



Ш. К. Гэд

# ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И РЕГУЛИРОВАНИЕ

 ГАЛАХИМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ПРОФЕССИЯ

Ш. К. Гэд (ред.)

**ПРОИЗВОДСТВО  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
Контроль качества  
и регулирование**  
*Практическое руководство*

*Перевод с английского языка  
под редакцией Береговых В. В.*

ББК 35.66я2  
УДК 661.12.01/09

П78 Ш. К. Гэд (ред.)

Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство : пер. с англ. / [Ш. К. Гэд и др.] ; под ред. В.В. Береговых. — СПб. : ЦОП «Профессия», 2013. — 960 с., ил.

ISBN 978-5-91884-046-7

ISBN 978-0-8031-7001-8 (англ.)

В практическом руководстве раскрываются все основные вопросы по контролю качества и регулированию в производстве лекарственных средств — надлежащая производственная практика (GMP), процессно-аналитические технологии (PAT), валидация методик, стабильность лекарств и др. В отдельных разделах рассмотрены важнейшие вопросы загрязнения лекарств и его контроль, обучения персонала, введения систем контроля качества и аудита.

Руководство предназначено сотрудникам производственных и аналитических лабораторий фармацевтических производств, R&D подразделений фармкомпаний, испытательных центров и надзорных органов, осуществляющих выпуск, контроль, испытания и обращение лекарственных средств.

ББК 35.66я2  
УДК 661.12.01/09

*Copyright © 2008 by John Wiley & Sons, Inc.*

*All rights reserved. Autorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.*

*Responsibility for the accuracy of the translation rests with EPC "Professiy" and is not the responsibility of John Wiley & Sons, Inc. Not part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons, Inc.*

***Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.***

Информация, содержащаяся в данной книге, получена из источников, рассматриваемых издательством как надежные. Тем не менее, имея в виду возможные человеческие или технические ошибки, издательство не может гарантировать абсолютную точность и полноту приводимых сведений и не несет ответственности за возможные ошибки, связанные с использованием книги.

ISBN 978-0-470-25959-7 (англ.)

ISBN 978-5-91884-046-7

© John Wiley & Sons, Inc., 2008

© ЦОП «Профессия», 2013

© Перевод, оформление: ЦОП «Профессия», 2013

# Оглавление

Авторы статей .....	21
Предисловие к русскому изданию .....	24
Предисловие .....	26

## Часть I

### НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

<b>Глава 1.1. Надлежащая производственная практика и требования FDA</b> .....	<b>29</b>
1.1.1. Требования FDA: законы и рекомендации. ....	29
1.1.2. Том 21 CFR, разделы 210 и 211: Текущая надлежащая производственная практика для готовой фармацевтической продукции .....	30
1.1.2.1. Общие положения .....	30
1.1.2.2. Организация и персонал .....	31
1.1.2.3. Помещения и оборудование .....	32
1.1.2.4. Оборудование .....	34
1.1.2.5. Контроль компонентов фармацевтической продукции, ее контейнеров, а также используемых укупорочных приспособлений .....	36
1.1.2.6. Технический контроль и управление производственным процессом .....	38
1.1.2.7. Контроль упаковки и маркировки .....	40
1.1.2.8. Хранение и распределение .....	45
1.1.2.9. Лабораторный контроль .....	45
1.1.2.10. Записи и протоколы .....	49
1.1.2.11. Возвращенные и переработанные фармацевтические препараты .....	54
1.1.3. Руководство для промышленности «Системный подход к обеспечению качества и нормативы Текущей надлежащей практики производства фармацевтической продукции» .....	54
1.1.3.1. Текущая надлежащая производственная практика и концепции современных систем управления качеством .....	55
1.1.3.2. Модель систем менеджмента качества .....	56
1.1.4. Руководство для промышленности «PAT— система инновационного развития фармацевтического производства и обеспечения качества» .....	57
1.1.4.1. Система PAT .....	58
1.1.5. Руководство для промышленности «Часть 11. Электронные записи, электронные подписи: возможности и применение» .....	60
1.1.5.1. Записи, регламентированные разделом 11 тома 21 CFR .....	61
1.1.5.2. Подход FDA к особым требованиям раздела 11 тома 21 CFR .....	61
1.1.6. Руководство для промышленности и FDA «Текущая надлежащая производственная практика для комбинированных продуктов» .....	62
1.1.7. Руководство для промышленности «Порошковые смеси и готовые единицы дозирования: стратифицированный отбор проб и оценка качества единиц дозирования в процессе производства» .....	63

