

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

**РУКОВОДСТВО
по производству готовых лекарственных форм**

I. Общие положения

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

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

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

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

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

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

6. Настоящее Руководство не вводит новые требования к зарегистрированным лекарственным препаратам. После регистрации держатель регистрационного удостоверения, в соответствии с пунктом 147 Правил, в отношении методов производства и контроля качества обязан учитывать современные научные данные, достижения в области технического прогресса и своевременно вносить изменения, которые могут потребоваться для обеспечения соответствия процесса производства и контроля качества лекарственных препаратов этим данным и достижениям.

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

8. Согласно требованиям приложения № 1 к Правилам в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть

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

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

10. В настоящем Руководстве также рассматриваются вопросы, связанные с аутсорсингом и новыми производственными практиками, такими как сложные производственные цепочки, а также вопросы, касающиеся длительных перерывов между технологическими стадиями и условий транспортировки. Подробная информация о требованиях к процессам стерилизации приведена в руководстве по асептическим процессам в производстве, утверждаемом Комиссией.

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

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

13. В соответствующих случаях принципы настоящего Руководства могут применяться к радиофармацевтическим препаратам

и исследуемым лекарственным препаратам химического происхождения.

II. Определения

14. Для целей настоящего Руководства в дополнение к понятиям, установленным Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса лекарственных препаратов для медицинского применения», используются понятия, которые означают следующее:

«длительное длительность хранения (перерыва) между операциями» (hold time) – установленный период времени, в течение которого материалы (исходное сырье, промежуточные продукты и нерасфасованная продукция перед ее заключительной упаковкой) могут храниться при заданных условиях хранения в ожидании очередной технологической стадии, при этом качество указанных материалов остается в пределах спецификации;

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

III. Производство

15. В описании производственного процесса должны быть отражены данные о критических стадиях и промежуточной продукции и прослеживаться связь между фармацевтической разработкой, предложенной стратегией контроля и валидацией процесса. Разделы

настоящего Руководства соответствуют структуре раздела 3.2.Р.3. модуля 3 регистрационного досье:

3.2.Р.3.1. Производители

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

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

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

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

16. В регистрационном досье регистрируемого лекарственного препарата должны быть описаны только детали производства заявленного на регистрацию препарата. Не следует приводить общую информацию, относящуюся к Правилам надлежащей производственной практики.

1. Производители

17. По каждой стадии производственного процесса (включая упаковывание) необходимо представить сведения о всех участвующих производственных площадках (в том числе тех, которые принадлежат этому же производителю), и контрольно-аналитических (или лабораториях по контролю качества) включая испытательные лаборатории. Необходимо указать:

наименование и адрес юридического лица;

наименование (наименования) и фактический адрес (адреса) производственной (производственных) площадки (площадок);

сферу ответственности каждого производителя, включая контрактные производства;

производителя, отвечающего за выпуск продукции на рынок;

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

2. Состав на серию (производственная рецептура)

18. Необходимо указать планируемый размер серии соответствующего размера. При наличии нескольких серий разного размера указывается по меньшей мере состав наибольшей и наименьшей серии планируемого размера (объема). Если планируется производство серий разного размера, указываются по меньшей мере составы наибольших и наименьших серий.

19. Использование нескольких размеров серий необходимо в достаточной степени обосновать с точки зрения отсутствия нежелательного влияния на критические показатели качества готового препарата в соответствии с Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса лекарственных препаратов для медицинского применения».

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

21. Размер серии продукции, подлежащей выпуску на рынок, должен соизмеряться с производственными мощностями оборудования. Оборудование должно быть достаточно для производства необходимого

количества продукции в соответствии с технологическими возможностями. Например, размер промышленной серии твердых дозированных лекарственных форм должен составлять не менее 100 000 единиц, если не представлено обоснование иного (например, при производстве орфанных лекарственных препаратов).

