

ПРИЛОЖЕНИЕ  
к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО  
по производству готовых лекарственных форм**

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано с целью установления единого формата требований к изложению информации о процессе производства готовых лекарственных форм в модуле 3 регистрационного досье лекарственного препарата (раздел 3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата) (далее – модуль 3 регистрационного досье), структура которого регламентирована Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила).

2. Основные положения настоящего Руководства гармонизированы с подходами к формату представления информации по производству готовых лекарственных форм в регистрационном досье в формате общего технического документа с учетом современных технологий производства и различных подходов к производству.

3. Настоящее Руководство разработано с учетом требований Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее Правила надлежащей производственной практики), учитывает требования

руководства по фармацевтической разработке лекарственных средств, утверждаемого Комиссией и принципы управления рисками для качества.

4. Цель настоящего Руководства – подчеркнуть все аспекты процесса производства, которые имеют важное значение для заявителя и уполномоченных органов (экспертных организаций) в сфере обращения лекарственных средств государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-член, Союз).

5. В настоящем Руководстве также рассматривается применение требований Правил надлежащей производственной практики с точки зрения производства и системы поставок лекарственных препаратов с учетом нескольких (в том числе международных) производственных площадок.

6. Настоящее Руководство не вводит новые требования к зарегистрированным лекарственным препаратам. После регистрации держатель регистрационного удостоверения в отношении методов производства и контроля качества должен учитывать современные научные данные, достижения в области технического прогресса и своевременно вносить изменения, которые могут потребоваться в целях соответствия процесса производства и контроля качества лекарственных препаратов этим данным и достижениям.

7. Настоящее Руководство распространяется на изменения, вносимые в регистрационное досье зарегистрированных препаратов в случае, если изменения в производственном процессе влияют на содержание регистрационного досье.

8. Согласно требованиям приложения № 1 к Правилам в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть представлено описание способа производства (технологического

процесса). Требования, предъявляемые к описанию способа производства (технологического процесса) в модуле 3 регистрационного досье подробно изложены в настоящем Руководстве и дополняют приложение № 1 к Правилам.

9. Цель настоящего Руководства – разъяснить вид и степень детализации информации, описывающей производственный процесс готовых лекарственных форм, которую необходимо включить в модуль 3 регистрационного досье, прилагаемого к заявлению о регистрации.

10. В описании производственного процесса должны быть отражены данные о критических стадиях и промежуточной продукции и прослеживаться связь между фармацевтической разработкой, предложенной стратегией контроля и валидацией процесса. В настоящем Руководстве также рассматриваются вопросы, связанные с привлечением внешних ресурсов и новыми производственными практиками, такими как сложные производственные цепочки, а также вопросы, касающиеся длительных перерывов между технологическими стадиями и условий транспортировки. Подробная информация о требованиях к процессам стерилизации приведена в руководстве по асептическим процессам в производстве, утверждаемом Комиссией.

11. Настоящее Руководство применяется к производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов химического и растительного происхождения в целях их последующей регистрации.

12. Приведенные в настоящем Руководстве принципы описания способа производства (технологического процесса) готовых лекарственных форм лекарственных препаратов при формировании модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата также применимы к биологическим лекарственным препаратам.

13. В соответствующих случаях принципы настоящего Руководства могут применяться к радиофармацевтическим препаратам и препаратам химического происхождения для исследовательских целей.

## II. Определения

14. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«длительное время хранения между операциями» (hold time) – установленный период времени, в течение которого материалы (исходное сырье, промежуточные продукты и нерасфасованная продукция перед стадией окончательной упаковки) могут храниться при заданных условиях хранения, при этом качество указанных материалов остается в пределах спецификации;

«испытания готовой продукции в режиме реального времени» – тесты способные оценивать и обеспечивать качество продукции в процессе производства и (или) готовой продукции на основании данных технологического процесса, которые, как правило, включают актуальное сочетание определенных характеристик материалов и методов внутрипроизводственного контроля.

