

ПРИЛОЖЕНИЕ

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

РУКОВОДСТВО
по разработке и производству
активных фармацевтических субстанций

I. Общие положения

1. В настоящем Руководстве описываются подходы к разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций, а также рекомендации по сведениям, которые следует включить в разделы 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье лекарственных препаратов. В нем рассмотрены вопросы разработки и производства, касающиеся активных фармацевтических субстанций, включая наличие стадий, созданных с целью снижения содержания примесей. Кроме того, настоящее Руководство уточняет принципы и концепции, описанные в главах 2, 3 части III Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики) в части, касающейся разработки и производства активных фармацевтических субстанций и в

руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств, одобряемом Евразийской экономической комиссией.

2. Производитель вправе выбрать различные подходы к разработке активных фармацевтических субстанций. В настоящем Руководстве для отличия двух возможных подходов используются термины «традиционный» и «расширенный». При традиционном подходе задаются установочные точки и рабочие диапазоны параметров процесса, а стратегия контроля качества активной фармацевтической субстанции, как правило, основана на подтверждении воспроизводимости процесса и соблюдении установленных критериев приемлемости во время испытаний. При расширенном подходе более активно используются управление рисками и научные знания для выявления и понимания параметров процесса, а также единичных операций, которые влияют на критические показатели качества, что необходимо для разработки соответствующей стратегии контроля качества, действующей на протяжении всего жизненного цикла активной фармацевтической субстанции и, кроме того, позволяет установить проектное поле (поля). Понимание физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и процесса её производства может использоваться для применения оптимизированных регуляторных подходов при оценке качества и безопасности лекарственных препаратов. Степень оптимизации регуляторных подходов при этом зависит от научной обоснованности сведений, приведенных в регистрационном досье лекарственного препарата.

3. Настоящее Руководство распространяется на активные фармацевтические субстанции, указанные в главе 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской

экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила проведения исследований биологических лекарственных средств) и в разделе II приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утвержденного Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 а также может применяться к другим видам продуктов после консультации с соответствующими уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз).

4. Настоящее Руководство следует использовать для подготовки и организации содержимого разделов 3.2.S.2.2–3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье на лекарственный препарат.

5. Настоящее Руководство не применяется к содержимому регистрационного досье на этапах клинической разработки лекарственного препарата. Однако принципы разработки, приведенные в настоящем Руководстве, следует учитывать в процессе разработки активной фармацевтической субстанции.

II. Определения

Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«выпускающие испытания в реальном времени» (real time release testing (RTRT)) – испытания, позволяющие оценивать и обеспечивать качество внутрипроизводственного (промежуточного) продукта и (или) готового лекарственного препарата, основываясь на данных процесса, которые, как правило, включают в себя обоснованную комбинацию измеренных показателей материала и контролей процесса;

«критический показатель качества – это физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которые для обеспечения необходимого качества лекарственного препарата должны находиться в соответствующих пределах, диапазоне или иметь соответствующее распределение;

«контаминанты» (contaminants) – любые привносимые посторонние материалы (например, химические, биохимические или микробные), не предусмотренные процессом производства активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата (глава 6 Правил проведения исследования биологических лекарственных средств);

«платформенное производство» (platform manufacturing) – подход к разработке стратегии производства нового лекарственного препарата, начиная с процессов производства, аналогичных ранее использованным тем же заявителем для производства других лекарственных препаратов того же типа (например, как при производстве моноклональных антител с использованием имеющейся клетки-хозяина, клеточной культуры и процессов очистки, в отношении которых накоплен значительный опыт);

«стадия химической трансформации» (chemical transformation step) – в случае химических соединений стадия синтеза химической структуры активной фармацевтической субстанции из молекулярных фрагментов-предшественников. Как правило, предусматривает образование или разрыв C-X или C-C связи;

«управление рисками для качества» (quality risk management (QRM)) – систематизированный процесс для общей оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества лекарственных препаратов на протяжении жизненного цикла продукции (глава 2 части III Правил надлежащей производственной практики);

«целевой профиль качества лекарственного препарата» ((ЦПКЛП), (quality target product profile (QTPP)) – заранее сформулированное резюме характеристик качества лекарственного препарата, которые в идеале будут достигнуты, чтобы обеспечить запланированный уровень качества, с учетом безопасности и эффективности лекарственного препарата.

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Правилами надлежащей производственной практики.

III. Разработка процесса производства

1. Общие принципы

6. Цель разработки процесса производства активной фармацевтической субстанции состоит в получении процесса производства, способного на постоянной основе производить активную фармацевтическую субстанцию заданного качества.

2. Связь качества активной фармацевтической субстанции с лекарственным препаратом

7. Требуемое качество активной фармацевтической субстанции зависит от её назначения в составе лекарственного препарата, а также от знания и понимания физических, химических, биологических и микробиологических свойств и характеристик, способных повлиять на разработку лекарственного препарата (например, растворимость активной фармацевтической субстанции способна повлиять на выбор лекарственной формы). Целевой профиль качества лекарственного препарата, потенциальные критические показатели качества лекарственного препарата и предыдущий опыт производства родственных продуктов, может помочь выявить потенциальные

критические показатели качества активной фармацевтической субстанции. Знание и понимание критических показателей качества может углубляться в процессе разработки.

3. Инструменты разработки процесса

8. Управление рисками для качества (в соответствии с описанным в главе 2 части III Правил надлежащей производственной практики) можно использовать в рамках различных видов деятельности, включая оценку вариантов организации процесса производства, оценку показателей качества и параметров процесса производства, а также повышение обеспечения, требуемого качества серий при их рутинном производстве. Оценка рисков можно провести в начале процесса разработки и повторять ее по мере накопления знаний и понимания. Можно использовать как формализованные, так и неформализованные инструменты управления рисками (например, признанные инструменты или внутренние процедуры).

9. Управление знаниями (в соответствии с положениями главы 3 части III Правил надлежащей производственной практики) может также содействовать разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции. В этом контексте к потенциальным источникам информации относятся ранее полученные знания и исследования по разработке. К ранее полученным знаниям относятся устоявшиеся биологические, химические и инженерные принципы, техническая литература и прикладной производственный опыт. Данные, полученные на основании ранее полученных применимых знаний, включая платформенное производство, способны увеличить поддержку разработки промышленного процесса производства активной фармацевтической субстанции и ускорить его понимание.

4. Подходы к разработке

10. Стратегии разработки активной фармацевтической субстанции могут отличаться у разных производителей и для разных активных фармацевтических субстанций одной и той же химико-фармакологической группы. Подход к разработке и ее глубина также могут варьировать и требуют описания в досье. Эти концепции равно применимы к разработке лекарственных препаратов и к разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции. Заявитель может выбрать либо традиционный подход, либо расширенный подход к разработке активной фармацевтической субстанции или комбинацию этих подходов.

11. Разработка процесса производства активной фармацевтической субстанции должна предусматривать по меньшей мере следующие элементы:

выявление потенциальных критических показателей качества, ассоциированных с активной фармацевтической субстанцией, позволяющих изучить и контролировать характеристики, оказывающие влияние на качество лекарственного препарата;

определение надлежащего процесса производства активной фармацевтической субстанции;

определение стратегии контроля для обеспечения эффективности процесса и качества активной фармацевтической субстанции.

12. Расширенный подход к разработке процесса производства дополнительно предусматривает следующие элементы:

а) систематизированный подход к оценке, пониманию и совершенствованию процесса производства, включая:

выявление на основании, ранее полученных знаний, экспериментирования и оценки рисков показателей качества материалов (например, исходного сырья, исходных материалов, реагентов, растворителей, технологических добавок, промежуточных продуктов) и параметров процесса, способных повлиять на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции;

б) установление функциональных зависимостей, связывающих показатели качества материалов и параметры процесса с критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции;

в) использование расширенного подхода в комбинации с управлением рисками для качества для создания надлежащей стратегии контроля (например, предусмотреть создание проектного поля (полей)).

13. Более глубокое изучение и понимание физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции, получаемые с использованием расширенного подхода, могут содействовать непрерывному улучшению качества лекарственного препарата и внедрению инноваций в процесс его производства на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

IV. Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции

14. Потенциальные критические показатели качества активной фармацевтической субстанции используются для направления процесса ее разработки. По мере накопления знаний об активной фармацевтической субстанции и понимания процесса её производства перечень потенциальных критических показателей качества допускается изменить.

15. К критическим показателям качества активной фармацевтической субстанции обычно относятся свойства и характеристики, влияющие на её идентификацию, чистоту, биологическую активность и стабильность. Если физические свойства важны для производства или функциональных характеристик лекарственного препарата, их можно отнести к критическим показателям качества. Большинство критических показателей качества биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов связаны с активной фармацевтической субстанцией, следовательно, они являются прямым результатом проектирования активной фармацевтической субстанции или процесса ее производства.

16. Профиль примесей является важным потенциальным критическим показателем качества активной фармацевтической субстанции ввиду потенциального влияния примесей на безопасность лекарственного препарата. К примесям химических соединений относятся органические примеси (включая потенциально мутагенные примеси), неорганические примеси (например, остаточные металлы) и остаточные растворители (см. правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, принимаемые Евразийской экономической комиссией). Примеси биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов могут быть производственными и родственными. К производственным примесям относятся примеси, связанные с клеточным субстратом (например, белки клетки-хозяина (БКХ) и ДНК клетки-производителя), примеси, связанные с культивированием клеток (например, компоненты питательной среды), примеси, связанные с нижестоящими процессами (например, вещества, вымываемые из колонок). Установление критических показателей качества биотехнологических

(биологических) лекарственных препаратов также должно предусматривать проведение анализа контаминантов, включая все привносимые посторонние агенты, которые не являются частью процесса производства (например, контаминация посторонними вирусами, бактериями или микоплазмой).

17. Установление критических показателей качества сложных лекарственных препаратов может быть затруднительным. Например, биотехнологические (биологические) лекарственные препараты, обычно обладают настолько большим числом показателей качества, что практически невозможно полностью оценить влияние на безопасность и эффективность каждого из них. В целях ранжирования показателей качества или расстановки приоритетов для них следует провести оценку рисков. Ранее полученные знания можно использовать в начале разработки, а оценку можно повторно обновлять по мере получения результатов разработки (включая данные доклинических и клинических исследований) на протяжении жизненного цикла. Знания о механизме действия и установление биологических характеристик (например, исследования, направленные на оценку структурно-функциональных зависимостей) могут вносить вклад в оценку рисков для некоторых показателей лекарственного препарата.

1. Связывание показателей материалов и параметров процесса с критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции

18. Во время разработки процесса производства следует выявить, какие показатели качества материалов (например, исходного сырья, исходных материалов, реагентов, растворителей, вспомогательных материалов, промежуточных продуктов) и параметры процесса подлежат

контролю. Оценка рисков может помочь выявить показатели качества материалов и параметры процесса, обладающие потенциалом влиять на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции. Стратегия контроля должна включать в себя те показатели материалов и параметры процесса, важность для качества активной фармацевтической субстанции которых установлена.

19. Оценка рисков облегчает определение элементов стратегии контроля, относящихся к материалам, используемым для получения активной фармацевтической субстанции, может включать в себя оценку технологических возможностей процесса производства, обнаруживаемость показателей и степень их влияния на качество активной фармацевтической субстанции. Например, при оценке связи между примесью в исходном сырье или промежуточном продукте и критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции необходимо учесть способность процесса производства активной фармацевтической субстанции удалять такие примеси или их производные. Риск, обусловленный примесями, как правило, можно контролировать с помощью спецификаций на исходное сырье (промежуточные продукты) и (или) хорошо отлаженным процессом очистки на последующих стадиях. Оценка риска может также выявлять критические показатели качества с ограниченной возможностью их определения в активной фармацевтической субстанции (например, вирусная безопасность). Подобные критические показатели качества следует контролировать на соответствующей предшествующей стадии процесса производства.

20. В случае разработки химических соединений основное внимание сосредотачивается на знаниях и контроле примесей. Необходимо понимать процесс образования примесей, их дальнейшие

изменения (вступает ли примесь в реакции, изменяет ли примесь свою химическую структуру), процесс очистки от них (удаляется ли примесь посредством кристаллизации, экстракции и т. д.), а также связь этих примесей с конечными примесями, которые в конечном итоге становятся критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции. Процесс производства необходимо оценить для точки установления надлежащего контроля примесей на каждом производственном этапе.

21. Используя традиционный подход, спецификации материалов и диапазоны параметров процесса могут основываться первоначально на истории производства серий и одновариантных экспериментах. Расширенный подход может привести к более глубокому пониманию взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества и эффекта взаимодействий. В примере 1 пункта 90 настоящего Руководства приведен пример разработки проектного поля для технологического процесса получения активной фармацевтической субстанции на основании ранее полученных данных и принципов химического синтеза.

22. Для выявления этапов процесса производства, вероятнее всего, способных влиять на потенциальные критические показатели качества, во время разработки можно использовать оценку рисков. В дальнейшем оценкой рисков можно воспользоваться, чтобы сосредоточиться на разработке в тех областях, которые требуют лучшего понимания связи между процессом и качеством. Использование расширенного подхода для установления соответствующих параметров спецификации и диапазонов параметров процесса включает в себя:

выявление потенциальных источников variability процесса;

выявление показателей материалов и параметров процесса, вероятнее всего, обладающих наибольшим влиянием на качество активной фармацевтической субстанции. Оно может основываться на ранее полученных знаниях и подходах к оценке рисков;

планирование и проведение исследований (например, механистические и (или) кинетические оценки, дизайн экспериментов с несколькими переменными, имитационные исследования, моделирование) – с целью выявления и подтверждения наличия связей и зависимости между показателями материалов, параметрами процесса и критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции;

анализ и оценку данных в целях установления соответствующих диапазонов, включая создание проектного поля (по усмотрению производителя).

23. Для поддержки исследований по разработке процесса можно разработать и использовать маломасштабные модели. При разработке модели следует учитывать эффекты масштабирования; она должна быть репрезентативной в отношении предлагаемого промышленного процесса производства. Научно обоснованная модель может позволить прогнозировать качество и быть использована для обоснования экстраполяции рабочих условий для масштабирования производства и оборудования.

2. Проектное поле (пространство проектных параметров)

24. Проектное поле (пространство проектных параметров) – это многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество. Работа в пределах

проектного поля не рассматривается в качестве изменения. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения и, как правило, влечет за собой начало регуляторного процесса пострегистрационного изменения. Проектное поле предлагается заявителем и является объектом экспертизы в процессе регистрации лекарственного препарата и одобрения его регистрации.

25. Принципы создания проектного поля, в отношении расширенного подхода к разработке лекарственного препарата, применимы и к активной фармацевтической субстанции. Способность правильно оценить значимость и влияние вариабельности показателей материалов и параметров процесса на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и тем самым границы проектного поля зависят от степени понимания процесса и препарата.

26. Проектное поле можно создать, основываясь на комбинации ранее полученных знаний, основных принципов и (или) эмпирического понимания процесса. В целях обоснования проектных полей при разных масштабах производства и оборудовании можно использовать модели (например, качественные, количественные).

27. Проектное поле можно создать для единичной операции (например, реакции, кристаллизации, дистилляции, очистки) или комбинации выбранных единичных операций. Единичные операции, включаемые в такое проектное поле, следует, как правило, выбирать на основании их влияния на критические показатели качества, они необязательно должны быть последовательными. Следует оценить взаимосвязь между стадиями процесса производства, чтобы взять под контроль кумулятивное образование и удаление примесей. Проектное поле, охватывающее несколько единичных операций, может давать большую рабочую гибкость.

28. Разработка и утверждение проектного поля для некоторых биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций могут быть затруднительными в силу факторов, включающих вариабельность процесса и сложность активной фармацевтической субстанции (например, посттрансляционные модификации). Указанные факторы способны влиять на остаточный риск (например, возможность непредвиденных изменений критических показателей качества вследствие неопределенности, обусловленной чувствительностью к изменению масштаба), сохраняющийся после утверждения проектного поля. В зависимости от величины остаточного риска, заявителю целесообразно описать меры, принимаемые при перемещении в пределах проектного поля на пострегистрационном этапе. Указанные меры должны характеризовать, каким образом можно использовать знания о процессе, стратегию контроля и методы установления характеристик для оценки качества продукта после перемещения внутри утвержденного проектного поля.

V. Подача информации о разработке процесса производства

29. В сведениях о разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции (преимущественно в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье) следует отразить существенные изменения во время процесса разработки; связать релевантные серии активной фармацевтической субстанции (репрезентативные серии соответствующие определенному этапу разработки) со стадией разработки процесса производства, использованного для их получения; и объяснить, каким образом при определении важных аспектов процесса производства и стратегии контроля были использованы ранее полученные знания, оценка рисков и другие исследования (например,

экспериментальные, моделирование, симуляции). Сведения о разработке процесса должны быть логически организованы и хорошо понятными. Производители вправе подавать сведения о разработке процесса различными способами, однако ниже приведены ряд отдельных рекомендаций для принятия их во внимание.

1. Резюме о разработке всего процесса

30. Рекомендуется, чтобы раздел по разработке процесса производства начинался с повествовательного резюме, описывающего важные рубежи разработки процесса, и объясняющего, как они связаны с обеспечением достижения целевого качества активной фармацевтической субстанции. В резюме необходимо включить следующее:

перечень критических показателей качества активной фармацевтической субстанции;

краткое описание стадий развития процесса производства и значимых изменений стратегии контроля;

краткое описание показателей материалов и параметров процесса, рассматриваемых в качестве влияющих на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции;

краткое описание разработки всех проектных полей.

После резюме разработки всего процесса в раздел по разработке процесса производства следует включить более полные сведения в соответствии с нижеследующими рекомендациями.

2. Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции

31. Необходимо перечислить критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и представить основания выбора этих свойств и характеристик в качестве критических показателей качества. В некоторых случаях целесообразно объяснить, почему другие свойства и характеристики, которые могли бы рассматриваться в качестве потенциальных критических показателей качества, не включены в перечень критических показателей качества.

32. Следует представить ссылки на сведения, содержащиеся в соответствующих разделах регистрационного досье (например, раздел 3.2.S.3.1 регистрационного досье), обосновывающие выбор таких свойств и характеристик в качестве критических показателей качества. Обсуждение связи критических показателей качества активной фармацевтической субстанции с критическими показателями качества лекарственного препарата следует представить в разделе по фармацевтической разработке (например, в разделе 3.2.P.2.1 регистрационного досье).

3. История процесса производства

33. Следует представить описание и анализ существенных изменений, внесенных в процесс производства или площадку для производства серий активной фармацевтической субстанции, использованных для обоснования регистрации (например, использованных в доклинических и клинических исследованиях или исследованиях стабильности для обоснования регистрации), и, при наличии, серий промышленного масштаба. Описание должно обычно иметь хронологическую последовательность, заканчиваясь

предлагаемым процессом производства серий для коммерческого использования.

34. Рекомендуется представить или сослаться на сведения о сериях (размер или масштаб, место и дата производства серии, использованные технологическая схема и процесс, целевое назначение (например, в определенном токсикологическом или клиническом исследовании)) и обосновывающие данные сравнительного аналитического испытания релевантных серий активной фармацевтической субстанции (например, раздел 3.2.S.4.4 регистрационного досье).

35. В случае биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций необходимо объяснить причину каждого существенного изменения вместе с оценкой их потенциального влияния на качество активной фармацевтической субстанции (и (или) промежуточного продукта, если применимо).

36. Раздел по истории процесса производства должен содержать анализ сопоставимости во время разработки в соответствии с главой 9.1 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств. В него необходимо включить анализ данных, включая обоснование выбора испытаний и оценки результатов. Испытания, используемые для оценки влияния производственных изменений на активную фармацевтическую субстанцию и соответствующий лекарственный препарат, могут также включать в себя доклинические и клинические исследования. Следует привести перекрестные ссылки на такие исследования в других модулях досье.

4. Исследования по разработке производства

37. Рекомендуется перечислить исследования и оценку рисков, использованные для определения важных аспектов процесса

производства серий для коммерческого использования и стратегии контроля, описанных в досье (например, в табличной форме). Следует представить цель или конечное назначение каждого проведенного исследования или оценки риска.

38. Каждое проведенное исследование или оценку риска следует резюмировать, сохранив достаточно сведений для понимания цели исследования, полученных данных, способа их анализа, сделанных выводов и влияния исследования на процесс производства или дальнейшую разработку процесса производства.

39. Следует описать и проанализировать отдельные изученные параметры и диапазоны во взаимосвязи с предлагаемыми рабочими условиями или проектным полем процесса производства серий для коммерческого использования (описанного в разделе 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье). Необходимо в достаточной степени описать инструменты оценки риска и результаты исследования, на которых основано проектное поле. Пример 2 в пункте 90 настоящего Руководства поясняет подход к ранжированию рисков для параметров, оцененных во время разработки проектного поля. Если в разработке проектного поля приводятся ссылки на некоторые ранее полученные данные, необходимо представить соответствующие сведения в регистрационном досье лекарственного препарата и, если это оправданно, обосновать их значимость для конкретной активной фармацевтической субстанции.

40. Следует описать маломасштабные модели, использованные для обоснования разработки процесса производства серий для коммерческого использования.

5. Описание процесса производства и контроля процесса

41. Описание процесса производства активной фармацевтической субстанции представляет собой обязательство заявителя к производству активной фармацевтической субстанции. Следует представить сведения, достаточные для описания процесса производства и контроля процесса (раздел 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье).

42. Описание процесса производства необходимо представить в форме блок-схемы и последующего повествовательного описания процедур. В описании следует отметить внутрипроизводственные контроли на каждой стадии или этапе процесса. Если стадия процесса зависит от масштаба производства, в целях охвата разных рабочих масштабов в описание необходимо включить факторы масштабирования стадий производства. Все проектные поля процесса производства необходимо включить в описание процесса производства. В примере 3 пункта 90 настоящего Руководства приведен пример представления проектного поля для биотехнологического лекарственного препарата.

43. Многие биотехнологические (биологические) лекарственные препараты имеют сложные вышестоящие процессы, при получении серий таких активных фармацевтических субстанций прибегают к дроблению и объединению (пулированию). Необходимо представить объяснение, как производитель получает серию активной фармацевтической субстанции (например, дробление и объединение сборов или промежуточных продуктов). Следует привести сведения о размере или масштабе серии и их нумерации.

VI. Выбор исходных материалов и источников материалов

1. Выбор исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций

44. При определении точки начала процесса производства активной фармацевтической субстанции (то есть при выборе исходных материалов) учитываются следующие общие принципы:

изменения показателей качества материалов и рабочих условий, которые происходят на начальных этапах процесса производства, как правило, оказывают меньшее влияние на качество активной фармацевтической субстанции;

зависимость между риском и числом стадий с конца процесса производства – есть результат двух факторов: первый касается физических свойств активной фармацевтической субстанции и второй касается процесса образования примесей и очистки от них. Физические свойства активной фармацевтической субстанции определяются в ходе заключительной стадии кристаллизации и последующими операциями (например, перемалывание, микронизация), все они происходят в конце процесса производства. Как правило, имеется больше возможностей по удалению примесей, привносимых или образующихся на ранней стадии производства (например, промывка, кристаллизация выделенных промежуточных продуктов), чем примесей, образующихся на поздних стадиях процесса производства, поэтому первые с меньшей вероятностью попадут в активную фармацевтическую субстанцию. Вместе с тем в некоторых случаях (например, при синтезе пептидов или олигонуклеотидов на твердой фазе) зависимость между риском и числом стадий перед завершением процесса производства менее выражена;

регуляторный орган оценивает достаточность контроля активной фармацевтической субстанции и процесса ее производства, включая наличие соответствующего контроля примесей. Для проведения этой оценки в регистрационном досье процесс производства активной фармацевтической субстанции должен быть описан в достаточной степени, чтобы эксперты смогли понять, как в ходе процесса производства образуются примеси, как изменения в процессе могут повлиять на их образование и поведение, на очистку от примесей и почему предлагаемая стратегия контроля подходит для процесса производства активной фармацевтической субстанции. Это, как правило, подразумевает описание различных стадий химической трансформации;

производственные стадии, влияющие на профиль примесей активной фармацевтической субстанции, как правило, следует включить в процесс производства, описываемый в разделе 3.2.S.2.2 регистрационного досье;

каждая ветвь сходящегося процесса производства активной фармацевтической субстанции начинается с одного или нескольких исходных материалов. Положения части II Правил надлежащей производственной практики, применяются к каждой ветви, начиная с первого использования исходного материала. Проведение производственных стадий в соответствии Правилами надлежащей производственной практики вместе с надлежащей стратегией контроля обеспечивает качество активной фармацевтической субстанции;

исходный материал должен представлять собой вещество с установленными химическими свойствами и структурой. Неизолированные промежуточные продукты, как правило, не рассматриваются в качестве надлежащих исходных материалов;

исходный материал включается в структуру активной фармацевтической субстанции в качестве ее существенного структурного фрагмента (то есть используется в целях отличных от применения в качестве реагента, растворителя и другого исходного сырья). Общеизвестные химические вещества, используемые для создания солей, эфиров и других простых производных, следует рассматривать в качестве реагентов.

При выборе исходных материалов перечисленные выше принципы следует учитывать в совокупности, а не применять каждый общий принцип в отдельности (пример совокупного учета всех принципов приведен в примере 4 пункта 90 настоящего Руководства).

2. Выбор исходных материалов для полусинтетических активных фармацевтических субстанций

45. В целях настоящего руководства под полусинтетической активной фармацевтической субстанцией понимается активная фармацевтическая субстанция, структурные составляющие которой были введены посредством комбинации химического синтеза и элементов биологического происхождения (например, полученные путем ферментации или экстракции из растительного сырья). В некоторых случаях заявителю целесообразно описать процесс производства, начиная с источника материала (микроорганизма или растительного сырья). Вместе с тем, если можно подтвердить, что один из выделенных промежуточных продуктов процесса синтеза удовлетворяет описанным выше требованиям, предъявляемым к выбору исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций, выделенный промежуточный продукт допускается предложить в качестве исходного материала. Производитель обязан

оценить, можно ли охарактеризовать предложенный исходный материал методами аналитической химии, включая его профиль примесей, и влияет ли ферментация или растительное сырье и процесс экстракции на профиль примесей активной фармацевтической субстанции. Следует также оценить риски микробной и иной контаминации.

3. Выбор источника и исходных материалов для биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций

46. Исходной точкой производства биотехнологических и некоторых биологических активных фармацевтических субстанций являются банки клеток. В некоторых регионах их рассматривают в качестве источников материалов, в других – в качестве исходных материалов. Указания содержатся в главах 1, 2 и 5.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

4. Подача информации об исходном материале и материале-источнике

47. Заявители обязаны перечислить все предлагаемые исходные материалы и источники материалов, а также представить соответствующие спецификации. Предлагаемые исходные материалы для синтетических и полусинтетических активных фармацевтических субстанций следует обосновать.

5. Обоснование выбора исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций

48. Заявитель обязан представить обоснование пригодности каждого предлагаемого исходного материала в качестве такового с

позиций общих принципов, описанных в пунктах 44-46 настоящего Руководства. Это может включать сведения о:

способности аналитических методик обнаруживать примеси в исходном материале;

процессе образования примесей и очистки от них и их производных на последующих стадиях обработки;

том, как предлагаемая спецификация на каждый исходный материал будет вносить вклад в стратегию контроля.

49. Заявитель обязан представить в качестве обоснования блок-схему, описывающую текущий синтетический путь производства активной фармацевтической субстанции с четким указанием предлагаемых исходных материалов. Изменения спецификации исходных материалов необходимых для синтеза активной фармацевтической субстанции и пути синтеза активной фармацевтической субстанции от исходного материала до конечного продукта должны вноситься в регистрационное досье в соответствии с процедурами предусмотренными приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Кроме того, исходные материалы и поставщики исходных материалов должны выполнять требования права Союза в части технических регламентов (ТР ЕАЭС 041/2017 «О безопасности химической продукции» и, если применимо, ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»).

50. Заявителю, как правило, не нужно обосновывать использование химического соединения, доступного на рынке в качестве исходного материала в тех случаях, когда химическое соединение уже находится в обращении на нефармацевтическом рынке Союза или государств-членов не в качестве исходного материала для производства

лекарственных препаратов. Химические соединения, получаемые посредством синтеза на заказ, не признаются в качестве доступных на рынке. Если химическое соединение, полученное посредством синтеза на заказ, предлагается в качестве исходного материала, его необходимо обосновать в соответствии с общими принципами выбора исходных материалов, изложенными в пунктах 44-46 настоящего Руководства.

51. Иногда в целях обеспечения постоянства качества находящегося в обращении на рынке исходного материала от производителя активной фармацевтической субстанции могут потребоваться дополнительные стадии очистки. В таких случаях дополнительные стадии очистки необходимо включить в описание процесса производства активной фармацевтической субстанции. Следует, как правило, представить спецификации как на приобретаемый, так и очищенный исходный материал.

6. Обоснование выбора исходных материалов для полусинтетических активных фармацевтических субстанций

52. Если выделенный промежуточный продукт предлагается в качестве исходного материала полусинтетической активной фармацевтической субстанции, заявитель обязан представить обоснование, объясняющее, почему предлагаемый исходный материал удовлетворяет общим принципам выбора исходных материалов, изложенным в пунктах 44-46 настоящего Руководства. В противном случае заявитель обязан описать процесс производства, начиная с микроорганизма или растительного сырья соответственно; эти материалы должны быть квалифицированы.

7. Квалификация источника или исходных материалов для биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций

53. Указания по квалификации источника или исходных материалов для биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций содержатся в главах 1, 2 и 5.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

VII. Стратегия контроля

1. Основные принципы

54. Стратегия контроля – это спланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на текущем понимании продукции и процесса, и обеспечивающий эффективность процесса и качество продукции (глава 3 части III Правил надлежащей производственной практики). Каждый процесс производства активной фармацевтической субстанции, независимо от разработки его с помощью традиционного или расширенного подхода (или некоторой их комбинации), имеет связанную с ним стратегию контроля.

55. Стратегия контроля может включать в себя следующее (но не ограничиваться этим):

контроль параметров материалов (включая исходное сырье, исходные материалы, промежуточные продукты, реагенты, материалы первичной упаковки активной фармацевтической субстанции и т.д.);

контроль, встроенный в дизайн процесса производства (например, последовательность стадий очистки биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций) или порядок добавления реагентов (химические соединения);

внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и контроль параметров процесса); контроль активной фармацевтической субстанции (например, выпускающее испытание).

2. Подходы к разработке стратегии контроля

56. Стратегию контроля можно разработать посредством комбинирования подходов, используя традиционный подход для одних критических показателей качества, стадий или единичных операций, и более расширенный подход – для других.

57. В целях обеспечения постоянства производства при традиционном подходе к разработке процесса производства и стратегии контроля, целевые точки и рабочие диапазоны, как правило, задаются в узком диапазоне, основываясь на полученных производственных данных. Больше внимание уделяется оценке критических показателей качества на стадии активной фармацевтической субстанции (то есть испытаниям конечного продукта). Традиционный подход дает лишь ограниченную гибкость для рабочих диапазонов с целью учета вариабельности (например, исходных материалов).

58. Расширенный подход к разработке процесса производства дает большее понимание процесса и препарата, чем традиционный подход, позволяя более систематизировано выявлять источники вариабельности. Это позволяет разработать более продуманный и эффективный контроль параметров, показателей и процедур. Стратегию контроля можно разработать в несколько подходов, по мере увеличения уровня понимания процесса производства в течение жизненного цикла препарата. Стратегия контроля, основанная на расширенном подходе,

может давать гибкость рабочим диапазонам параметров процесса, позволяя учесть вариабельность (например, исходного сырья).

3. Вопросы разработки стратегии контроля

59. Для достижения качества активной фармацевтической субстанции стратегия контроля должна обеспечивать нахождение каждого критического показателя качества активной фармацевтической субстанции в пределах соответствующего диапазона, границы или распределения. Спецификация активной фармацевтической субстанции является частью общей стратегии контроля, в нее необязательно включать все критические показатели качества. Критические показатели качества можно включить в спецификацию и подтвердить их посредством испытания готовой активной фармацевтической субстанции (вариант 1) или включить в спецификацию показатели качества и подтвердить их контролируя предшествующие стадии (как, например, при выпускающих испытаниях в реальном времени) (вариант 2) или не включать в спецификацию, но обеспечивать посредством контроля на предшествующих стадиях (вариант 3). Примерами предшествующего контроля является:

внутрипроизводственный контроль;

использование измерений параметров процесса и (или) контроль характеристик внутрипроизводственных материалов в процессе производства, которые предсказуемо являются критическими показателями качества для активной фармацевтической субстанции. В некоторых случаях в целях усиления контроля процесса и поддержания качества на выходе можно использовать процессно-аналитическую технологию (Process Analytical Technology – PAT).

60. Независимо от принятия традиционного или расширенного подхода к разработке процесса, использование контроля на предшествующих стадиях должно основываться на оценке и понимании источников вариабельности критических показателей качества.

61. Следует принимать во внимание факторы, способные повлиять на качество активной фармацевтической субстанции на последующих стадиях процесса, такие как температурные изменения, окислительные условия, освещение, содержание ионов и механический стресс.

62. При разработке стратегии контроля производитель может предусмотреть использование контроля определенного критического показателя качества на одной или нескольких стадиях процесса, в зависимости от риска, связанного с этим показателем, и способности отдельных контролей выявлять потенциальную проблему (например, ограниченная способность выявлять низкие количества бактериальной или вирусной контаминации в стерилизованных химических соединениях или биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанциях. В таких случаях считается, что испытания активной фармацевтической субстанции недостаточно обеспечивают качество, поэтому в стратегию контроля включается дополнительный контроль (например, контроль показателей или внутрипроизводственный контроль)).

63. Качество всего исходного сырья, используемых в процессе производства, должно соответствовать своему целевому назначению. Исходное сырье, используемое в операциях ближе к концу процесса производства, имеет больший потенциал привносить примеси в активную фармацевтическую субстанцию, чем исходное сырье, используемое на вышестоящих стадиях. В связи с этим производители обязаны определить необходимость более строгого контроля качества

таких материалов по сравнению с аналогичными материалами, используемыми на вышестоящих стадиях процесса.

4. Подача сведений о стратегии контроля

64. Сведения, характеризующие стратегию контроля, должны включать в себя подробное описание отдельных элементов стратегии контроля, а также, если оправданно, резюме всей стратегии контроля активной фармацевтической субстанции. В целях облегчения визуализации и понимания всей стратегии контроля допускается представить резюме либо в табличном формате, либо в виде диаграммы (пример резюме стратегии контроля в табличной форме приведен в Пример 5 пункта 90 настоящей Рекомендации). Резюме должно объяснять, каким образом отдельные элементы стратегии контроля, при их совместном применении, обеспечивают заданный уровень качества активной фармацевтической субстанции.

65. В регистрационном досье на лекарственный препарат представляемые в досье отдельные элементы стратегии контроля производства активной фармацевтической субстанции следует размещать в соответствующих разделах досье, включая:

описание производственного процесса и его контроля (раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье);

контроль исходных материалов (раздел 3.2.S.2.3 регистрационного досье);

контроль критических стадий и промежуточной продукции (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье);

контроль качества активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4 регистрационного досье);

система упаковки (укупорки) (раздел 3.2.S.6 регистрационного досье).

VIII. Валидация и оценка процесса

1. Основные принципы

66. Валидация процесса представляет собой документированное доказательство того, что процесс, эксплуатируемый в рамках заданных параметров, может работать эффективно и на воспроизводимой основе, производя активную фармацевтическую субстанцию или промежуточный продукт, соответствующие своим заранее установленным спецификациям и показателям качества.

67. Валидация процесса может предусматривать сбор и оценку данных со стадии планирования процесса и на протяжении производства, дающие научное доказательство способности процесса стабильно давать качественную активную фармацевтическую субстанцию. Процесс производства активной фармацевтической субстанции необходимо валидировать до начала выпуска в обращение получаемого лекарственного препарата.

68. В случае биотехнологических процессов или асептической обработки и стадий процесса стерилизации активной фармацевтической субстанции данные, предоставляемые в обоснование валидации процесса, включаются в раздел 3.2.S.2.5 регистрационного досье при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата. В случае активных фармацевтических субстанций, представляющих собой нестерильные химические соединения, результаты исследований по валидации процесса в досье, как правило, не включаются.

69. Валидация процесса, как правило, предусматривает сбор данных от достаточного числа промышленных серий (в соответствии с разделом 12.5 части II Правил надлежащей производственной практики).

Число серий может зависеть от ряда факторов, включающих в себя:

сложность валидируемого процесса;

степень вариабельности процесса;

объем доступных экспериментальных данных и (или) знаний об отдельном процессе, но не ограничивается ими.

70. В качестве альтернативы традиционной валидации процесса допускается прибегнуть к непрерывной верификации процесса в рамках протокола валидации процесса первичного производства серий для коммерческого использования, а также при изменениях процесса производства – в целях непрерывного совершенствования на протяжении оставшегося жизненного цикла препарата.

2. Принципы, применяемые для биотехнологической (биологической) активной фармацевтической субстанции

71. Сведения, представляемые в досье биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций, в обоснование валидации процесса, как правило, содержат исследования по валидации процесса производства серий для коммерческого использования и маломасштабные исследования. Серии для валидации процесса должны отражать процесс производства серий для коммерческого использования, принимая во внимание определение серии, данное в описании процесса производства серий.

72. Вклад результатов маломасштабных исследований в общий валидационный комплект будет зависеть от подтверждения способности модели небольшого масштаба в достаточной степени отражать

предлагаемый процесс производства серий для коммерческого использования. Следует представить данные, подтверждающие, что модель масштабируема и отражает процесс производства серий для коммерческого использования. Успешное подтверждение пригодности маломасштабной модели может позволить производителям предлагать валидацию процесса с меньшей зависимостью от испытаний серий для коммерческого использования. Данные серий для коммерческого использования, должны подтверждать результаты маломасштабных исследований, использованные для получения данных в обоснование валидации процесса. Научные основания или ссылки на руководства, которые не требуют или специально исключают такие исследования, могут служить достаточным обоснованием проведения определенных исследований только в малом масштабе (например, удаление вирусов).

73. Необходимо провести исследования в целях подтверждения способности процесса удалять родственные примеси, производственные примеси и потенциальные контаминанты (например, вирусы в процессе использования материала человеческого или животного происхождения).

74. Исследования, проводимые для подтверждения жизненного цикла хроматографических колонок, могут предусматривать экспериментальные исследования на маломасштабных моделях, но они требуют подтверждения в ходе производства промышленного масштаба.

75. Следует оценить предельный для производства серий для коммерческого использования возраст клеток *in vitro*. В главах 2 и 5.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств содержатся более подробные указания относительно соответствующих препаратов.

76. Если используется опыт платформенного производства, на момент подачи заявления на регистрацию следует подтвердить пригодность стратегии контроля и должным образом валидировать процесс производства активной фармацевтической субстанции. Полномасштабные валидационные исследования должны, как правило, включать в себя данные об окончательном процессе производства и производственной площадке, используемые для производства серий лекарственного средства для коммерческого использования.

3. Подача сведений о разработке процесса производства и связанных сведений в регистрационное досье лекарственного препарата

77. Использование расширенного подхода к разработке процесса приводит к получению сведений, место которых в общем техническом документе не определено. Сведения о разработке процесса следует, как правило, включать в раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье. Иные сведения, полученные по результатам исследований по разработке, можно приспособить к формату общего технического документа различными способами.

78. Заявитель указывает местоположение различных сведений. В дополнение к включенным в досье сведениям определенные вопросы, рассматриваемые в настоящем Руководстве (например, управление жизненным циклом, непрерывное совершенствование), рассматриваются в рамках фармацевтической системы качества заявителя в соответствии с главой 3 части III Правил надлежащей производственной практики).

IX. Управление рисками для качества и разработка процесса

79. К управлению рисками для качества можно прибегнуть на различных стадиях разработки процесса и реализации производства. Оценки, использованные для принятия и обоснования решений по разработке (например, оценку рисков и функциональные зависимости, связывающие показатели материалов и параметры процесса с критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции), можно резюмировать в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье.