22. При наличии подсерий, сформированных и объединенных для последующей обработки, необходимо подтвердить соблюдение требования однородности серии, необходимо указать их состав и номер каждой серии соответствующего размера число подсерий на серию планируемого размера (объема). Кроме того, если серия была разделена в конце производственного процесса с целью учета производственной мощности оборудования, это должно быть четко указано (например, для твердых лекарственных форм, произведенных из подсерий в связи с возможностями технологического оборудования). Число подсерий каждой серии соответствующего размера должно быть обосновано.

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

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

25. Следует также указать ингредиенты, которые используются по мере необходимости, например, кислоты и щелочи для корректировки величины рН. Избыток закладываемых ингредиентов необходимо четко указать в количественном выражении и обосновать в разделе 3.2.P.2. модуля 3 регистрационного досье. При наличии соответствующего обоснования могут указываться верхний и нижний допустимый предел (критерий приемлемости) фактического количества того или иного ингредиента (как активных фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ). Если используемое количество активной фармацевтической субстанции рассчитывается из действительного количественного содержания данной активной фармацевтической субстанции в партии («факторизация»), то такие данные должны быть указаны и обоснованы. Если для того, чтобы общая масса серии была равна массе, предусмотренной в составе серии, используется другой ингредиент, то это также должно быть указано.

3. Описание процесса производства и контроль качества лекарственного препарата

Общие аспекты

26. Необходимо дать полное текстовое описание производственного процесса и приложить к нему схему, на которой будет приведена каждая стадия процесса с соответствующим внутрипроизводственным контролем (при необходимости), а также указана (обозначена) каждая стадия, на которой материалы вводятся в производство. Если предлагается проектное поле, об этом необходимо однозначно указать.

27. Описание производственного процесса должно быть надлежащим образом обосновано в разделе 3.2.P.2 ОТД данными по

разработке, в частности, в отношении всех рабочих условий и диапазонов процесса. Описание процесса производства с широкими диапазонами (шире, чем обычно принимается в качестве нормальных рабочих диапазонов) или заданными только верхним либо нижним пределом, как правило, требует более подробного обсуждения и (или) научного обоснования в разделе по разработке процесса производства. Валидация полномасштабного процесса производства определенных видов препаратов на момент подачи заявления не требуется. Если результаты такого полномасштабного исследования отсутствуют в момент подачи досье, в описании процесса необходимо изложить значения параметров процесса, установленные во время разработки процесса производства. В случае возникновения необходимости внесения каких-либо изменений в утвержденные параметры процесса по результатам валидационных исследований полномасштабного производства, эти изменения необходимо подавать по процедуре пострегистрационного изменения в соответствии с Приложением № 19 к Правилам.

28. Необходимо определить стадии и точки, на которых осуществляется производственный контроль, проводятся промежуточные испытания или контроль готовой продукции.

29. В разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата необходимо рассмотреть, в какой степени обеспечение качества готового препарата заложено в сам процесс производства. Необходимо отразить значимость описания процесса и контролей процесса как части общей стратегии контроля, основываясь на исследованиях по разработке, и оценить ее. Действительно, процесс производства каждого готового препарата должен иметь связанную с ним стратегию контроля, соответствующую его целевому назначению.

При этом, в случае выпускающих испытаний в реальном времени использовании проектного поля, осуществлении непрерывного производства или стандартного производства будут предложены разные стратегии контроля

30. Пояснить в разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в какой степени обеспечение качества основано на самом производственном процессе. Следует оценить значимость описания и контроля процесса в рамках общей стратегии контроля. Предполагается, что при испытании готовой продукции в режиме реального времени, при определении проектного поля или при использовании стандартного производственного процесса могут использоваться разные стратегии контроля. Возможные элементы стратегии контроля описаны в руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств, утверждаемом Комиссией и принципах управления рисками для качества, приведенными в Правилах надлежащей производственной практики.

Ожидаемая степень детализации
при описании производственного процесса

31. Несмотря на то, что ожидается, что описание процесса будет соотноситься со стратегией контроля, процесс производства необходимо описать достаточно детально, поскольку постоянство качества препарата невозможно обеспечить только с помощью испытаний конечного продукта.