«критический параметр процесса» (CPP) – параметр процесса, изменчивость которого влияет на критические показатели качества и который, подлежит мониторингу или контролю с целью обеспечения требуемого качества лекарственного препарата и результата осуществления производственного процесса;

«критический показатель качества» (CQA) – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство, или характеристика, которые для обеспечения необходимого качества

продукта должны находиться в соответствующих пределах и диапазоне или иметь соответствующее распределение;

«проектное поле» (design space) – многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившие способность обеспечивать качество продукта. Работа в пределах проектного поля не рассматривается как изменение. Выход за пределы проектного поля считается изменением и обычно требует утверждения изменений после их согласования с уполномоченным органом. Проектное поле предлагается заявителем, и подлежит оценке и утверждению уполномоченным органом (экспертной организацией);

«стратегия контроля» (control strategy) – запланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на понимании данной продукции и процесса, и обеспечивающий эффективность процесса и качество продукции. Стратегия контроля может включать в себя контроль параметров и характеристик, относящихся к активным фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и компонентам лекарственных препаратов, условиям эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификациям на готовую продукцию, а также связанные методы и частоту проведения мониторинга и контроля.

### III. Производство

15. Разделы настоящего Руководства соответствуют структуре раздела 3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата модуля 3 регистрационного досье.

16. В данном разделе отражаются сведения, указанные в следующих разделах регистрационного досье:

3.2.P.3.1. Производители

3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)

3.2.P.3.3. Описание производственного процесса и его контроля

3.2.P.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

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

17. В регистрационном досье регистрируемого лекарственного препарата должны быть описаны только аспекты производства конкретной продукции (препарат – специфичные аспекты); не следует указывать общую информацию, приведенную в Правилах надлежащей производственной практики.

## 1. Производители

18. По каждой стадии производственного процесса (включая упаковку) необходимо предоставить подробную информацию о всех задействованных отдельных производственных площадках (в том числе тех, которые принадлежат этому же производителю) и испытательных лабораториях. Необходимо указать:

наименование и адрес юридического лица;

наименование (наименования) и фактический адрес (адреса) производственной (производственных) площадки (площадок), зданий и производственных участков, расположенных на этой (этих) площадке (площадках);

сферу ответственности каждого производителя, включая контрактные производства;

производителя, отвечающего за выпуск продукции на рынок;

информацию только о тех площадках, которые задействованы в производстве и контроле готовой продукции до выпуска

## 2. Состав на серию (производственная рецептура)

19. Необходимо указать состав серии соответствующего размера. При наличии нескольких серий разного размера указывается по меньшей мере состав наибольшей и наименьшей серии.

20. Подачу на регистрацию серий разного размера необходимо в достаточной степени обосновать с учетом указаний, приведенных в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса лекарственных препаратов для медицинского применения»

21. Если нерасфасованная продукция выпускается в разных формах выпуска или упаковках, размер серии продукции должен определяться по первоначальному нерасфасованному количеству продукции до ее разделения. Если продолжительность последующих процессов и упаковки считается критичной (например, если речь идет об асептическом розливе произведенной продукции), необходимо указать наихудший случай схемы разделения продукции (например, по отношению к общему времени наполнения).

22. Размер серии продукции, подлежащей выпуску на рынок, должен соизмеряться с производственными мощностями оборудования. Оборудование должно быть достаточно для производства необходимого количества продукции в соответствии с технологическими возможностями. Например, размер промышленной серии твердых дозированных лекарственных форм должен составлять не менее 100 000 единиц, если не представлено обоснование иного

(например, при производстве орфанных лекарственных препаратов и другое).

23. При наличии подсерий, сформированных и собранных вместе для последующей обработки, должно быть подтверждено соблюдение требования однородности серии, должен указываться их состав и номер каждой серии соответствующего размера. Кроме того, если серия была разделена в конце производственного процесса с целью учета производственной мощности оборудования это должно быть четко указано (например, для твердых лекарственных форм, произведенных из подсерий в связи с возможностями технологического оборудования). Количество подсерий каждой серии соответствующего размера должно быть обосновано.

24. При непрерывном производстве сведения о размере серии в традиционном понимании могут оказаться нерелевантными, однако следует определить, что подразумевается под серией (например, продолжительность по времени или количество произведенной продукции, допускается указание этих параметров в виде диапазона значений).

25. Кроме того, следует указать наименования, количество всех ингредиентов, используемых в ходе производства, а также применяемые к ним стандарты качества. Ингредиенты, которые удаляются из продукта во время производственного процесса, например, гранулирующие жидкости, растворители и газы, также должны быть указаны, но их количества могут быть приведены в виде диапазона значений.

26. Следует также указать ингредиенты, которые используются по мере необходимости, например, кислоты и щелочи для корректировки величины pH.