1.1.7.1. Валидация однородности серии порошкообразной смеси. . . . .	64
1.1.7.2. Верификация производственных критериев . . . . .	65
1.1.8. Руководство для промышленности «Масштабирование производства твердых пероральных дозированных форм с немедленным высвобождением и порядок внесения пострегистрационных изменений (SUPAC): химия, производство и контроль, документирование исследований растворимости <i>in vitro</i> и биоэквивалентности <i>in vivo</i> » . . . . .	67
1.1.8.1. Изменения в компонентах (вспомогательных веществах) и составах . . . . .	67
1.1.8.2. Изменение производственной площадки . . . . .	71
1.1.8.3. Изменения размеров производственных серий . . . . .	72
1.1.8.4. Изменения в производственном процессе . . . . .	73
1.1.9. Другие руководящие документы, связанные с GMP . . . . .	76
<b>Глава 1.2. Внедрение текущей надлежащей производственной практики . . . . .</b>	<b>78</b>
1.2.1. Введение. . . . .	78
1.2.2. Органы регулирования . . . . .	80
1.2.3. Методы регулирования FDA . . . . .	81
1.2.3.1. Инспекции . . . . .	81
1.2.3.2. После инспекции: Форма 483 . . . . .	83
1.2.3.3. Отзыв . . . . .	85
1.2.3.4. Письмо-предупреждение . . . . .	87
1.2.4. Судебное правоприменение без письма-предупреждения . . . . .	88
1.2.4.1. Введение . . . . .	88
1.2.4.2. Гражданские иски . . . . .	91
1.2.4.3. Уголовное преследование. . . . .	95
1.2.5. Заключение . . . . .	101
<b>Глава 1.3. Правила масштабирования производства и внесения пострегистрационных изменений (SUPAC) . . . . .</b>	<b>102</b>
1.3.1. Введение. . . . .	102
1.3.2. Научное и юридическое обоснование масштабирования производства и пострегистрационных изменений (SUPAC) . . . . .	104
1.3.2.1. Документация, обосновывающая изменения, а также масштабы последних. . . . .	104
1.3.2.2. Документация, обосновывающая внесение изменений в спецификации. . . . .	105
1.3.2.3. Протоколы сравнения. . . . .	105
1.3.2.4. Требования по проведению испытаний <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . . . . .	106
1.3.3. Регулирующие органы и руководства . . . . .	107
1.3.3.1. Правила SUPAC (FDA) . . . . .	107
1.3.3.2. Руководство по SUPAC Фармацевтического союза ЕС . . . . .	122
1.3.3.3. Регулирующие указания по SUPAC Национального агентства по контролю в области здравоохранения (Бразилия) . . . . .	126
1.3.4. Гармонизация . . . . .	126
1.3.5. Аспекты GMP: контроль изменений и валидация процесса . . . . .	129
1.3.5.1. Контроль изменений. . . . .	129
1.3.5.2. Валидация процесса . . . . .	132
1.3.6. Заключение . . . . .	134
Литература . . . . .	135

<b>Глава 1.4. Культивирование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека в соответствии с правилами <i>GMP</i>.</b>	137
1.4.1. Введение	137
1.4.2. Сокращения и определения	139
1.4.2.1. Мезенхимальные стромальные клетки	139
1.4.2.2. Клеточная терапия соматическими стволовыми клетками	140
1.4.2.3. Надлежащая производственная практика	141
1.4.2.4. Лекарственные препараты для клеточной терапии	141
1.4.2.5. Лизат тромбоцитов человека	141
1.4.3. Подходы	142
1.4.3.1. Приверженность принципам <i>GMP</i> в процессе доклинической разработки	142
1.4.3.2. Эффективное стандартизованное культивирование <i>MSC</i> с низкой плотностью посева	143
1.4.3.3. Более активная пролиферация клеток в питательных средах с лизатом тромбоцитов человека по сравнению с питательными средами с фетальной бычьей сывороткой	143
1.4.3.4. Возможность минимизации риска контаминации при использовании обоснованных (надлежащих) процедур культивирования <i>MSC</i>	144
1.4.4. Методики испытаний	146
1.4.4.1. Безопасность и эффективность препаратов для клеточной терапии на доклинической стадии	146
1.4.4.2. Контроль качества в процессе культивирования клеток (внутрипроизводственный контроль) и критерии выпуска готового продукта	146
1.4.4.3. Исследование функциональности и биологической активности стволовых клеток	147
1.4.5. Заключение	153
Благодарность	153
Литература	153

## Часть 2

### МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

<b>Глава 2.1. Национальные правила и требования <i>GMP</i>, международные требования <i>GMP</i> и руководящие документы: совпадения и различия</b>	159
2.1.1. Введение	159
2.1.2. Национальные правила и требования <i>GMP</i>	159
2.1.2.1. Соединенные Штаты Америки	159
2.1.2.2. Канада	160
2.1.2.3. Европейский Союз	162
2.1.2.4. Страны Восточной Азии	165
2.1.2.5. Индия	166
2.1.2.6. Австралия	167
2.1.2.7. Новая Зеландия	170
2.1.2.8. Южная Африка	170
2.1.3. Международные требования <i>GMP</i> и их координация	171
2.1.3.1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)	171