32. Несмотря на то, что описание производственного процесса входит в стратегию контроля, оно должно быть выполнено в виде подробного описания, поскольку использование в стратегии контроля

только испытания готовой продукции не может гарантировать устойчивое качество этой продукции.

33. Необходимо, чтобы описание процесса было всесторонним, включая последовательное перечисление стадий процесса, с указанием размера (размеров) серии, принципа работы и вида (видов) оборудования для каждой единичной операции (простого упоминания «соответствующее оборудование» недостаточно; и наоборот, такие сведения, как серийный номер и модель, не требуются). В соответствующих случаях необходимо указать рабочие возможности оборудования. Чтобы обеспечить полное понимание процесса и позволить провести оценку валидности процесса, стадии процесса должны быть достаточно детализированными с точки зрения соответствующих технологических параметров вместе с их целевыми значениями или диапазонами (не приемлемо простое указание «типичные» заданные значения). При присвоении технологическим параметрам критичности, их описание не допустимо ограничивать только критическим технологическим процессом, необходимо также указать параметры, важные для постоянства процесса производства. Необходимо достаточно детально описать не критичные технологические параметры, а также параметры, влияние которых на показатель качества исключить невозможно и которые рассматриваются как важные для осуществления и (или) стабильной работы некоторой отдельной технологической стадии и впоследствии ее выхода. Хорошо описанный процесс производства обязателен для понимания, что критично, а что является вспомогательным. Все сведения, расцениваемые как чисто вспомогательные, необходимо обосновать и четко выделить.

34. Важными критериями описания производственных процессов являются полнота, указание необходимых деталей и последовательная характеристика стадий процесса, включая размер серии (серий) и тип (типы) (размер (размеры)) оборудования (если необходимо). Описание процесса непрерывного производства должно быть представлено аналогичным образом. Особое внимание следует уделить частоте проведения внутрипроизводственного контроля, а также следует четко обозначить сроки проведения выпускающих испытаний готовой продукции.

35. Независимо от подхода к разработке, т.е. если препарат разработан с помощью минимального (традиционного) или углубленного подхода, к степени детализации при описании процесса производства предъявляются одинаковые требования.

36. В случае непрерывного производства описание процесса производства необходимо представить в такой же форме.

37. Пример разновидности сведений, подлежащих включению в описание производства, представлен в приложении к настоящему Руководству.

Технологические модификации вносимые в производственный процесс

38. Как правило, ожидается, что независимо от числа предложенных площадок производства готовых препаратов для производства отдельного лекарственного препарата необходимо использовать один и тот же производственный процесс. Вместе с тем, если предусматривается несколько производителей или производственных площадок готового препарата, могут потребоваться некоторые технические модификации. Технические модификации в

пределах производителя производственной площадки одинаково приемлемы при условии их обоснованности. В зависимости от доступности оборудования на одинаковой стадии процесса производства могут использоваться разные виды оборудования.

39. Если предлагаются технические модификации процесса производства, их необходимо полностью обосновать и подкрепить данными, подтверждающими, что все предлагаемые стадии будут на постоянной основе давать промежуточный продукт и готовый препарат, соответствующий внутрипроизводственным контролям и спецификациям препарата. Независимо от любых различий в процессе производства, готовый препарат должен соответствовать одним и тем же спецификациям на выпуск и срок годности.

40. Обоснованные технические модификации различных стадий процесса производства одного или более производителей и соответствующие им внутрипроизводственные контроли необходимо также отразить с помощью отдельных схем. При представлении отдельных схем в регистрационном досье лекарственного препарата заявитель обязан перечислить разные производственные стадии и сравнить технологические модификации друг с другом. Заявитель обязан обосновать, основываясь на использовании разных видов оборудования, что технологическая модификация не оказывает никакого существенного влияния на качество готовой формы, что необходимо подкрепить данными. Если значимо, необходимо также описать внутрипроизводственные контроли и соответствующие критерии приемлемости. Если предлагаются какие-либо технические модификации на разных производственных площадках, сведения всегда представляются в одном и том же разделе модуля 3, но при

необходимости с дифференциацией по каждой производственной площадке.

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

42. Следующие примеры иллюстрируют возможное использование технических модификаций разных технологических стадий производства.

Твердые лекарственные формы для приема внутрь

43. Различное оборудование может использоваться для:

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

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

сухой грануляции (вальцевания или брикетирования);

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

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

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

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

Жидкие лекарственные формы

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

Контроль критических стадий и промежуточной продукции

45. В данном разделе необходимо перечислить все критичные стадии и промежуточные продукты, рассматриваемые в качестве таковых во время производства готового препарата, включая все внутрипроизводственные контроли, используемые аналитические методики и критерии приемлемости. В случае сложных стратегий контроля (например, использования моделей производственного контроля, непрерывного производства), внимание следует уделить внутрипроизводственным контролям, при этом необходимо четко указать порядок принятия решений о выпускающих испытаниях и выпуске препарата. Необходимо представить сведения о порядке выявления и работы с непредвиденными отклонениями от одобренного процесса производства для обеспечения сохранности целевого качества

препарата. Тот факт, что технологический параметр производственной стадии контролируется и верифицируется как находящийся в пределах диапазона, который не влияет на критичный показатель качества, не делает его некритичным по умолчанию. Несмотря на снижение риска, с целью обеспечения достаточного регуляторного надзора в описание необходимо включить мониторинг с установленными критериями приемлемости. Необходимо представить обоснование отнесения стадий к критичным и некритичным, включая ссылку на экспериментальные данные в разделе по фармацевтической разработке (например, таблицу оценки рисков), если применимо.

Хранение нерасфасованного продукта (bulk)

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

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

48. Процесс производства, как правило, предусматривают серию единичных операций, на которых промежуточный продукт обрабатывается до нерасфасованного продукта.

49. Таким образом, каждый выделенный материал может считаться промежуточным или нерасфасованным продуктом (bulk). В некоторых случаях промежуточный продукт допускается хранить и, при необходимости, транспортировать в соответствующем контейнере перед его дальнейшей обработкой. Он также может подвергаться

подтверждающим испытаниям перед продолжением обработки для подтверждения того, что показатели качества не изменились, поэтому необходимо представить все дополнительные данные об испытаниях. Валидация времени перерыва для хранения промежуточного продукта выполняется в рамках соблюдения Правил надлежащей производственной практики и, как правило, не требует представления в рутинном порядке в заявлении о регистрации. Вместе с тем некоторые специфические виды препаратов (например, стерильные препараты, биологические препараты) могут потребовать представления данных, значимых для вида препарата, который следует принимать во внимание в зависимости от характеристик такого конкретного препарата.

50. Хранение промежуточного или нерасфасованного продукта (bulk) – это любая стадия производственного процесса любой фармацевтической продукции, на которой промежуточная или нерасфасованная продукция хранится в соответствующей зоне хранения перед дальнейшей обработкой, например, нерасфасованный раствор перед розливом, грануляты, таблетки без оболочки и т. д.

51. Необходимо указать, требуется ли хранение перед заключительной упаковкой, и если да, то при какой температуре, влажности и других окружающих условиях. Подробность сведений, представляемых в документации, зависит от природы нерасфасованного препарата.

52. В релевантных случаях в соответствующей части регистрационного досье лекарственного препарата необходимо указать, соответствующим образом обосновать и подкрепить данными максимальное время хранения для нерасфасованного препарата или, в качестве альтернативы, максимальное время производства серии от начала производства препарата до завершения упаковки в

заключительный первичный контейнер для вывода на рынок (например, испытывая максимальное время перерыва в исследованиях по валидации процесса или представляя результаты специальных исследований стабильности при хранении нерасфасованного продукта).

53. Необходимо представить причины любого удлинения времени хранения (обработки), которые должны соответствовать Правилам надлежащей производственной практики. Необходимо минимизировать предельную продолжительность обработки с обоснованием пределов, которые должны быть достаточны для обеспечения качества препарата. По общему правилу, под продленным хранением понимается более 30 дней для твердых лекарственных форм для приема внутрь и более 24 часов для стерильных препаратов. Если значимо, для обоснования времени перерыва необходимо представить данные стабильности по меньшей мере двух опытно-промышленных серий. Исследования стабильности необходимо проводить при релевантной температуре и влажности в отношении ожидаемых условий хранения нерасфасованной продукции (если релевантная температура и влажность во время хранения не соответствуют условию требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций утверждаемых Комиссией, необходимо использовать другие условия).