27. Избытки необходимо четко указать в количественном выражении и обосновать в разделе 3.2.P.2. модуля 3 регистрационного досье.

28. При наличии соответствующего обоснования могут указываться верхний и нижний допустимый предел (критерий приемлемости) фактического количества того или иного ингредиента (как активных фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ). Если используемое количество активной фармацевтической субстанции рассчитывается из действительного количественного содержания данной активной фармацевтической субстанции в партии («факторизация»), то такие данные должны быть указаны и обоснованы. Если для того, чтобы общая масса серии была равна массе, предусмотренной в составе серии, используется другой ингредиент, то это также должно быть указано.

### 3. Описание процесса производства и методов технологического контроля

#### Общие аспекты

29. Необходимо дать последовательное полное описание производственного процесса и приложить к нему схему, на которой будет приведена каждая стадия процесса с соответствующим внутрипроизводственным контролем (при необходимости), а также указана (обозначена) каждая стадия, на которой материалы вводятся в производство. Если предлагается проектное поле, об этом необходимо однозначно указать. Важными критериями описания производственных процессов являются полнота, указание необходимых деталей и последовательная характеристика стадий процесса, включая размер серии (серий) и тип (типы) (размер (размеры)) оборудования (если

необходимо). Описание процесса непрерывного производства должно быть представлено аналогичным образом. Особое внимание следует уделить частоте проведения внутрипроизводственного контроля, а также следует четко обозначить сроки проведения выпускающих испытаний готовой продукции.

30. Описание производственного процесса должно быть надлежащим образом обосновано аспектами, связанными с разработкой, в частности, технологическими условиями процесса или диапазонами процесса. Кроме того, в соответствующих случаях, должны указываться условия окружающей среды в процессе производства, например, низкая влажность (при производстве шипучих таблеток).

31. Необходимо определить стадии и точки, на которых осуществляется производственный контроль, проводятся промежуточные испытания или контроль готовой продукции. Для обоснования заявленного производственного процесса, в описании стадий данного процесса должны быть отражены необходимые подробности, в частности, соответствующие параметры процесса наряду с их контрольными значениями или диапазонами, что позволит обеспечить полное понимание процесса производства и предоставит возможность уполномоченным органам (экспертным организациям) оценить обоснованность протокола валидации (валидационных исследований) производственного процесса.

32. Описание производственного процесса с широким диапазоном приемлемых значений (или для которого указывается только верхний или нижний предел значений) как правило, требует более глубокого обсуждения и (или) научного обоснования в разделе о разработке производственного процесса.

33. Когда речь идет о некоторых более сложных процессах (например, процессах производства биотехнологической продукции, при использовании моделей производственного контроля, в непрерывных производственных процессах) информация о том, как будет решена проблема случайных отклонений от утвержденного производственного процесса может оказаться полезной для обеспечения требуемого качества продукции.

34. Для некоторых типов продукции валидация полномасштабного производственного процесса на момент подачи заявления о регистрации не требуется. Если результаты такого исследования полномасштабного производства на момент подачи документов на регистрацию отсутствуют, то необходимо указать в описании производственного процесса параметры, установленные при его разработке. В случае необходимости внесения каких-либо изменений в зарегистрированные параметры производственного процесса по результатам валидационных исследований полномасштабного производственного процесса, эти изменения следует внести после регистрации посредством внесения изменений в регистрационное досье в соответствии с приложениями № 19, 20 к Правилам.

35. Для каждого процесса производства лекарственного препарата (включая его продолжительность, время хранения и условия транспортировки) определяется соответствующая стратегия контроля, которая должна быть изложена на основании исследований по разработке. Следует обратить внимание на то, в какой степени осуществляется обеспечение качества в рамках производственного процесса. Следует оценить значимость описания и контроля процесса в рамках общей стратегии контроля. Предполагается, что при испытании готовой продукции в режиме реального времени, при определении

проектного поля или при использовании стандартного производственного процесса могут использоваться разные стратегии контроля. Возможные элементы стратегии контроля описаны в руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств, утвержденном Комиссией и принципах управления рисками для качества, приведенными в Правилах надлежащей производственной практики.

### Требуемая степень детализации при описании производственного процесса

36. Несмотря на то, что описание производственного процесса входит в стратегию контроля, оно должно быть выполнено в виде подробного описания, поскольку использование в стратегии контроля только испытания готовой продукции не может гарантировать устойчивое качество этой продукции. Те же требования применяются к степени детализации описания производственного процесса независимо от подхода к разработке, т. е. разработан ли продукт в рамках традиционного или углубленного подхода.

