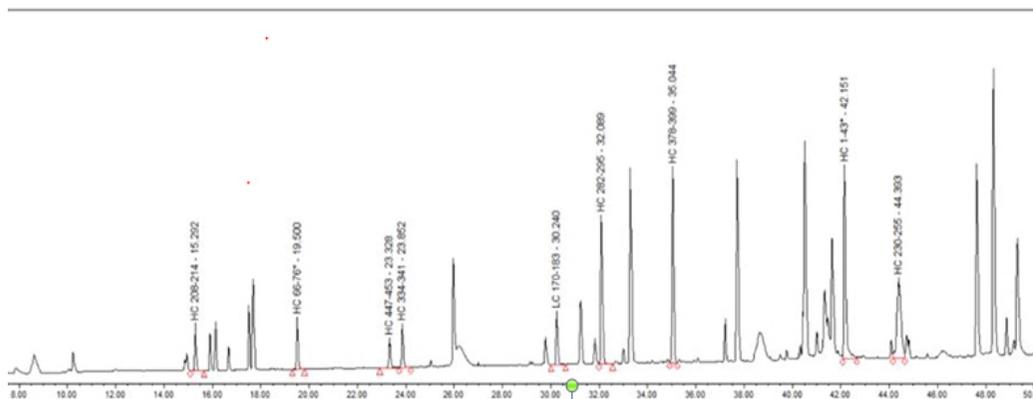
Для достоверного и объективного заключения о соответствии фактических профилей пептидных карт и вывода о подлинности (приемлемости результатов) также требуются количественные критерии соответствия, позволяющие чётко провести грань между значимыми и незначимыми отличиями профилей.

Визуальная оценка этого не позволяет.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Количественная оценка пептидных карт





Количественная оценка пептидных карт. ППХС

1. Визуальная оценка соответствия фактического профиля «эталонному профилю» на рисунке типичной хроматограммы **носит только вспомогательный характер.**
2. Скрининговая оценка (быстрый вывод об успешности ферментативного расщепления (наличие/отсутствие пиков пептидных фрагментов) и общей картине хроматографического разделения (выявление критических проблем хроматографической системы: асимметрия пиков, двоение пиков, очень низкая эффективность, группы пептидов элюируются при других временах удерживания)).
3. Выявление основного референсного пика (того, относительно которого идёт расчёт относительных времён удерживания остальных значимых пептидных фрагментов (CDR-участков МАВ, например)). Помощь при идентификации остальных референсных пептидов, для которых идёт расчёт RRT.



Количественная оценка пептидных карт . ППХС

4. Соответствие времени удерживания одного из референсных пиков диапазону ориентировочных времен удерживания – подтверждение того, что ключевая область пептидной карты элюируется на требуемом участке градиентной программы.
5. Соответствие RRT остальных референсных пиков установленным при валидации диапазонам приемлемых значений – подтверждение того, что ключевые пептидные фрагменты в профиле пептидной карты элюируются на «своих» местах и идентифицированы верно. Подтверждение «соответствия» пептидной карты СО «эталонному профилю» по оси времени.
6. Проверка фактора асимметрии референсных пиков и их разрешения между собой и/или с другими пиками в профиле – подтверждение того, что пики имеют приемлемую форму, а разделение «критичных пар» пиков – должное (не хуже, чем при валидации) и позволяет корректно их проинтегрировать и нивелировать мешающее влияние других пиков (если допускается частичное разделение).



Количественная оценка пептидных карт . ППХС

7. Оценка воспроизводимости площадей / высот / относительных интенсивностей (RI) – подтверждение корректной и стабильной работы хроматографической системы, а также стабильности образца в условиях испытания.

8. При необходимости учёта, а также контроля наличия/отсутствия минорных пиков пептидных фрагментов (референсных или иных, например, нерасщепленного белка, или модифицированного пептида) требуется оценка чувствительности, подтверждающая возможность детектирования (ПО) / оценки относительного содержания пептида (ПКО) на требуемом уровне, в зависимости от решаемой задачи.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения