

Руководство по требованиям к документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Цели настоящего руководства

Настоящее руководство следует рассматривать неразрывно с [документ Союза по назначению КИ] и Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено документа Союза по назначению КИ]. В последнем описывается структура химико-фармацевтических данных, подлежащих включению в досье исследуемого лекарственного средства (ДИЛС), однако оно не содержит рекомендаций относительно требуемых подробных сведений.

Поскольку клинические исследования зачастую планируются в качестве многоцентровых, потенциально вовлекающих несколько государств-членов, настоящее руководство предназначено для описания гармонизированных требований к документации, подаваемой во всем Евразийском экономическом союзе (далее — Союз).

Необходимо четко различать досье клинического исследования и досье для регистрации лекарственных средств. Тогда как последние должны гарантировать надлежащий (передовой) уровень качества препарата при широком применении у пациентов, сведения, представляемые в отношении исследуемых лекарственных средств (ИЛС), должны быть сосредоточены на вопросах риска и учитывать свойства препарата, этап разработки/клиническую фазу, популяцию пациентов, характер и тяжесть заболевания, а также вид и продолжительность самого клинического исследования. Вследствие этого невозможно установить подробные требования ко всем видам препаратов. Тем не менее, в настоящем руководстве представлены рекомендации относительно стандартных сведений, которые необходимо представить в разделе по качеству ДИЛС.

1.2 Сфера применения руководства

В настоящем руководстве рассматривается документация по химическому и фармацевтическому качеству ИЛС, содержащих химически определенные активные фармацевтические субстанции (далее - АФС), синтетические пептиды, синтетические олигонуклеотиды, растительное сырье, растительные препараты и химически

определенные радиоактивные/радиоактивно меченые вещества, подлежащие подаче уполномоченному органу для получения разрешения на проведение клинического исследования у человека. Оно включает требования к ИЛС, изучаемым в I, II и III фазах исследований, а также требования к модифицированным и немодифицированным препаратам сравнения и ИЛС, подлежащим изучению в исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Раздел по зарегистрированным немодифицированным препаратам сравнения включает сведения об объеме испытаний, необходимых для подтверждения качества, требуемых [документом Союза по назначению КИ].

При подготовке ДИЛС в части качества для клинических исследований II и III фаз, следует учитывать более широкую и длительную, по сравнению с клиническими исследованиями I фазы, экспозицию препарата у пациентов. Основываясь на разнообразии препаратов, подлежащих использованию в различных фазах клинических исследований, требования, устанавливаемые настоящим руководством, являются примерными и не рассматриваются в качестве исчерпывающих. ИЛС, основанные на инновационных и (или) сложных технологиях, могут потребовать представления более подробных данных. В определенных случаях, например, при использовании в ИЛС АФС, входящей в состав лекарственного препарата, уже зарегистрированного на территории Союза, в ДИЛС необходимо включать не всю описанную далее документацию, достаточно представить упрощенное ДИЛС, описанное в Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено от документа Союза по назначению КИ].

1.3 Общие положения, затрагивающие все ИЛП

ИЛС необходимо производить в соответствии с принципами и правилами надлежащей производственной практики Союза.

1.4 Подача данных

В целях повышения удобства пользования Руководством в дополнение к нумерации, указанной в документе Комиссии «Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований» [если будет отделено от документа Союза по назначению КИ], заголовкам Руководства предшествует арабская цифра. Однако

нумерация в ДИЛС должна соответствовать нумерации, заданной документом Комиссии. Вышеупомянутые предшествующие цифры в документации следует опускать.

1.5 Общие вопросы

В отношении ИЛС, подлежащих использованию в клинических исследованиях, описанных в главах 2–8, допускается ссылаться на Фармакопею Союза или фармакопеи, признанные на территории Союза. Заявитель/спонсор должен продемонстрировать пригодность фармакопейной статьи (монографии) для надлежащего контроля качества АФС (профиля примесей).

В отношении исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, описанных в главе 5, проводимых в поддержку регистрации на территории Союза, заявителю/спонсору рекомендуется ссылаться на Фармакопею Союза или другие фармакопеи в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, чтобы ускорить предстоящую регистрацию в Союзе.

В отношении примесей в ИЛС требуется обоснование, что препарат безопасен для целевого назначения, с учетом ожидаемой экспозиции у добровольцев и пациентов соответственно.

При подготовке документации, необходимо помнить о различиях между «аналитической методикой» и «аналитическим методом». Определение термина «аналитическая методика» дано в Руководстве по валидации аналитических методик — это способ проведения анализа. Под термином «аналитический метод» понимаются принципы использованного метода.

2. СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

Допускается ссылаться на мастер-файл АФС или сертификат соответствия Европейского директората по качеству лекарственных средств. Необходимо следовать процедуре, описанной в Приложении № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в Союзе (Процедура мастер-файла активной фармацевтической субстанции) и Руководство по резюме требований, предъявляемых к АФС в части досье по качеству.

В отношении ссылок на фармакопейные статьи см. раздел 1.5 «Общие вопросы».