1. Критические показатели качества

80. В разделе досье по разработке процесса производства (раздел 3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье) необходимо перечислить критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и представить обоснование выбора этих свойств или характеристик в качестве таких показателей. Вместе с тем подробные сведения об исследованиях по установлению структурных характеристик, обосновывающих выбор таких свойств и характеристик в качестве критических показателей качества, следует представить в соответствующих разделах общего технического документа (например, разделы 3.2.S.3.1, 3.2.S.7 модуля 3 регистрационного досье). Некоторый анализ критических показателей качества активной фармацевтической субстанции, связанных с критическими показателями качества лекарственного препарата, целесообразно включить в раздел досье по фармацевтической разработке (раздел 3.2.P.2.1 модуля 3 регистрационного досье).

2. Проектное поле (пространство проектных параметров)

81. В качестве элемента предлагаемого процесса производства проектное поле (поля) можно описать в разделе досье, содержащем описание процесса производства и контроля процесса (раздел 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье). Если применимо, дополнительные сведения допускается представить в разделе досье, посвященном контролю критических стадий и промежуточных продуктов (раздел 3.2.S.2.4 модуля 3 регистрационного досье). Обобщение и описание исследований по разработке процесса, которые послужили основанием для создания проектного поля приводится в разделе досье по разработке процесса производства (раздел 3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье). Связь проектного поля с общей стратегией контроля можно проанализировать в разделе досье, содержащем обоснование спецификации активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4.5 модуля 3 регистрационного досье).

3. Стратегия контроля

82. Обобщение итоговой стратегии контроля активной фармацевтической субстанции включается в раздел досье содержащий обоснование спецификации активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4.5 модуля 3 регистрационного досье). Подробные сведения о контроле исходных материалов, контроле процессов и контроле активной фармацевтической субстанции следует включать в соответствующие разделы общего технического документа (например, описание производственного процесса и его контроля (раздел 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье), контроль исходных материалов (раздел 3.2.S.2.3 модуля 3 регистрационного досье), контроль

критических стадий и промежуточной продукции (раздел 3.2.S.2.4 модуля 3 регистрационного досье), спецификация активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4.1 модуля 3 регистрационного досье). Краткое описание значимых изменений стратегии контроля в ходе эволюции (изменений) процесса производства следует представить в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье.

4. Управление жизненным циклом

83. Элементы системы качества и обязанности руководства, описанные в главе 3 части III Правил надлежащей производственной практики, предназначены для внедрения научно-обоснованных и основанных на оценке риска подходов на каждой стадии жизненного цикла, содействуя тем самым непрерывному совершенствованию на протяжении всего жизненного цикла препарата. Управление знаниями о препарате и процессе следует осуществлять, начиная с разработки, на протяжении всей коммерческой жизни препарата и заканчивая его выводом с рынка.

84. Разработка и совершенствование процесса производства активной фармацевтической субстанции, как правило, продолжается на протяжении всего её жизненного цикла. Эффективность процесса производства, включая эффективность стратегии контроля, подлежит периодической оценке. Знание производства серий для коммерческого использования можно использовать для дальнейшего улучшения понимания процесса и его работы, а также для коррекции стратегии контроля в целях обеспечения качества активной фармацевтической субстанции. Знания, полученные о других препаратах или новых инновационных технологиях, также способны вносить вклад в достижение этих целей. Непрерывное совершенствование и успешная

валидация процесса или непрерывная верификация процесса требуют надлежащей и эффективной стратегии контроля.

85. Необходимо придерживаться систематизированного подхода к управлению знаниями как об активной фармацевтической субстанции, так и процессе её производства на протяжении всего жизненного цикла. Такое управление знаниями должно предусматривать деятельность по разработке процесса, трансферу технологий собственным площадкам и контрактным производителям, исследования по валидации процесса на протяжении жизненного цикла активной фармацевтической субстанции и деятельность по управлению изменениями, но не ограничиваться ими. Для осуществления процесса производства и реализации стратегии контроля на всех площадках, вовлеченных в производство активной фармацевтической субстанции, следует по мере необходимости делиться знаниями и пониманием процесса.

86. При первичной подаче досье заявитель вправе включить предложение о способе управления определенными будущими изменениями в ходе жизненного цикла препарата, включая изменение стратегии контроля. В качестве примера управления жизненным циклом параметров процесса биотехнологического лекарственного препарата можно использовать стратегию, приведенную в примере 2 пункта 90 настоящего Руководства.

87. Любое предлагаемое изменение процесса производства подлежит оценке на предмет его влияния на качество активной фармацевтической субстанции и, сообразно обстоятельствам, лекарственного препарата. Такую оценку следует основывать на научном понимании процесса производства, она должна определять необходимые испытания для анализа влияния предлагаемого изменения. Необходимые испытания химических соединений для анализа влияния предлагаемого

изменения могут предусматривать оценку текущих и потенциальных новых примесей, а также и оценку способности аналитических методик обнаруживать новые примеси, но не ограничиваться ими. Испытания следует проводить в соответствующей точке процесса (например, на промежуточном продукте или активной фармацевтической субстанции) после предлагаемого изменения. Изменения процесса производства биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций также рассматриваются в главе 9.1 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

88. Все изменения должны быть объектом процессов управления внутренними изменениями, составляющих часть системы качества. Это включает в себя движение внутри проектного поля, которое не требует утверждения уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов.

89. В соответствии с приложением № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 держатели мастер-файла активной фармацевтической субстанции должны сообщать о всех изменениях уполномоченному органу государства-члена, а также производителю лекарственного препарата. Внесение значимых изменений допускается только после уведомления и выполнения процедуры в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

X. Примеры, иллюстрирующие различные варианты стратегии контроля

90. Данные примеры включают в себя описание гипотетических ситуаций и используются исключительно для пояснения подходов к разработке стратегии контроля качества активной фармацевтической субстанции. Они не могут быть использованы в качестве обоснования выбора той или иной стратегии контроля качества активной фармацевтической субстанции.

Пример 1: связь показателей материалов и параметров процесса с критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции, получаемой путем химического синтеза

Данный пример иллюстрирует разработку проектного поля для технологического процесса получения активной фармацевтической субстанции на основании ранее полученных данных и основных принципов химического синтеза. Он отражает как традиционный, так и расширенный подход к определению диапазонов параметров, контролируемых образование примеси в результате гидролиза смеси веществ на стадии 5 в приведенной ниже последовательности реакций (данная последовательность реакций также используется в примере 4).

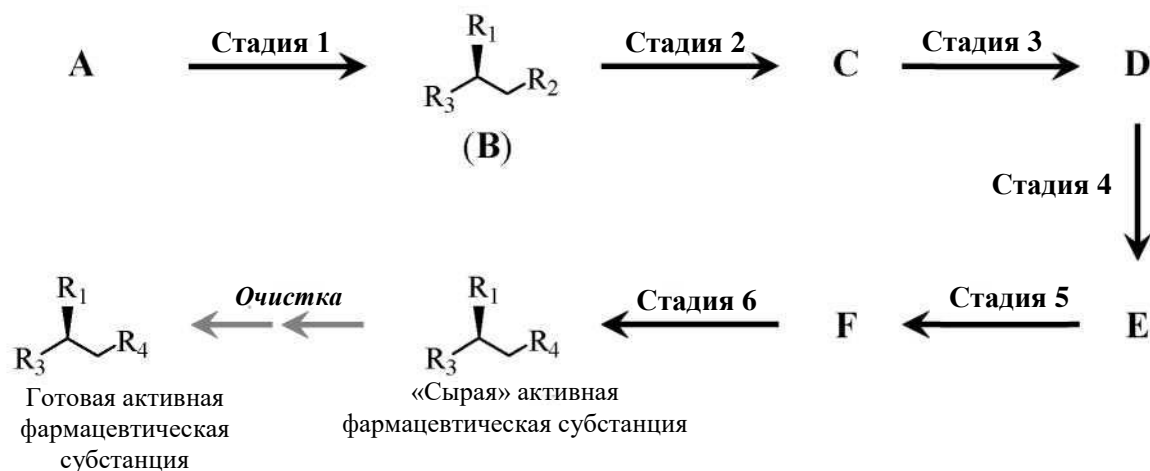


Рисунок 1. Схема синтеза активной фармацевтической субстанции

После образования промежуточного продукта F на стадии 5 смесь веществ нагревают с использованием обратного холодильника. Во время нагревания за счет гидролиза промежуточного продукта F образуется примесь ГП в результате гидролиза.

В данном упрощенном примере синтеза это единственная реакция промежуточного продукта F, которая происходит во время нагревания. При планировании процесса были сделаны следующие предположения:

концентрация промежуточного продукта F в смеси веществ остается приблизительно постоянной;

температура нагревания смеси веществ держится на постоянном уровне;

критерий приемлемости для примеси ГП, образующейся в результате гидролиза в промежуточном продукте F равен 0,3 % (основан на критических показателях качества активной фармацевтической субстанции и подтвержденной способности последующих стадий удалять примесь);

первоначальное содержание воды в нагреваемой смеси веществ зависит от содержания воды в промежуточном продукте E, которое контролируется с помощью теста «Потеря в массе при высушивании»

Время нагревания смеси веществ и концентрация воды были определены в качестве наиболее важных параметров, влияющих на гидролиз промежуточного продукта F. Основываясь на ранее полученных знаниях и оценке рисков, остальные потенциальные факторы были признаны несущественными.

Согласно дифференциальному уравнению, описывающему кинетику химической реакции, ожидается, что реакция будет протекать в соответствии с кинетикой второго порядка:

$$\frac{d[\text{примесь ГП}]}{dt} = k[\text{H}_2\text{O}][\text{F}],$$

где:

[F] – концентрация промежуточного продукта F в смеси веществ;

[H₂O] – концентрация воды в смеси веществ;

[примесь ГП] – концентрация примеси в продукте реакции;

k – константа скорости химической реакции;

t – время.