2.1.3.2.	Программа сотрудничества фармацевтических инспекторов ( <i>PIC/S</i> ) . . . . .	173
2.1.3.3.	Международная конференция по гармонизации ( <i>ICH</i> ) . . . . .	175
2.1.3.4.	Ассоциация государств Юго-Восточной Азии ( <i>ASEAN</i> ) . . . . .	178
2.1.3.5.	Общий рынок государств Южной Америки ( <i>MERCOSUR</i> ) . . . . .	178
2.1.1.	Соответствие правил <i>GMP</i> США требованиям и правилам <i>GMP</i> других стран . . . . .	178
2.1.4.1.	Общие вопросы . . . . .	178
2.1.4.2.	Организация и персонал . . . . .	179
2.1.4.3.	Здания и помещения . . . . .	181
2.1.4.4.	Оборудование . . . . .	184
2.1.4.5.	Контроль качества компонентов, первичной упаковки и укупорочных средств . . . . .	186
2.1.4.6.	Производство и контроль процесса . . . . .	189
2.1.4.7.	Упаковка и итоговый контроль продукта . . . . .	192
2.1.4.8.	Хранение и поставки . . . . .	195
2.1.4.9.	Контроль качества . . . . .	195
2.1.4.10.	Документация . . . . .	198
2.1.4.11.	Возвращенные некачественные лекарственные препараты и лекарственные препараты с нарушением условий хранения . . . . .	201
Литература	. . . . .	202

### Часть 3 КАЧЕСТВО

<b>Глава 3.1.</b>	<b>Аналитические и вычислительные методы и примеры проектирования и контролирования фармацевтических систем общего управления качеством . . . . .</b>	<b>209</b>
3.1.1.	Введение . . . . .	209
3.1.2.	Проектирование гибкой фармацевтической производственной и сборочно-упаковочной системы . . . . .	211
3.1.3.	Модель гибкого производства, интегрированная с проектированием . . . . .	213
3.1.4.	Операционный контроль в режиме реального времени . . . . .	214
3.1.5.	Инновационное проектирование . . . . .	216
3.1.6.	Открытая инновационная архитектура . . . . .	218
3.1.7.	Типовой объектно-ориентированный метод моделирования инновационного процесса и образцовая модель . . . . .	221
3.1.8.	Системный подход к управлению фармацевтической производственной системой . . . . .	223
3.1.9.	Анализ требований при проектировании инновационной системы продукта, процесса и обслуживания . . . . .	227
3.1.10.	Анализ инновационных рисков, метод возможностей и программное обеспечение для фармацевтических производственных систем . . . . .	228
3.1.11.	Мультимедийные трехмерные и программные статистические приложения из открытых источников для инноваций фармацевтических производственных систем и взаимодействия при работе с проектом . . . . .	232
3.1.12.	Приложения <i>RFID</i> . . . . .	234
3.1.13.	Примеры <i>RFID</i> . . . . .	235
3.1.14.	Модели интеграции <i>RFID</i> в товаропроводящие сети компьютеризированных фармацевтических производственных и сборочно-упаковочных систем . . . . .	236

3.1.15. Оценка результатов имитации работы сети .....	241
3.1.16. Заключение .....	243
3.1.17. Дополнительные видеоматериалы на DVD .....	243
Литература .....	244
<b>Глава 3.2. Значение систем обеспечения качества и аудитов</b>	
<b>в фармацевтическом производстве .....</b>	<b>249</b>
3.2.1. Требования <i>cGMP</i> .....	250
3.2.1.1. Обязанности подразделения по контролю качества в правилах <i>cGMP</i> .....	251
3.2.2. Деятельность по обеспечению качества .....	252
3.2.3. Концепция систем качества .....	253
3.2.4. Ответственность руководства .....	256
3.2.5. Ресурсы .....	258
3.2.6. Производственные операции .....	260
3.2.6.1. Проектирование, разработка и документирование процесса и продукта .....	261
3.2.6.2. Входы .....	263
3.2.6.3. Выполнение и мониторинг операций .....	264
3.2.6.4. Рассмотрение несоответствий .....	265
3.2.7. Оценка деятельности .....	266
3.2.7.1. Анализ основной тенденции (тренда) .....	266
3.2.7.2. Проведение внутренних аудитов .....	267
3.2.7.3. Управление рисками качества .....	271
3.2.7.4. Корректирующие и предупреждающие действия .....	273
3.2.7.5. Стимулирование улучшений .....	273
3.2.8. Переход к модели системы качества .....	274
3.2.9. Перечень вопросов для аудита в фармацевтической промышленности .....	276
3.2.9.1. Инструкция по применению перечня вопросов для аудита. ...	276
Литература .....	290
<b>Глава 3.3. Создание системы менеджмента качества и управление ею .....</b>	<b>292</b>
3.3.1. Введение .....	292
3.3.2. Понимание системы менеджмента качества .....	293
3.3.2.1. Определение термина «система менеджмента качества» .....	294
3.3.2.2. Целое и часть целого .....	297
3.3.2.3. Система и процесс .....	298
3.3.2.4. Преимущества для коммерческой деятельности организации при установлении надежной системы менеджмента качества. ...	300
3.3.2.5. Ожидания промышленности и регуляторных агентств .....	305
3.3.3. Руководство и персонал: лидерство и поддержка .....	307
3.3.3.1. Описание выгод для организации .....	308
3.3.3.2. Общение на языке менеджмента .....	309
3.3.3.3. Объяснение выгод для персонала .....	310
3.3.3.4. Обеспечение поддержки персонала и лидерство руководства. ...	310
3.3.3.5. Ловушки, которых следует избегать .....	311
3.3.4. Установление области применения системы менеджмента качества ...	313
3.3.4.1. Определение требований коммерческой деятельности .....	314
3.3.4.2. Интеграция системы менеджмента качества в планы качества .....	315