37. Для каждой производственной операции необходимо описать принцип работы используемого оборудования. Как правило, необходимо указывать тип оборудования (использование обобщенной фразы «соответствующее оборудование» недопустимо). Необходимо четко обозначить критические стадии и точки, на которых осуществляется внутрипроизводственный контроль, проводятся промежуточные испытания или контроль готовой продукции. Производственные стадии должны быть подробно описаны, в частности необходимо указать соответствующие параметры процесса наряду с их контрольными значениями или диапазонами (использование

обобщенной фразы «типичные задаваемые значения» недопустимо). Параметры производственного процесса, указанные в его описании, не должны ограничиваться указанием только критических параметров, необходимо указать все параметры, потребовавшие во время разработки своего контроля или мониторинга во время каждой отдельной производственной операции. Это необходимо для обеспечения требуемого уровня эффективности этапа производственного процесса и качества готовой продукции. Необходимо соответствующим образом представить подробную информацию о некритических параметрах процесса производства, в том числе, по крайней мере, стандартное (основное) описание соответствующих стадий процесса. Пример описания производственного процесса приведен в приложении к настоящему Руководству.

#### Технологические изменения, вносимые в производственный процесс

38. Как правило, независимо от числа производственных площадок готового продукта, по существу для производства конкретного лекарственного препарата применяется один и тот же производственный процесс. Однако может потребоваться внесение технологических изменений (техническая адаптация), если для производства лекарственного препарата предусмотрено несколько производителей или площадок. В зависимости от наличия оборудования, для одних и тех же технологических операций может использоваться разное оборудование. Ниже приведены примеры возможного внесения технологических изменений в разные стадии производственного процесса.

## Твердые лекарственные формы для приема внутрь

39. Различное оборудование может использоваться для:

влажной грануляции (высокоскоростной смеситель – гранулятор, гранулятор с малым сдвиговым усилием или гранулятор с псевдооживленным слоем);

высушивания гранул (например, гранулятор с псевдооживленным слоем, сушильная камера, система одnoreакторного синтеза (гранулятор (осушитель) с большим сдвиговым усилием));

сухой грануляции (вальцевания или брикетирования);

измельчения (просеивания) (вибрационная, шаровая, или молотковая мельница);

покрытия оболочкой (например, для нанесения покрытия с помощью обволакивающих установок барабанного типа или в псевдооживленном слое);

сухого смешения (например, смеситель с большим сдвиговым усилием, смеситель ингредиентов в контейнерах, конический шнековый смеситель, V-образный смеситель);

таблетирования с помощью таблеточного пресса, оборудованного измерительными приборами или управляемого вручную.

## Жидкие лекарственные формы

40. Приготовление растворов может осуществляться в контейнерах из нелегированной нержавеющей стали, оборудованных мешалкой и (или) гомогенизатором или смешивающим (гомогенизирующим) оборудованием, которое может работать в условиях вакуума.

41. При внесении предложения о внедрении технологических изменений в производственный процесс, необходимость данных

изменений должна быть полностью обоснована и подкреплена доказательствами, согласно которым на всех указанных этапах процесса производства промежуточная и готовая продукция будет изготавливаться в соответствии с внутривыпускным контролем и спецификацией продукции. Независимо от различий в производственном процессе, готовый лекарственный препарат должен быть охарактеризован по одной спецификации на выпуск и одной спецификации на срок годности (обращение). В соответствующих случаях обоснованные технологические изменения на различных стадиях производственного процесса, осуществляемого одним или несколькими производителями, и соответствующие методы внутривыпускного контроля должны быть четко проиллюстрированы отдельными схемами, в которых также необходимо отразить все изменения, если таковые имеются.

42. При представлении отдельных схем в регистрационное досье заявитель должен указать изменения, вносимые в разные этапы производственного процесса, и сравнить эти изменения. Заявитель должен обосновать и подтвердить соответствующими данными, что эти изменения, основанные на факте использовании различного оборудования, не оказывают значительного влияния на качество лекарственного препарата. Также в соответствующих случаях, необходимо описать меры внутривыпускного контроля и соответствующие допустимые предельные значения. Если предлагается внести изменения на разных производственных площадках, информация о таких изменениях всегда должна быть указана в том же разделе Модуля 3 документа, но при необходимости дифференцирована с учетом фактической производственной площадки.