Можно построить следующие эмпирические графики, связывающие степень гидролиза промежуточного продукта F со временем нагревания смеси веществ и содержанием воды в промежуточном продукте E:

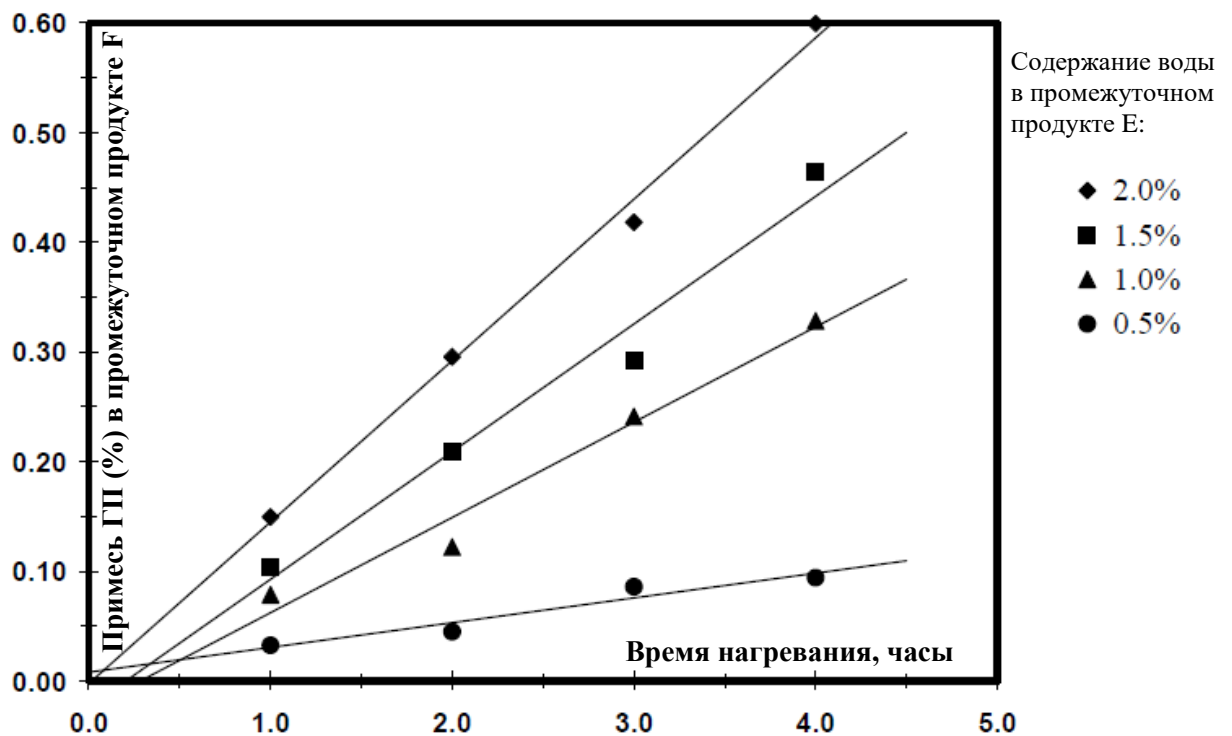


Рисунок 2. Степень гидролиза промежуточного продукта F и образования примеси ГП в процессе нагревания смеси веществ.

Традиционный подход, без разработки проектного поля

При традиционном подходе эти сведения используются для выбора подтвержденного диапазона приемлемости по содержанию воды и времени достижения примесью в результате гидролиза критериев приемлемости, равных 0,3 %, в промежуточном продукте F, что, как правило, осуществляется путем установления целевого и максимального значения, например:

высушить промежуточный продукт E, чтобы содержание воды не превышало 1,0 %;

целевое время нагревания, равное 1 часу, и максимальное время нагревания, равное 3 часам.

Расширенный подход

Дифференциальное уравнение кинетики 2-го порядка можно проинтегрировать и решить аналитически:

$$\ln \frac{(M-X_F)}{M(1-X_F)} = ([H_2O]_o - [F]_o)kt,$$

где:

$[F]_o$ – начальная концентрация промежуточного продукта F в смеси;

$[H_2O]_o$ – начальная концентрация воды в смеси;

$M = [H_2O]_o/[F]_o$ – отношение начальной концентрации воды и начальной концентрации промежуточного продукта F в смеси;

$X_F = [X]/[F]_o$ – отношение зависящей от продолжительности нагревания концентрации примеси в результате гидролиза в промежуточном продукте F и начальной концентрации промежуточного продукта F в смеси;

k – константа скорости химической реакции;

t – время.

Решение этого уравнения относительно времени (t) позволяет вычислить максимально допустимое время нагревания для любой комбинации начального содержания воды и целевого содержания примеси в результате гидролиза (начальная концентрация промежуточного продукта F в нагреваемой смеси будет по существу оставаться одинаковой от серии к серии). Приведенный на рисунке 3 график показывает комбинацию условий, необходимых для обеспечения содержания примеси в результате гидролиза ниже 0,3 % в промежуточном продукте F . Площадь под линией на графике может быть предложена в качестве проектного поля.

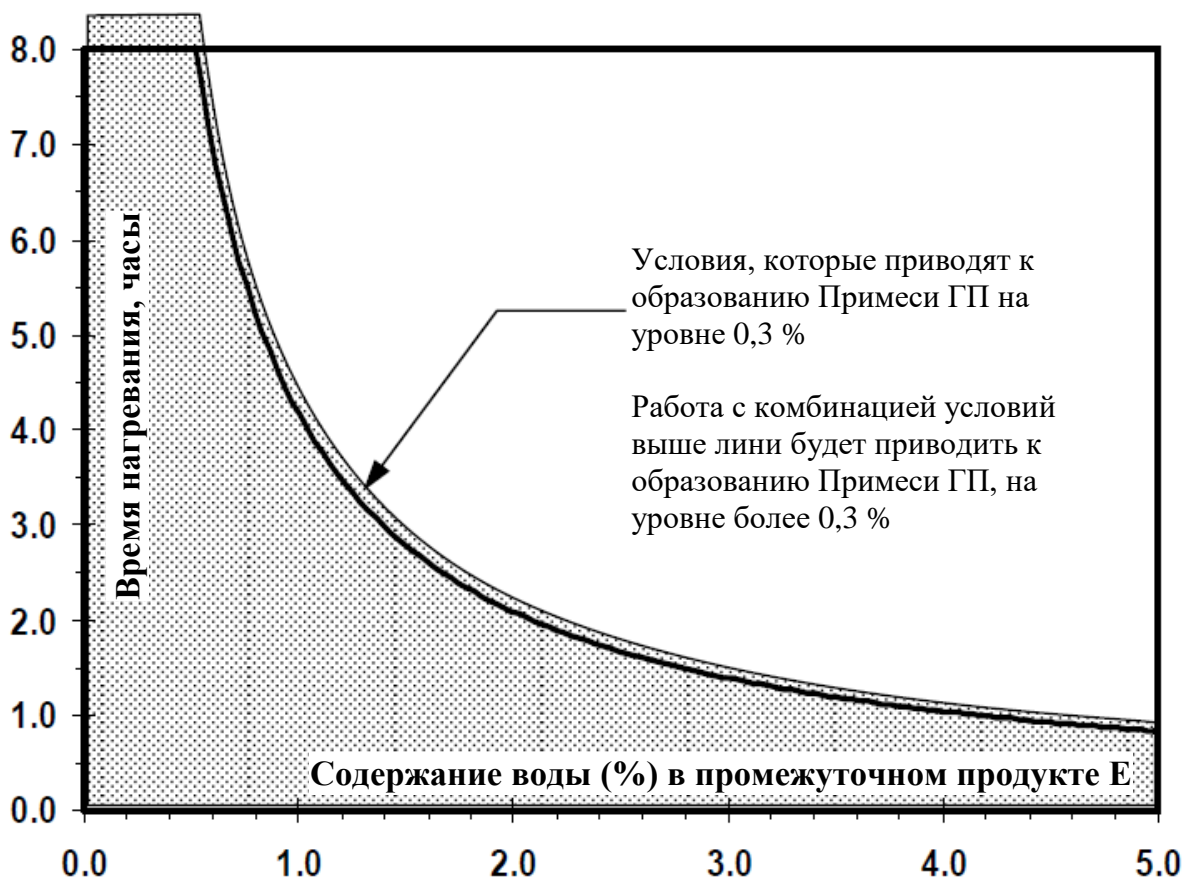


Рисунок 3. Зависимость влияния комбинации условий: времени нагревания смеси веществ и содержания воды в промежуточном продукте E на образование примеси ГП в результате гидролиза промежуточного продукта F.

Несмотря на то что как традиционный, так и расширенный подходы задают диапазоны содержания воды и времени контроля образования примеси в результате гидролиза расширенный подход дает большую производственную гибкость.

Пример 2: использование управления рисками
для качества при управлении жизненным циклом
параметров процесса

Данный пример показывает, как результаты итеративной (многократной) оценки рисков для качества можно использовать для классификации и предлагаемого будущего управления изменениями параметров процесса. В данной гистограмме ранжирования рисков представлены соответствующие параметры для создания проектного поля при использовании для очистки Q-анионообменной колонки. Гистограмма, показывающая параметры ранжирования, предназначена исключительно для иллюстративных целей и не является исчерпывающей, она также не является применимой для всех лекарственных средств, в которых используются ионообменная хроматография.

Первоначальная подача досье

В целях ранжирования параметров процесса, основанного на их относительном потенциале оказывать влияние на качество лекарственного средства при изменении диапазонов параметра, можно прибегнуть к оценке рисков для качества, используя ранее полученные знания и исследования по разработке. Гистограмма показывает потенциальное влияние будущих изменений диапазонов параметра на качество, основанное на знаниях и понимании в момент подачи

документов. В целях установления границ проектного поля для всех параметров с высоким риском (параметры А – F), влияющих на критические показатели качества, были проведены исследования по разработке процесса и исследования по взаимодействию. Параметры G, H и I также были изучены в исследованиях по разработке, показано отсутствие их влияния на критические показатели качества в изученных условиях. Изменение диапазонов этих параметров все еще может нести остаточный риск (на основании ранее полученных знаний/неопределенности, включая потенциальную чувствительность к масштабированию). На основании документированных ранее полученных знаний параметры J – T были расценены в качестве параметров с низким риском, следовательно, их влияние на показатели качества не ожидается. Ранжирование параметров по результатам оценки рисков для качества можно использовать при общении с регуляторами относительно подхода к управлению жизненным циклом в целях обеспечения непрерывного совершенствования на протяжении жизненного цикла лекарственного средства.