3.3.4.3.	Определение требований по декомпозиции процесса	316
3.3.4.4.	Масштабируемость процессов на предприятии	318
3.3.5.	Владение системами и процессами: функции и ответственность	319
3.3.5.1.	Владение и управление системой менеджмента качества	319
3.3.5.2.	Владение процессом	321
3.3.5.3.	Выбор владельца процесса	321
3.3.5.5.	Право принятия решений	323
3.3.5.6.	Отраслевой опыт	324
3.3.5.7.	Регуляторные инспекции и аудиты	325
3.3.5.8.	Технические эксперты	326
3.3.5.9.	Владение показателями	326
3.3.5.10.	Владение документацией	327
3.3.5.11.	Обучение	327
3.3.5.12.	Управление рисками	328
3.3.5.13.	Непрерывное улучшение и управление проектами	328
3.3.5.14.	Несоответствия, корректирующие и предупреждающие действия (САРА) и владение планируемыми отклонениями	329
3.3.6.	Управление изменениями и распространение информации	330
3.3.6.1.	Управление организационными изменениями	331
3.3.6.2.	Распространение информации	332
3.3.6.3.	Обратная связь и корректировка программы	333
3.3.6.4.	Обучение	335
3.3.7.	Измерение успеха с помощью информативных показателей эффективности	336
3.3.7.1.	Разработка показателей эффективности	336
3.3.7.2.	Анализ показателей	337
3.3.7.3.	Модель зрелости системы	338
3.3.7.4.	Выполнение требований к зрелости процесса	340
3.3.8.	Обеспечение постоянного улучшения: проекты	341
3.3.8.1.	Улучшение процессов	341
3.3.8.2.	Предложения по улучшению процессов	342
3.3.8.3.	Задача и проект	343
3.3.8.4.	Показатели проекта	344
3.3.9.	Обеспечение постоянного успеха	344
3.3.9.1.	Установка совместных целей	345
3.3.9.2.	Награды и признание	346
3.3.9.3.	Обеспечение совместимости действующей программы	347
3.3.9.4.	Привыкание к программе	347
	Литература	348
<b>Глава 3.4.</b>	<b>Улучшение качества процесса</b>	<b>349</b>
3.4.1.	Диагностика процесса	349
3.4.1.1.	Введение	349
3.4.1.2.	Основные инструменты диагностики процесса	349
3.4.2.	Стабилизация и улучшение процесса	354
3.4.2.1.	Введение	354
3.4.2.2.	Контрольные карты для качественных данных	356
3.4.2.3.	Контрольные карты для количественных данных	359
3.4.2.4.	Специальные контрольные карты	364
3.4.3.	Повышение эффективности процесса	367

3.4.3.1. Введение .....	367
3.4.3.2. Изучение возможностей процесса и его улучшение .....	369
Литература .....	372

#### Часть 4

### ПРОЦЕССНО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

<b>Глава 4.1. Аргументы в пользу процессно-аналитической технологии: юридические и промышленные перспективы .....</b>	<b>375</b>
4.1.1. Введение .....	375
4.1.2. Основы процессно-аналитической технологии .....	375
4.1.2.1. Процессно-аналитическая химия .....	376
4.1.2.2. Управление качеством .....	377
4.1.2.3. Ресурсосберегающее производство .....	380
4.1.3. Исторические факторы, ограничивающие внедрение <i>PAT</i> .....	383
4.1.3.1. Реальные и субъективно воспринимаемые технологические барьеры .....	384
4.1.3.2. Отсутствие экономических стимулов .....	385
4.1.3.3. Юридические препятствия .....	389
4.1.4. Инициатива <i>FDA</i> по <i>cGMP</i> двадцать первого века .....	389
4.1.4.1. Концепция инициативы .....	390
4.1.4.2. Ориентация с учетом рисков .....	392
4.1.4.3. Системы обеспечения качества .....	393
4.1.4.4. Стратегия, основанная на научном подходе .....	395
4.1.4.5. Международное сотрудничество .....	397
4.1.5. Развитие <i>PAT</i> в фармацевтическом производстве .....	401
4.1.5.1. Понимание процесса .....	402
4.1.5.2. Принципы и инструменты <i>PAT</i> .....	406
4.1.5.3. Стратегия внедрения .....	408
4.1.6. Процесс внедрения <i>PAT</i> .....	410
4.1.6.1. Подготовка .....	411
4.1.6.2. Оценка .....	412
4.1.6.3. Анализ .....	413
4.1.6.4. Контроль .....	413
4.1.6.5. Философия выпуска продукции .....	413
4.1.6.6. Оптимизация .....	413
4.1.6.7. Перспективы внедрения <i>PAT</i> .....	414
Благодарность .....	416
Литература .....	416
<b>Глава 4.2. Процессно-аналитическая технология (<i>PAT</i>) .....</b>	<b>420</b>
4.2.1. Основные принципы и эффект от внедрения .....	420
4.2.1.1. Определение .....	420
4.2.1.2. Что способствовало появлению <i>PAT</i> ? .....	420
4.2.1.3. Анализ корневых причин и процессный контроль .....	421
4.2.1.4. Когда следует внедрять <i>PAT</i> .....	421
4.2.1.5. <i>PAT</i> способствует углублению понимания процесса .....	422
4.2.1.6. Изменение действующей практики при помощи <i>PAT</i> .....	423
4.2.1.7. Продвижение физической фармакологии и фармацевтики .....	424
4.2.1.8. Глубинный анализ данных .....	425
4.2.1.9. Хранение данных .....	425

4.2.1.10. Методы глубинного анализа данных применительно к фармацевтическим процессам . . . . .	427
4.2.1.11. Практика глубинного анализа данных . . . . .	428
4.2.1.12. Комментарии к глубинному анализу данных . . . . .	429
4.2.1.13. Методы <i>PAT</i> . . . . .	430
4.2.1.14. Заключение . . . . .	430
4.2.2. Колебательная спектроскопия . . . . .	432
4.2.2.1. Введение . . . . .	432
4.2.2.2. Теория ИК-спектроскопии . . . . .	435
4.2.2.3. Механическая модель ИК-колебаний . . . . .	436
4.2.2.4. Квантово-механическая модель . . . . .	438
4.2.2.5. Ангармоничность . . . . .	441
4.2.2.6. Применение спектроскопии в среднем ИК-диапазоне для структурных исследований . . . . .	442
4.2.2.7. Расширение области применения спектроскопии в среднем ИК-диапазоне . . . . .	443
4.2.2.8. Рамановская спектроскопия . . . . .	445
4.2.2.9. Введение в БИК-спектроскопию . . . . .	448
4.2.2.10. Преимущества БИК-спектроскопии . . . . .	448
4.2.2.11. Введение в химическую визуализацию методом спектроскопии в БИК- и средней ИК-области . . . . .	451
4.2.2.12. Типы инструментов для спектроскопии в среднем ИК-диапазоне . . . . .	452
4.2.2.13. Заключение . . . . .	456
4.2.3. Хемометрика . . . . .	457
4.2.3.1. Введение . . . . .	457
4.2.3.2. От одномерной регрессии к многомерной . . . . .	459
4.2.3.3. Качество проб и погрешность данных . . . . .	460
4.2.3.4. Предварительная математическая обработка данных спектроскопии . . . . .	462
4.2.3.5. Предварительная обработка данных БИК-спектроскопии . . . . .	463
4.2.3.6. Математическая обработка и преобразования . . . . .	464
4.2.3.7. Метод главных компонент . . . . .	466
4.2.3.8. Применение метода главных компонент в БИК-спектроскопии . . . . .	469
4.2.3.9. Распознавание паттернов . . . . .	471
4.2.3.10. Классификация <i>SIMCA</i> . . . . .	472
4.2.3.11. Регрессия . . . . .	473
4.2.3.12. Множественная линейная регрессия . . . . .	474
4.2.3.13. <i>PCR</i> и <i>PLS</i> регрессии . . . . .	475
4.2.3.14. Практика построения регрессий в БИК-спектроскопии . . . . .	476
4.2.3.15. Некоторые «подводные камни» . . . . .	480
4.2.3.16. Примеры аналитического применения БИК-спектроскопии . . . . .	481
4.2.3.17. Заключение . . . . .	484
Литература . . . . .	485
<b>Глава 4.3. Химическая визуализация и хемометрика: полезные инструменты процессно-аналитической технологии . . . . .</b>	<b>487</b>
4.3.1. Введение . . . . .	487
4.3.2. Построение гиперспектральных изображений . . . . .	487

4.3.3.	Оборудование для получения гиперспектральных изображений	489
4.3.3.1.	Принципы получения гиперспектральных изображений	489
4.3.3.2.	Спектроскопическое оборудование	490
4.3.4.	Применение хемометрики для построения изображений	492
4.3.4.1.	Предварительная обработка данных	492
4.3.4.2.	Классификация пикселей	494
4.3.5.	Практика химической визуализации в режимах <i>at-line</i> и <i>on-line</i>	497
4.3.5.1.	Практические инструменты анализа карт распределения	497
4.3.5.2.	Выбор длины волны и химическая интерпретация	499
4.3.5.3.	Классификация «без обучения» для поисков сбоев процесса	502
4.3.5.4.	Классификация «с обучением», БИК-визуализация и планирование процесса	504
4.3.5.5.	Перспективные разработки: анализ гиперспектральных изображений в реальном времени	506
4.3.6.	Выводы	507
	Благодарность	508
	Литература	509

## Часть 5 ПЕРСОНАЛ

<b>Глава 5.1.</b>	<b>Обучение персонала, занятого в фармацевтическом производстве</b>	513
5.1.1.	Обзор	513
5.1.1.1.	Общая часть	513
5.1.1.2.	Требования к обучению	513
5.1.1.3.	Надлежащая практика обучения в фармацевтическом производстве	516
5.1.1.4.	Понятие обучения, основанного на компетенциях	516
5.1.1.5.	Почему так важно обучение, основанное на компетенциях?	517
5.1.2.	Разработка плана обучения: стратегия обеспечения соответствия требованиям к обучению на фармацевтическом предприятии <sup>1</sup>	517
	Раздел 1. Организация обучения	519
	Раздел 2. Программы обучения	525
	Раздел 3. Разработки учебных программ	528
	Раздел 4. Реализация программ обучения	530
	Раздел 5. Ведение записей, относящихся к обучению	531
	Литература	533