43. В отличие от технологических изменений, описанных выше, использование альтернативных производственных процессов, основанных на различных принципах, которые могут привести или не привести к изменениям в мерах внутрипроизводственного контроля и (или) качества лекарственного препарата, неприемлемо (например, использование различных процедур стерилизации – терминальной стерилизации готовой продукции или асептического производства с использованием стерильной фильтрации – возможно при использовании разных контейнеров с разным уровнем термостойкости; влажной грануляции и сухой грануляции).

#### Контроль критических стадий и промежуточной продукции

44. Все критические стадии и промежуточная продукция, идентифицируемая в ходе производства готового лекарственного препарата, должны быть перечислены в данном разделе, включая информацию о любом внутрипроизводственном контроле, применяемых методиках испытаний и критериях приемлемости. Тот факт, что параметр процесса контролируется, верифицируется и находится в пределах диапазона, при котором он не влияет на критический показатель качества (CQA), не делает его по умолчанию некритическим. Несмотря на снижение рисков, в описание должна быть включена информация о мониторинге с установленными критериями приемлемости с целью обеспечения достаточного регуляторного контроля. Необходимо предоставить обоснование отнесения стадий к критическим или некритическим со ссылкой на экспериментальные данные по фармацевтической разработке (например, таблицу оценки рисков), если применимо.

## Хранение нерасфасованного продукта (bulk)

45. Промежуточная продукция (intermediate product) представляет собой продукцию, прошедшую ряд производственных операций, которая должна пройти последующие стадии, прежде чем она станет нерасфасованным продуктом (bulk), например, грануляты, таблетки без оболочки и т. д.

46. Нерасфасованный продукт (bulk) представляет собой продукт, прошедший все стадии производственного процесса, за исключением окончательной упаковки.

47. Производственный процесс, как правило, включает в себя серию последовательных стадий обработки, причем результат каждой стадии считается отдельным до его включения в следующий производственный этап после возможного проведения испытаний на подтверждение качества. Таким образом, каждый выделенный материал может считаться промежуточным или нерасфасованным продуктом (bulk). В зависимости от лекарственной формы и предложенных производственных помещений и условий, промежуточная или нерасфасованная продукция (в том числе произведенная в виде нескольких серий нерасфасованной продукции в ходе одного процесса) может храниться и, при необходимости, транспортироваться в надлежащем контейнере на стадию дальнейшей обработки. Таким образом, хранение промежуточного или нерасфасованного продукта (bulk) – это любая стадия производственного процесса любой фармацевтической продукции, на которой промежуточная или нерасфасованная продукция хранится в соответствующей зоне хранения перед дальнейшей обработкой, например, нерасфасованный раствор перед розливом, грануляты, таблетки без оболочки и т. д.

48. Необходимо указать, подлежит ли хранению нерасфасованная продукция. Если нерасфасованная продукция подлежит хранению, необходимо указать при каких условиях. Необходимо указать максимальное время хранения нерасфасованной продукции и подтвердить его соответствующими данными (например, путем проверки максимального времени хранения в ходе валидационных исследований процесса или путем проведения соответствующих испытаний стабильности при бестарном хранении). Аналогичные данные для промежуточной продукции должны соответствовать Правилам надлежащей производственной практики но, как правило, не являются частью регистрационного досье.

49. В качестве альтернативного подхода для нерасфасованной продукции, в соответствующих случаях, необходимо указать максимальное время для каждой отдельной стадии производства или их суммарное время (например, от начала производства до упаковки в рамках производства в асептических условиях). Причины продления времени хранения (обработки) должны быть указаны и соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики. Как правило, длительным считается хранение твердых дозированных лекарственных форм более 30 дней и хранение стерильной продукции более 24 часов.

50. В соответствующих случаях необходимо представить данные стабильности для обоснования времени хранения (как минимум для двух опытно – промышленных серий). Испытания стабильности должны проводиться при соответствующей температуре и относительной влажности с учетом предполагаемых условий бестарного хранения (если соответствующая температура и влажность во время

хранения не соответствуют условиям, указанным в соответствующем руководстве, то должны применяться другие условия).