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

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

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

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

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

Валидация производственного процесса и (или) его оценка

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

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Руководству
по производству готовых
лекарственных форм

ПРИМЕР
описания производственного процесса

Приведенный пример описания процесса производства направлен на разъяснение регуляторных ожиданий в отношении степени детализации. Он приводится в качестве иллюстрации того, что можно представить в досье в зависимости от выбранного подхода к разработке. Перечисленные технологические параметры служат для руководства и не являются обязательными. К описанию процесса необходимо всегда подходить в индивидуальном порядке и представлять его в соответствии с конкретным разработанным и валидированным процессом производства.

Для объяснения описания, представленного в разделе 3.P.3.3 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, некоторые элементы из разработки процесса производства воспроизводятся ниже:

К представленной степени детализации с точки зрения стадий и параметров процесса производства, перечисленных в разделе 3.2.P.3.3 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, применяются одинаковые базовые требования, независимо от подхода к фармацевтической разработке (минимального или углубленного). Вместе с тем в зависимости от глубины понимания процесса, полученной во время разработки, а также стратегии контроля, способ представления сведений может несколько отличаться, а процесс производства будет отражать всю обоснованную и аргументированную

гибкость, если использовался углубленный подход к разработке (например, широкие диапазоны, установленные на многовариантной основе).

Описан принцип процесса производства.

Описан вид оборудования.

Описаны технологические параметры (вместе с целевыми значениями или диапазонами), обеспечивающие исчерпывающее описание единичной операции; в случае досье, позволяющих присвоить критичность технологическим параметрам, необходимо описать как критичные, так и некритичные параметры.

Сокращен перечень технологических параметров, остающихся в описании по сравнению с «перечнем ранней разработки», поскольку учтено нижеследующее:

природа действующего вещества (например, действующее вещество химически стабильно и тем самым нет необходимости описывать окружающую температуру и температуру препарата);

степень сложности лекарственной формы (например, доля действующего вещества в таблетке высока и тем самым отсутствует необходимость подробно описывать стадию предварительного смешивания);

степень сложности процесса (например, просеивание сырья перед обработкой является факультативной стадией, поэтому нет необходимости описывать размер сита для просеивания; приготовление связующего раствора является простой операцией, контроль которой осуществляется простым визуальным осмотром готового раствора, поэтому нет необходимости описывать параметры смешивания; добавление гранулирующего раствора находит должное отражение в

выходной «скорости потока», поэтому нет необходимости указывать давление жидкости и скорость работы насоса).

Описание производственного процесса

1. Детализация процесса в виде списка (перечисления)

Готовый препарат: 200 мг таблетки

Технологическая стадия: грануляция

Принцип работы: влажная грануляция с большим сдвиговым усилием

Вид оборудования: вертикальный формовочный гранулятор

Перечень технологических параметров, потенциально вчитывавшихся во время разработки («перечень ранней разработки»):

размер ячеек сита;

время размешивания для приготовления гранулирующего раствора;

скорость размешивания для приготовления гранулирующего раствора;

объем наполнения;

время приготовления предварительной смеси;

скорость перемешивания предварительной смеси;

скорость измельчения предварительной смеси;

давление гранулирующего раствора;

скорость нагнетания гранулирующего раствора;

скорость потока гранулирующего раствора;

количество гранулирующего раствора;

скорость вращения мешалки в разные фазы грануляции;

скорость вращения измельчителя в разные фазы грануляции;

время формирования влажной массы;
температура продукции;
размер отверстий в сетке для протирания влажной массы.

Данный перечень ранней разработки не требуется представлять в досье, если только для процесса не заявлена формализованная оценка рисков, вместе с тем он направлен на подчеркивание, что во время разработки учитывается множество других параметров нежели представляемые в следующем сокращенном перечне, который включается в описание процесса.