## Часть 6 КОНТАМИНАЦИЯ И ЕЕ КОНТРОЛЬ

<b>Глава 6.1.</b>	<b>Источники контаминации</b>	537
6.1.1.	Введение	537
6.1.2.	Внутренние источники контаминации	538
6.1.2.1.	Исходные материалы	539
6.1.2.2.	Вспомогательные вещества	548
6.1.2.3.	Продукты разложения веществ, входящих в состав продукта	556
6.1.3.	Внешние источники контаминации	564
6.1.3.1.	Остаточные органические растворители	564
6.1.3.2.	Контейнеры	565
6.1.3.3.	Системы доставки	596

6.1.3.4. Механические включения .....	605
6.1.4. Заключение .....	615
Литература .....	616
<b>Глава 6.2. Количественное определение маркеров грамотрицательных и грамположительных эндотоксинов при мониторинге производственной рабочей среды и контроле микробной контаминации фармацевтических продуктов методом ГХ-МС/МС. . . . .</b>	<b>620</b>
6.2.1. Введение. ....	620
6.2.2. Анализ маркеров для липополисахаридов и пептидогликанов методом ГХ-МС/МС и его применение. ....	623
6.2.3. Рабочие параметры. ....	626
6.2.4. Заключение .....	628
Литература .....	629
<b>Глава 6.3. Микробиологические аспекты нестерильного фармацевтического производства .....</b>	<b>631</b>
6.3.1. Введение. ....	631
6.3.2. Международные правила и регуляторные руководства в отношении контроля микробиологической чистоты в нестерильном производстве .....	633
6.3.2.1. Правила <i>GMP</i> для готовых продуктов и их компонентов .....	633
6.3.2.2. Правила <i>GMP</i> для действующих фармацевтических веществ (фармацевтических субстанций) .....	635
6.3.2.3. Правила <i>GMP</i> для фармацевтических вспомогательных веществ .....	636
6.3.3. Фармакопейные требования в отношении микробиологических аспектов нестерильного производства .....	636
6.3.3.1. Фармакопея США .....	637
6.3.3.2. Европейская фармакопея. ....	639
6.3.3.3. Японская фармакопея. ....	640
6.3.4. Действующие ожидания регуляторных органов в отношении контроля микробиологической чистоты при нестерильном производстве .....	640
6.3.5. Промышленные перспективы контроля микробиологической чистоты для нестерильного фармацевтического производства .....	642
6.3.5.1. Результаты опроса .....	643
6.3.5.2. Рекомендации .....	643
6.3.6. Контроль микробиологической чистоты в течение срока годности фармацевтических продуктов. ....	644
6.3.7. Заключение и выводы .....	645
Литература .....	645

## Часть 7

### СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

<b>Глава 7.1. Стабильность и сроки годности фармацевтических продуктов .....</b>	<b>649</b>
7.1.1. Введение .....	649
7.1.2. Требования к стабильности в нормативах/руководствах по <i>GMP</i> .....	651
7.1.2.1. Готовые препараты .....	651
7.1.2.2. Вспомогательные материалы .....	652
7.1.2.3. Активные фармацевтические ингредиенты .....	652
7.1.3. Требования к стабильности вспомогательных веществ .....	653

7.1.4.	Требования к стабильности лекарственных веществ (API) .....	654
7.1.4.1.	Выбор серий и первичной упаковки .....	654
7.1.4.2.	Условия хранения и частота тестирования .....	654
7.1.4.3.	Стресс-испытание и методы оценки стабильности при анализе стабильности API .....	656
7.1.4.4.	Оценка результатов исследования стабильности API .....	657
7.1.4.5.	Обязательства продолжать испытания стабильности .....	657
7.1.4.6.	Формулировка условий хранения и указание длительности хранения в маркировке .....	658
7.1.5.	Требования к стабильности лекарственных препаратов .....	658
7.1.5.1.	Выбор серий и первичной упаковки .....	658
7.1.5.2.	Брекетинг и построение матриц .....	659
7.1.5.3.	Выбор условий хранения и частоты тестирования .....	659
7.1.5.4.	Стресс-испытание и методы оценки стабильности при анализе стабильности лекарственной продукции. ....	662
7.1.5.5.	Оценка результатов исследования стабильности .....	663
7.1.5.6.	Обязательства продолжать испытания стабильности .....	663
7.1.5.7.	Формулировка условий хранения и надписей в маркировке ..	664
7.1.6.	Исследование фотостабильности .....	664
7.1.6.1.	Фотостабильность API .....	666
7.1.6.2.	Фотостабильность лекарственных препаратов .....	667
7.1.7.	Оценка данных исследований стабильности и определение срока хранения .....	668
7.1.7.1.	Определение сроков хранения лекарственных веществ или лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при комнатной температуре .....	668
7.1.7.2.	Определение сроков хранения лекарственных веществ или лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в холодильнике .....	670
7.1.7.3.	Определение сроков хранения лекарственных веществ и препаратов, предназначенных для хранения в морозильной камере .....	671
7.1.7.4.	Оценка сроков хранения лекарственных веществ или лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при температуре ниже – 20 °С .....	671
7.1.8.	Рекомендованные условия хранения в исследованиях стабильности с учетом установленных климатических зон .....	671
7.1.9.	Исследуемые параметры (характеристики) при изучении стабильности различных лекарственных форм .....	672
7.1.9.1.	Характеристики, проверяемые при изучении стабильности всех лекарственных форм .....	673
7.1.9.2.	Характеристики, проверяемые при исследовании стабильности определенных лекарственных форм .....	673
7.1.10.	Заключение и выводы .....	674
	Литература .....	675
<b>Глава 7.2.</b>	<b>Стабильность лекарств .....</b>	<b>677</b>
7.2.1.	Общие вопросы стабильности .....	677
7.2.1.1.	Введение .....	677
7.2.1.2.	Требования регуляторного органа .....	678
7.2.1.3.	Стабильность и срок годности .....	679