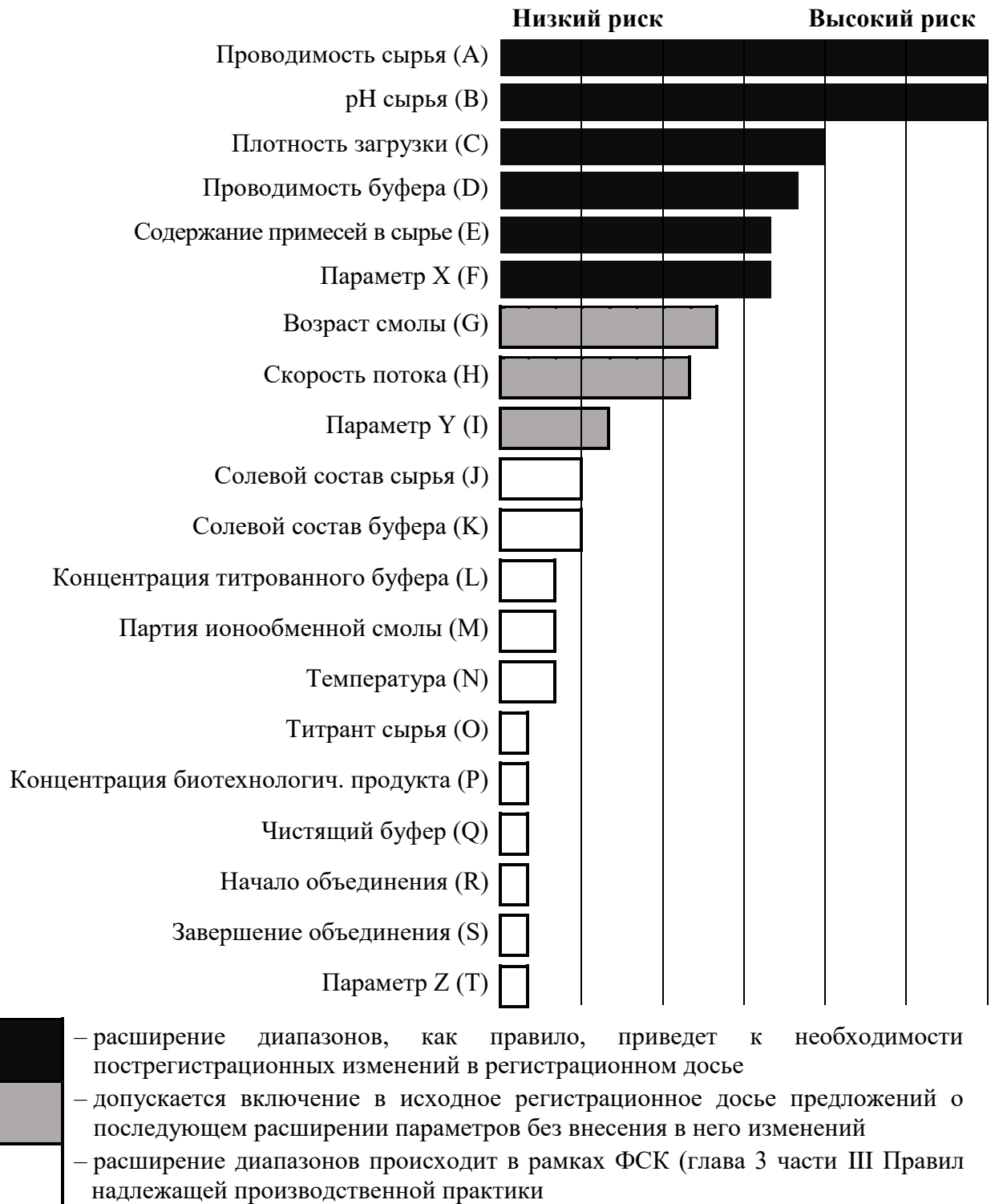
Варианты управления жизненным циклом

По мере улучшения понимания процесса на протяжении жизненного цикла активной фармацевтической субстанции следует заново оценивать риск. Рекомендации об изменении управления жизненным циклом содержатся в фармацевтической системе качества, описанной в главе 3 части III Правил надлежащей производственной практики.

Работа в пределах проектного поля не рассматривается в качестве изменения. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения, поэтому любое расширение диапазонов для

параметров с высоким риском (т.е. параметров А – F) вне проектного поля, как правило, приводит к началу регуляторного процесса пострегистрационного изменения.

Заявитель вправе включить в первоначальное досье предложение по управлению определенными будущими изменениями параметров G, H и I на протяжении жизненного цикла лекарственного средства. Расширение диапазонов для параметров с низким риском (J – T) решается преимущественно через ФСК и не требует регуляторного одобрения, однако должны приниматься во внимание положения приложения № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Если после подачи документов выявляется изменение в ранжировании рисков, в результате чего подобное расширение диапазонов параметра начинает представлять повышенный риск, такое изменение следует надлежащим образом отразить в досье и представить в регуляторный орган в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.



**Рисунок 4. Ранжирование рисков
для параметров процесса ионной хроматографии.**

Пример 3: представление проектного поля для единичной операции над биотехнологической активной фармацевтической субстанцией

Данный пример основан на проектном поле для единичной операции очистки активной фармацевтической субстанции (цикл Q-анионообменной колонки для моноклонального антитела в проточном режиме), основывающемся на общем участке допустимых рабочих диапазонов нескольких критических показателей качества. На рисунке приводится возможное описание проектного поля, основанного на успешных рабочих диапазонах трех критических показателей качества и использовании ранее полученных знаний (платформенное производство) при разработке проектного поля. Представленные диапазоны показывают участки успешной работы. Работа вне пределов этих диапазонов необязательно означает, что активная фармацевтическая субстанция будет иметь неприемлемое качество, а просто, что эти рабочие условия не были изучены, поэтому качество активной фармацевтической субстанции неизвестно.

Диапазоны очистки от вирусов и белков клетки-хозяина были получены по результатам экспериментирования с несколькими переменными. Успешный рабочий диапазон был получен на основании ранее полученных данных (платформенное производство), которые, в свою очередь, были получены по результатам проведенных исследований с несколькими переменными со схожими препаратами. Успешный рабочий диапазон для белков клетки-хозяина лежит в пределах успешных диапазонов очистки от вирусов и ДНК. В данном примере нижеследующие диаграммы показывают, как проектное поле белков клетки-хозяина ограничивает проектное поле единичной операции по сравнению с вирусной безопасностью и ДНК. Учет

дополнительных входящих переменных, параметров процесса или критических показателей качества может еще больше сузить проектное поле.

Проектное поле действует лишь в оговоренных условиях, включая: должным образом заданные критерии качества входных материалов;

должным образом выбранные критические показатели качества и параметры процесса.

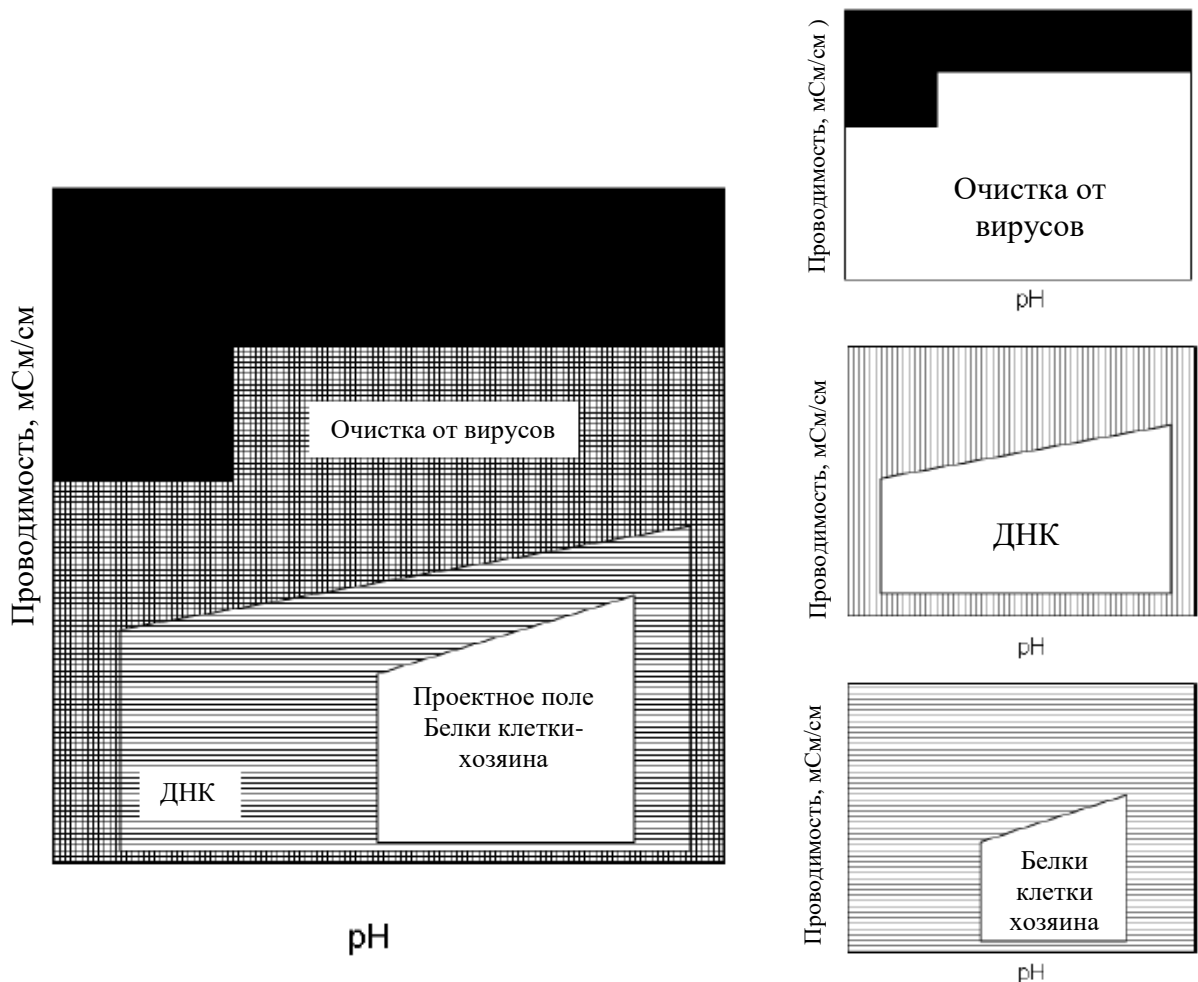


Рисунок 5. Совмещение проектных полей единичных операций для получения общего проектного поля.