Перечень параметров, которые во время разработки проявили себя в качестве нуждающихся в контроле или наблюдении во время единичной операции («перечень заключительной разработки»):

объем наполнения;
время приготовления предварительной смеси;
скорость потока гранулирующего раствора;
количество гранулирующего раствора;
скорость вращения мешалки в разные фазы;
скорость вращения измельчителя в разные фазы;
время формирования влажной массы;
размер отверстий в сетке для протирания влажной массы.

2. Описание (общее для минимального (традиционного) и углубленного подходов к разработке) процесса:

1. Взвесить и просеять требуемое количество действующего вещества и внутризеренных вспомогательных веществ.

2. Взвесить требуемое количество связующего вспомогательного вещества и очищенной воды; залить очищенную воду в смеситель и

растворить связующее вспомогательное вещество; перемешивать до образования прозрачного раствора.

3. Загрузить лекарственное вещество, внутризеренное вспомогательное вещество 1, внутризеренное вспомогательное вещество 2 и внутризеренное вспомогательное вещество 3 в барабан смесителя-гранулятора с большим сдвиговым усилием.

4. Перемешивать сухой материал.

5. Увлажнить сухую смесь (из стадии 4) гранулирующим раствором (из стадии 2) путем мелкого распыления через двойную форсунку.

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

7. Протереть влажную массу через измельчающую сетку, находящуюся в линии, и поместить ее в сушилку с псевдосжиженным слоем.

3. Табличная характеристика технологических параметров (при минимальном подходе к фармацевтической разработке)

Технологическая стадия №	Параметр	Целевое значение или диапазон
3. Загрузка	Объем наполнения	30 об. %
4. Предварительное смешивание	Время	2 минут (1–3 минут)
5. Добавление гранулирующего раствора	Скорость потока	9 кг/мин
	Количество гранулирующего раствора [*]	15 % по массовой доле
	Скорость мешалки	90 об./мин
	Скорость	0

Технологическая стадия №	Параметр	Целевое значение или диапазон
	измельчителя	
	Время	3 минут (2–4 минут)
6. Формирование влажной массы	Скорость мешалки	170 об./мин
	Скорость измельчителя	2000 об./мин
	Время	5 минут
7. Протирание влажной массы	Размер отверстий в сетке	1 мм

*Количество используемой воды рассчитывается в качестве доли от общей массы сухих компонентов внутренней фазы (внутризеренных компонентов). Вода удаляется во время обработки.

4. Табличная характеристика технологических параметров (при углубленном подходе к фармацевтической разработке)

Технологическая стадия №	Параметр	Критичность	Целевое значение или диапазон (*)
3. Загрузка	Объем наполнения	Не критично	30–50 об %
4. Предварительное смешивание	Время	Не критично	1–3 минут
5. Добавление гранулирующего раствора	Скорость потока	Не критично	5 – 15 кг/мин
	Количество гранулирующего раствора**	Критично	12 – 18 % по массовой доле
	Скорость мешалки	Не критично	80 – 110 об/мин
	Скорость измельчителя	Данные по критичности отсутствуют	0
	Время	Не критично	2 – 4 минуты

Технологическая стадия №	Параметр	Критичность	Целевое значение или диапазон (*)
6. Формирование влажной массы	Скорость мешалки	Критично	150 – 190 об/мин
	Скорость измельчителя	Критично	1800 – 2500 об/мин
	Время	Критично	3 – 7 минут
7. Протираание влажной массы	Размер отверстий в сетке	Не критично	0,595 – 1,41 мм

* Диапазоны, установленные на основании многовариантной оценки.

** Количество используемой воды рассчитывается в качестве доли от общей массы сухих компонентов внутренней фазы (внутризеренных компонентов). Абсолютный объем используемой воды может варьировать в пределах 12 – 18 % по массовой доле, что подразумевает переменную концентрацию связующего вещества в гранулирующем растворе в пределах этого диапазона. Вода удаляется во время обработки.