7.2.1.4	Краткосрочные и долгосрочные исследования стабильности . . .	679
7.2.1.5	Статистическая обработка . . . . .	680
7.2.2.	Планирование исследований стабильности . . . . .	684
7.2.2.1.	Введение . . . . .	684
7.2.2.2.	Основные принципы планирования исследования . . . . .	685
7.2.2.3.	Методы планирования исследований стабильности . . . . .	686
7.2.3.	Анализ данных исследования стабильности при долговременном хранении . . . . .	695
7.2.3.1.	Введение . . . . .	695
7.2.3.2.	Сроки хранения одной партии лекарств . . . . .	696
7.2.3.3.	Расчет срока годности по данным изучения стабильности нескольких серий препарата . . . . .	699
7.2.3.4.	Определение срока хранения с учетом множества факторов . . .	713
7.2.4.	Анализ данных исследования стабильности при краткосрочном хранении . . . . .	722
7.2.4.1.	Введение . . . . .	722
7.2.4.3.	Оценка скорости процесса разложения по данным исследования стабильности при ускоренном хранении . . . . .	724
7.2.4.4.	Предварительные расчеты срока хранения на основании данных стрессовых испытаний . . . . .	729
7.2.5.	Заключительные замечания . . . . .	730
	Компьютерные программы . . . . .	731
	Литература . . . . .	736
<b>Глава 7.3.</b>	<b>Влияние упаковки на стабильность фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов . . . . .</b>	<b>738</b>
7.3.1.	Введение . . . . .	738
7.3.1.1.	Основные проблемы, связанные со стабильностью лекарственных средств . . . . .	738
7.3.2.	Факторы, влияющие на стабильность лекарственных средств . . . . .	741
7.3.2.1.	Влажность, гидролиз и рН . . . . .	741
7.3.2.2.	Кислород и окисление . . . . .	744
7.3.2.3.	Свет . . . . .	745
7.3.2.4.	Температура . . . . .	747
7.3.2.5.	Микроорганизмы . . . . .	748
7.3.2.6.	Активные фармацевтические ингредиенты и наполнители . . .	750
7.3.3.	Упаковка для лекарственных средств и упаковочные материалы . . . . .	753
7.3.3.1.	Введение . . . . .	753
7.3.3.2.	Материалы, применяемые при изготовлении компонентов упаковки . . . . .	754
7.3.4.	Влияние упаковки на стабильность лекарственных препаратов . . . . .	757
7.3.4.1.	Введение . . . . .	757
7.3.4.2.	Твердые лекарственные формы . . . . .	757
7.3.4.3.	Нестерильные жидкие лекарственные формы . . . . .	761
7.3.4.4.	Стерильные жидкие лекарственные формы . . . . .	762
7.3.4.5.	Влияние веществ, выделяющихся из материала упаковки, на стабильность лекарственного препарата . . . . .	766
7.3.4.6.	Биотехнологические препараты . . . . .	770
7.3.4.7.	Влияние упаковки на стабильность лекарственных препаратов: взгляд в будущее . . . . .	773
	Литература . . . . .	780

<b>Глава 7.4. Стабильность фармацевтических препаратов</b> .....	789
7.4.1. Введение .....	789
7.4.2. Кинетические уравнения и срок годности .....	790
7.4.2.1. Уравнение скорости реакции .....	790
7.4.2.2. Определение порядка реакции .....	792
7.4.2.3. Прогнозирование срока хранения .....	792
7.4.2.4. Уравнение Аррениуса и ускоренное испытание стабильности .....	793
7.4.3. Механизмы разложения лекарственных средств .....	795
7.4.4. Химическое разложение .....	795
7.4.4.1. Сольволиз .....	795
7.4.4.2. Окисление .....	796
7.4.4.3. Фотолит .....	797
7.4.4.4. Дегидратация .....	798
7.4.4.5. Рацемизация .....	798
7.4.5. Физическое разложение .....	798
7.4.5.1. Полиморфизм .....	798
7.4.5.2. Испарение .....	799
7.4.6. Микробиологическое разложение .....	799
7.4.7. Руководства и требования в отношении стабильности .....	799
7.4.8. Руководства <i>ICH</i> по качеству .....	800
Литература .....	801
<b>Глава 7.5. Альтернативные ускоренные методы изучения стабильности лекарств: исследования кинетики разложения с переменными параметрами</b> .....	804
7.5.1. Введение .....	804
7.5.2. Теоретические положения .....	805
7.5.3. Экспериментальная часть .....	810
7.5.3.1. Компьютерное моделирование .....	810
7.5.3.2. Устройства для достижения условий переменных параметров .....	812
7.5.3.3. Аналитические приборы .....	814
7.5.3.4. Программное обеспечение для обработки экспериментальных данных .....	815
7.5.4. Примеры кинетических экспериментов с переменными параметрами .....	816
7.5.4.1. Кинетические эксперименты с переменным параметром температуры .....	816
7.5.4.2. Кинетические эксперименты с переменным параметром концентрации .....	819
7.5.4.3. Кинетические эксперименты с переменным параметром ионной силы .....	824
7.5.5. Заключение .....	825
Литература .....	825