51. При бестарном хранении срок годности продукции должен рассчитываться в соответствии с рекомендацией по началу отсчета срока годности готовых лекарственных форм, утверждаемой Комиссией. Если предлагаются другие подходы к расчету срока годности, они должны быть указаны и подтверждены путем перечисления серий, которые отражают предложенные периоды хранения нерасфасованной (промежуточной) продукции в программе испытаний на стабильность готовой продукции.

52. Процедура транспортировки полупродукта и нерасфасованной продукции (bulk) между производственными площадками должна быть описана и обоснована. Должны приниматься во внимание принципы Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 80 и положения приложения 15 к Правилам надлежащей производственной практики. Результат краткосрочных или продолжительных отклонений от исходных условий хранения должен обсуждаться и, при необходимости, подкрепляться данными об ускоренных испытаниях стабильности.

53. Должна быть обоснована пригодность предлагаемой системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции. Характер и объем необходимой информации зависит от природы нерасфасованной продукции. Материалы системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции должны быть описаны в регистрационном досье. Для контроля материалов системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции должны быть представлены спецификации.

Валидация производственного процесса  
и (или) его оценка

54. В разделе регистрационного досье «Валидация производственного процесса и (или) его оценка» должны быть представлены описание, результаты валидации и (или) оценочных исследований и соответствующая документация. Более подробная информация приведена в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения».

ПРИЛОЖЕНИЕ  
к Руководству  
по производству готовых  
лекарственных форм

**ПРИМЕР**  
**описания производственного процесса**

Приведенный пример описания производственного процесса служит для демонстрации регуляторных ожиданий применительно к степени детализации. Он предложен в качестве иллюстрации того, что может быть представлено в досье в зависимости от использованного подхода к разработке. Перечисленные параметры процесса служат для руководства и не являются обязательными. К описанию производства каждого препарата всегда следует подходить индивидуально, в соответствии с его разработкой и валидацией.

Список параметров, приведенный в разделе 1 настоящего Приложения из ранних этапов разработки не включают в досье, за исключением случаев, когда заявлена оценка риска производственного процесса. Назначение приведенного списка – показать, что в процессе разработки учитывается гораздо более широкий набор параметров, чем те, что включены в сокращенный лист, представленный ниже и входящий в описание производственного процесса.

При составлении описания производственного процесса следует учитывать:

одинаковую степень детализации независимо от подхода к разработке (традиционный или углубленный подход к фармацевтической разработке);

описываемый принцип работы;

возможности (тип) описываемого оборудования:

описанные критичные и некритичные технологические параметры (с контрольными значениями или диапазонами), обеспечивающие исчерпывающее описание единичной операции;

сокращенный перечень технологических параметров, которые остаются в описании производственного процесса, по сравнению с первоначальным перечнем, при условии, что были проанализированы следующие факторы:

природа лекарственного вещества (например, лекарственное вещество химически устойчиво, вследствие чего нет необходимости в описании температур окружающей среды и продукции);

уровень сложности лекарственной формы (например, таблетки являются высокодозированными, вследствие чего нет необходимости в подробном описании стадии предварительного смешивания);

уровень сложности процесса (например, просеивание сырья перед обработкой не является важной стадией, поэтому нет необходимости в описании размеров сита для просеивания; приготовление связующего раствора является простой операцией, правильность которой определяется только путем визуального контроля готового раствора, поэтому нет необходимости в описании параметров смешивания; процедура добавления связующего раствора находит должное отражение в выходной «скорости потока», поэтому нет необходимости в указании давления жидкости и скорости работы насоса).

Поскольку в приведенном примере описания производственного процесса ни один из критичных показателей качества промежуточной или готовой продукции не зависит от процедур просеивания и приготовления связующего раствора, в описании отсутствует информация о технологических параметрах для данных операций.

## ОПИСАНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

### 1. Детализация процесса в виде списка (перечисления)

Общая характеристика технологического процесса:

готовая лекарственная форма: таблетки 200 мг;

технологическая стадия: влажная грануляция;

технологический принцип: влажная высокоэффективная (high shear) грануляция;

тип оборудования: вертикальный высокоскоростной смеситель-гранулятор (заднеприводный), объем 600 л.

Перечень технологических параметров технологического процесса:

размер ячеек сита;

время смешивания связующего раствора;

скорость смешивания связующего раствора;

объем наполнения;

время приготовления предварительной смеси;

скорость перемешивания предварительной смеси;

скорость измельчения предварительной смеси;

давление связующего раствора;

скорость потока связующего раствора;

общее количество связующего раствора;

скорость вращения мешалки на разных этапах грануляции;

скорость вращения измельчителя на разных этапах грануляции;

время формирования влажной массы;

температура в корпусе гранулятора;

температура продукции;

размер отверстий в сетке для протираания влажной массы;

другие.