Пример 4: Выбор соответствующего исходного материала

Данный пример иллюстрирует необходимость учета всех общих принципов, описанных в пунктах 44-46 настоящего Руководства, при выборе соответствующего исходного материала, нежели применение каждого общего принципа в отдельности. Пример является вымышленным, основывается на линейном синтезе относительно простой молекулы, приведенным на рисунке 1, и не зависит от числа стадий синтеза.

Желаемая стереохимическая конфигурация активной фармацевтической субстанции является результатом синтеза соединения В на стадии 1 из находящегося в обращении на рынке химических веществ ахирального предшественника А и стереоселективного реагента. На стадии 1 также формируется небольшое количество противоположного энантиомера соединения В. Единожды образовавшись, обе стереохимические конфигурации сохраняются на последующих стадиях синтеза, поэтому активная фармацевтическая субстанция также содержит небольшое количество своего нежелательного энантиомера в качестве контролируемой примеси. В соответствии с принципом включения стадий производства, влияющих на профиль примесей активной фармацевтической субстанции, как правило, в процесс производства, описанный в разделе 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье, можно заключить, что стадию 1 необходимо описать в разделе 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье, а А следует считать исходным материалом.

Вместе с тем в отношении этого процесса производства также известно, что все существенные примеси активной фармацевтической субстанции (помимо противоположного энантиомера) возникают на

стадиях 4, 5 и 6. Стадии 2 и 3 не оказывают влияния на профиль примесей активной фармацевтической субстанции, а единственный вклад стадии 1 – энантиомерная примесь. Более того, также известно, что стереоцентр, впервые образующийся на стадии 1, стабилен в производственных условиях на всех последующих стадиях (то есть рацемизации не происходит или она маловероятна) и что имеется подходящая аналитическая методика для измерения количества противоположного энантиомера соединения D. В связи с этим, если соединение D соответствует большинству других общих принципов, описанных в пунктах 44-46 настоящего Руководства, в соответствии с принципом, что ранние стадии процесса производства, как правило, меньше влияют на качество активной фармацевтической субстанции, по сравнению с более поздними стадиями, в качестве исходного материала вместо A было бы обоснованно выбрать D. В данном примере единственное влияние стадии 1 – количество энантиомерной примеси в активной фармацевтической субстанции, которую можно альтернативным образом контролировать посредством установления соответствующего предела на количество противоположной энантиомерной примеси в соединении D. Сведения о стадиях 1 – 3 необходимо представить регуляторным органам в целях обоснования такого предложения в соответствии с региональными ожиданиями.

Аналогичный аргумент можно привести, если стереоцентр активной фармацевтической субстанции изначально имеется в химической структуре предшественника A, который закупается в качестве исходного сырья, вместо формирования его на стадии 1 химического синтеза.

Пример 5: резюме элементов контрольных элементов при выборе критических показателей качества

Данный пример иллюстрирует, как определенную часть стратегии контроля активной фармацевтической субстанции можно резюмировать в табличном виде. Таблицы показывают, как заявитель может представить сведения о различных элементах стратегии контроля активной фармацевтической субстанции и вести эксперта по разделам общего технического документа, в которых описываются и обосновываются подробные элементы стратегии контроля. Подобные табличные резюме стратегии контроля не должны содержать оснований или обоснования контроля, но должны просто отражать местоположение сведений в регистрационном досье.

Существует множество путей представления этих сведений, два из них показаны ниже. Одна таблица более детализирована, чем другая, что отражает диапазон возможностей представления этих сведений. Объем сведений, включаемых в табличное резюме стратегии контроля, находится в компетенции заявителя и не связан с видом активной фармацевтической субстанции. Критические показатели качества и контрольные элементы, отраженные в таблице, являются исключительно примерами и не предназначены для всестороннего описания всех элементов стратегии контроля активной фармацевтической субстанции. Таблицы не следует рассматривать в качестве шаблонов. Раздел 3.2.S.4.5 регистрационного досье, содержащий обоснование спецификации активной фармацевтической субстанции, является надлежащим местом для обобщения общей стратегии контроля активной фармацевтической субстанции.

5а. Пример возможного резюме стратегии контроля
для биотехнологических активных фармацевтических субстанций

Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции	Стратегия контроля критических показателей качества активной фармацевтической субстанции	Раздел регистрационного досье с подробными сведениями
Контаминанты в материалах, полученных из биологических источников (вирусная безопасность)	Резюме сведений о вирусной безопасности материалов, получаемых из биологических источников	3.2.S.2.3
	Подробные сведения, включая материалы биологического происхождения, испытания на соответствующих стадиях производства и исследования по очистке от вирусов	3.2.A.2
Остаточные белки клетки-хозяина	Проектное поле для отдельной единичной операции (например, см. пример 3)	3.2.S.2.2
	Целевой диапазон для стабильного удаления, подтвержденный валидацией	3.2.S.2.5
	Аналитические методики и их валидация	3.2.S.4.2 3.2.5.4.3
Специфические гликоформы	Контроль, встроенный в план процесса производства, включая резюме стадий контроля процесса (например, условия культивирования клеток, последующая очистка, условия перерывов и т.д.)	3.2.S.2.2

Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции	Стратегия контроля критических показателей качества активной фармацевтической субстанции	Раздел регистрационного досье с подробными сведениями
	Установление характеристик в целях обоснования отнесения к критическим показателям качества (перекрестные ссылки на доклинические (клинические) разделы, если применимо)	3.2.S.3.1
	Контроль критических стадий, программа испытаний и спецификации	3.2.S.2.4 и (или)3.2.S.4.1
	Обоснование спецификации	3.2.S.4.5
	Стабильность	3.2.S.7

56. Пример возможного резюме стратегии контроля
для лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза

Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции))	Внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (исходного сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов)	Влияние плана процесса производства	Подвергается ли критический показатель качества испытанию в активной фармацевтической субстанции/включен ли он в спецификацию активной фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
Органическая чистота				
Примесь X не более чем 0,15 %	проектное поле отдельной операции нагревания с обратным холодильником, состоящее из комбинации процентного содержания воды в промежуточном продукте E и времени нагревания с обратным холодильником на этапе 5, в результате которого образуется промежуточный продукт F с содержанием гидролизной примеси $\leq 0,30$ % (раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье)			да/да
Примесь Y не более чем 0,20 %	технологические параметры на стадии 4			да/да

Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции))	Внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (исходного сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов)	Влияние плана процесса производства	Подвергается ли критический показатель качества испытанию в активной фармацевтической субстанции/включен ли он в спецификацию активной фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
	(раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье) р(Н2) >2 бар и Т<50°С Внутрипроизводственное испытание на стадии 4 (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье). Примесь Y ≤ 0,50 %			
Любая единичная неидентифицированная примесь не более чем 0,10 %		Спецификация на исходный материал D (раздел 3.2.S.2.3 регистрационного досье)		да/да
Сумма примесей не более чем 0,50 %				да/да

Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции))	Внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (исходного сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов)	Влияние плана процесса производства	Подвергается ли критический показатель качества испытанию в активной фармацевтической субстанции/включен ли он в спецификацию активной фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
Энантиомерная чистота S-энантиомер не более чем 0,50%		Спецификация на исходный материал D (раздел 3.2.S.2.3) S-энантиомер $\leq 0,50\%$	Показано, что стереоцентр не подвергается рацемизации (раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье)	нет/нет
Остаточные растворители				
Этанол не более чем 5000 ppm	Внутрипроизводственное испытание в ходе сушки после завершающей стадии очистки (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье) Потеря в массе при высушивании $<0,40\%$		Внутрипроизводственные результаты, коррелирующие с результатами испытаний активной фармацевтической субстанции	нет/да

Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции))	Внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (исходного сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов)	Влияние плана процесса производства	Подвергается ли критический показатель качества испытанию в активной фармацевтической субстанции/включен ли он в спецификацию активной фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
			(раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье)	
Толуол не более чем 890 ppm	Внутрипроизводственное испытание стадии 4 (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье) ≤ 2000 ppm с помощью газовой хроматографии		Показано, что стадии процесса после стадии 4 приводят к удалению толуола, содержание которого становится существенно меньше значения (менее 10 %), указанного в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях	нет/нет*

Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции))	Внутрипроизводственный контроль (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (исходного сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов)	Влияние плана процесса производства	Подвергается ли критический показатель качества испытанию в активной фармацевтической субстанции/включен ли он в спецификацию активной фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
			(раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье)	

* этот подход может быть приемлем как часть стратегии контроля, если он обоснован представлением соответствующих данных о процессе, которые подтверждают правильность плана и контроля процесса. В целях проверки удаления растворителя процесс производства следует периодически подвергать оценке в рамках системы качества компании.

Примечания к таблице 5б

Представленная выше таблица основана на пути синтеза, представленном в примере 1. Контроль энантиомерной примеси основанный на схеме решений 5 приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, позволяющий установить контроль хирального качества путем введения пределов для соответствующих исходных материалов или промежуточных продуктов, если они обоснованы исследованиями по разработке. Чтобы этот подход был приемлемым, в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье следует представить данные, подтверждающие стабильность стереоцентра в предлагаемых условиях производства.

В таблице обобщена только часть стратегии контроля, которая представляется в момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата на регистрацию, и не содержит всех критических показателей качества активной фармацевтической субстанции. Пример стратегии контроля содержит контроль некоторых критических показателей качества на стадиях процесса до активной фармацевтической субстанции. Элементы предлагаемой стратегии контроля, описанные в регистрационном досье, обосновываются заявителем и являются объектом экспертизы и одобрения уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена.