## Часть 8 ВАЛИДАЦИЯ

<b>Глава 8.1. Валидация аналитических методик: принципы и подходы</b> .....	831
8.1.1. Введение .....	831
8.1.2. Цели валидации аналитических методик .....	831



8.1.3.	Действующие правила надлежащей производственной практики в двадцать первом веке . . . . .	831
8.1.4.	Цикл аналитической методики . . . . .	832
8.1.5.	Валидационные характеристики аналитической методики . . . . .	833
8.1.5.1.	Правильность . . . . .	833
8.1.5.2.	Прецизионность методики . . . . .	833
8.1.5.3.	Специфичность . . . . .	835
8.1.5.4.	Предел обнаружения . . . . .	836
8.1.5.5.	Предел количественного определения . . . . .	837
8.1.5.6.	Линейность . . . . .	838
8.1.5.7.	Диапазон . . . . .	839
8.1.5.8.	Робастность . . . . .	840
8.1.6.	Процесс валидации аналитической методики . . . . .	841
8.1.7.	Необходимая для аналитической методики информация . . . . .	843
8.1.8.	Валидация методик на стадии разработки . . . . .	843
8.1.9.	Верификация методики . . . . .	845
8.1.10.	Ревалидация методики . . . . .	846
8.1.11.	Заключение . . . . .	847
	Литература . . . . .	847
<b>Глава 8.2.</b>	<b>Валидация аналитических методик и обеспечение качества . . . . .</b>	<b>848</b>
8.2.1.	Введение . . . . .	848
8.2.2.	Прослеживаемость и неопределенность измерений . . . . .	849
8.2.2.1.	Введение: качество аналитических результатов . . . . .	849
8.2.2.2.	Роль валидации методики в прослеживаемости и неопределенности измерений . . . . .	850
8.2.2.3.	Руководства по прослеживаемости и погрешности результатов . . . . .	852
8.2.2.4.	Концепция прослеживаемости . . . . .	854
8.2.2.5.	Концепция неопределенности измерений . . . . .	857
8.2.2.6.	Различные рабочие определения неопределенности измерения . . . . .	859
8.2.2.7.	Подходы к нахождению неопределенности измерений . . . . .	860
8.2.2.8.	Значение прослеживаемости и неопределенности измерения . . . . .	863
8.2.2.9.	Заключение . . . . .	864
8.2.3.	Валидация методики и обеспечение качества . . . . .	865
8.2.3.1.	Роль валидации методики в обеспечении аналитического качества . . . . .	865
8.2.3.2.	Руководства и рекомендации по обеспечению аналитического качества . . . . .	867
8.2.3.3.	Подходы к оценке приемлемых методов анализа . . . . .	867
8.2.3.4.	Рабочие характеристики методик и подход оценки по критериям . . . . .	869
8.2.3.5.	Обеспечение аналитического качества . . . . .	891
8.2.4.	Заключение . . . . .	898
	Литература . . . . .	898
<b>Глава 8.3.</b>	<b>Валидация лабораторного оборудования . . . . .</b>	<b>904</b>
8.3.1.	Введение . . . . .	904
8.3.2.	Область применения . . . . .	905

8.3.3. Классификация лабораторного оборудования .....	905
8.3.4. Этапы валидации .....	906
8.3.4.1. Этап планирования и определения требований .....	906
8.3.4.2. Этап квалификации (проверки) .....	910
8.3.4.3. Этап функционирования .....	918
8.3.4.4. Завершение жизненного цикла .....	922
8.3.5. Заключение .....	922
Литература .....	922
<b>Глава 8.4. Принципы валидации фармацевтического производства .....</b>	<b>924</b>
8.4.1. Введение .....	924
8.4.2. Область применения процессов валидации .....	926
8.4.3. Сводный план валидации (VMP) .....	926
8.4.4. Валидационные протоколы и отчеты .....	928
8.4.4.1. Валидационные протоколы .....	928
8.4.4.2. Валидационные отчеты .....	931
8.4.5. Валидация производственных зданий .....	931
8.4.5.1. Общие положения .....	931
8.4.5.2. Проектирование производственных зданий .....	932
8.4.6. Валидация процесса производства .....	937
8.4.7. Аналитические методики .....	940
8.4.8. Комплексы оборудования и компьютерные системы .....	942
8.4.8.1. Комплексы оборудования .....	942
8.4.8.2. Компьютерные системы .....	945
8.4.9. Валидация очистки .....	953
8.4.10. Заключение .....	954
Литература .....	956
<b>Список сокращений .....</b>	<b>957</b>