Перечень параметров, необходимость контроля или мониторинга которых в ходе единичной операции, была выявлена при фармацевтической разработке:

объем наполнения (номинальный объем);  
время приготовления предварительной смеси;  
скорость потока связующего раствора;  
общее количество связующего раствора;  
скорость вращения мешалки на разных этапах;  
скорость вращения измельчителя на разных этапах;  
время формирования влажной массы;  
размер отверстий в сетке для протираания влажной массы;  
другие.

## 2. Повествовательное описание процесса

1. Взвесить и просеять необходимое количество лекарственного вещества и вспомогательных веществ для грануляции.

2. Взвесить необходимое количество связующего вспомогательного вещества и очищенной воды; залить очищенную воду в смеситель и растворить связующее вспомогательное вещество; перемешивать до образования прозрачного раствора.

3. Поместить лекарственное вещество, вспомогательное вещество для грануляции (1), вспомогательное вещество для грануляции (2) и вспомогательное вещество для грануляции (3) в барабан высокоскоростного смесителя – гранулятора. Требуемый объем наполнения: 30 об. % (180 кг).

4. Перемешивать сухой материал в течение 2 минут (требуемая скорость мешалки 90 об/мин, измельчитель выключен).

5. Увлажнить сухую смесь (пункт 4 настоящего описания) связующим раствором (пункт 2 настоящего описания) путем мелкого распыления через двойную форсунку со скоростью 9 кг/мин в течение 3 минут (общее количество добавленного раствора 27 кг по массовой доле), требуемая скорость мешалки 90 об/мин, измельчитель выключен).

6. Перемешивать влажную массу при помощи мешалки в течение 5 минут (требуемая скорость мешалки 170 об/мин, скорость измельчителя 2000 об/мин).

7. Протереть влажную массу через сетку с размером отверстия 1 мм и поместить ее в сушилку с псевдоожиженным слоем.

### 3. Табличное описание производственного процесса (при обычной фармацевтической разработке)

Технологическая стадия, №	Параметр	Контрольное значение
3. Загрузка	Объем наполнения	30 об. % (180 кг)
4. Предварительное смешивание	Время	2 минуты
5. Добавление связующего раствора	Скорость потока	9 кг/мин
	Общее количество*	15 % по массовой доле (27 кг)
	Скорость мешалки	90 об/мин
	Скорость измельчителя	0
	Время	3 минуты
6. Формирование влажной массы	Скорость мешалки	170 об/мин
	Скорость измельчителя	2000 об/мин
	Время	5 минут
7. Протираание влажной массы	Размер отверстий в сетке	1 мм

\*Количество используемой воды рассчитывается как процент от общей массы сухих компонентов внутренней фазы (intra-granular components). Во время обработки вода удаляется.

4. Табличное описание производственного процесса  
(при разработке на основе проектирования качества (QbD))

Технологическая операция, №	Параметр	Критичность	Контрольное значение или диапазон*
3. Загрузка	Объем наполнения	Не критично	30 – 50 об %
4. Предварительное смешивание	Время	Не критично	1 – 3 минуты
5. Добавление связующего раствора	Скорость потока	Не критично	5—15 кг/мин
	Общее количество**	Критично	12 – 18 % по массовой доле (22 – 32 кг)
	Скорость мешалки	Не критично	80 – 110 об/мин
	Скорость измельчителя	Не критично	0
	Время	Не критично	2 – 4 минуты
6. Формирование влажной массы	Скорость мешалки	Критично	150 – 190 об/мин
	Скорость измельчителя	Критично	1800 – 2500 об/мин
	Время	Критично	3 – 7 минут
7. Протираание влажной массы	Размер отверстий в сетке	Не критично	0,595 – 1,41 мм

\*Диапазоны, установленные на основе многомерной оценки.

\*\*Количество используемой воды рассчитывается как процент от общей массы сухих компонентов внутренней фазы. Абсолютный объем используемой воды может варьироваться от 12 % до 18 % по массовой доле, что подразумевает переменную концентрацию связующего в грануляционном растворе в этом диапазоне. Во время обработки вода удаляется.