2.2.1.S.1 Общие сведения

2.2.1.S.1.1 Номенклатура

Необходимо представить сведения о номенклатуре АФС (например, рекомендуемое МНН, фармакопейное название, химическое название (ИЮПАК, CAS-RN), лабораторный код, прочие названия или шифры при наличии). В отношении радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе исследований у человека в целях разработки нерадиоактивного лекарственного препарата, необходимо дополнительно указать радионуклид или радиоактивно меченое вещество.

В отношении радионуклидов необходимо указать тип изотопа (по номенклатуре ИЮПАК).

В отношении радионуклидных генераторов, как материнские, так и дочерние радионуклиды рассматриваются в качестве АФС. В отношении наборов, меченых радиоактивно, необходимо указать часть препарата, которая будет нести или связывать радионуклид, а также радиоактивно меченый препарат. В отношении органических химических прекурсоров необходимо представить те же сведения, что и для АФС.

В отношении лекарственного растительного сырья необходимо представить биномиальное научное название растения (род, вид, разновидность и автор) и хемотип, а также части растения, определение растительного сырья, прочие названия (синонимы, упоминаемые в других фармакопеях) и лабораторный код.

Кроме того, для растительных препаратов необходимо указывать соотношение растительного сырья и экстрагента (ов) в препарате.

2.2.1.S.1.2 Структура

Необходимо представить имеющиеся на соответствующем этапе клинической разработки данные, включающие установленную структурную формулу, молекулярную массу, хиральность/ стереохимию.

В отношении радионуклидов или радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе исследований у человека для разработки нерадиоактивного лекарственного препарата, необходимо представить структурную формулу до и, если она известна, после введения радиоактивной метки. В отношении наборов для радиофармацевтических препаратов необходимо представить структурную формулу лиганда до и, если она известна, после введения радиоактивной метки.

Кроме того, для лекарственного растительного сырья и растительных препаратов необходимо указать физическое состояние, тип экстракта, если известно — компонент(ы),

значимый(е) для терапевтической активности или использованное(ые) аналитическое(ие) маркерное(ые) вещество(а). Необходимо предоставить информацию о вспомогательных веществах в готовом растительном препарате.

2.2.1.S.1.3 Общие свойства

Необходимо представить перечень физико-химических и иных значимых свойств АФС, в частности физико-химические свойства, которые могут повлиять на фармакологическую или токсикологическую безопасность, такие как растворимость, рКа, полиморфизм, изомерия, log P, проникающая способность и т.д.

Необходимо указать ядерные и радиофизические свойства радионуклидов.

2.2.1.S.2 Производство

2.2.1.S.2.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания.

Необходимо указать производителя радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе исследований у человека в целях разработки нерадиоактивного лекарственного препарата. Необходимо указать производителя радиофармацевтических прекурсоров и нерадиоактивных прекурсоров радиофармацевтических препаратов.

2.2.1.S.2.2 Описание процесса производства и контролей процесса

В отношении химических веществ необходимо представить: краткое резюме процесса синтеза, блок-схему последовательности стадий, включая исходные материалы, промежуточные продукты, растворители, катализаторы и ключевые реагенты каждой стадии. Необходимо обозначить все значимые контроли процесса. Если выявлены критичные стадии синтеза, целесообразно описать их более подробно. Если применимо, необходимо проанализировать стереохимические свойства исходных материалов. Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопеях в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются.

В отношении радионуклидов необходимо описать ядерные реакции, включая потенциальные нежелательные ядерные реакции. Необходимо описать условия облучения. Необходимо указать процессы очистки и сегрегации радиофармацевтического препарата и органических химических прекурсоров.

В отношении лекарственного растительного сырья и растительных препаратов необходимо представить краткое резюме процесса производства и блок-схему последовательности стадий, начиная с выращивания растений или их сбора. Необходимо документировать использованные внутрипроизводственные контроли. Необходимо обозначить основные производственные стадии.

Необходимо указать масштаб производства или диапазон размеров серий, используемых в клиническом исследовании.

2.2.1.S.2.3 Контроль материалов

Необходимо перечислить материалы, использованные в производстве АФС (например, сырье, исходные материалы, растворители, реагенты, катализаторы), а также краткое резюме по качеству и контролю всех показателей, рассматриваемых в качестве ключевых (критических), такие как необходимость контроля в целях ограничения содержания примеси в действующего вещества, например, хиральный контроль, контроль металлических катализаторов или контроль прекурсоров потенциально генотоксичной примеси.

2.2.1.S.2.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов

При наличии в синтезе критичных стадий необходимо кратко обобщить испытания и критерии приемлемости их контроля.

2.2.1.S.2.5 Валидация и (или) оценка процесса

В отношении АФС, подлежащих использованию в клинических исследованиях, не применимо.

2.2.1.S.2.6 Разработка процесса производства

Если процесс производства существенного отличается от такового для производства серий, использованных в доклинических исследованиях, необходимо указать об этом. В этом случае необходимо представить блок-схему процесса производства АФС, использованной в доклинических исследованиях.

2.2.1.S.3 Установление характеристик

2.2.1.S.3.1 Установление структуры и других характеристик

Необходимо, используя подходящую методику, установить структуру химических субстанций; необходимо представить соответствующие данные.

В целях определения структуры радиофармацевтических веществ необходимо использовать аналогичные нерадиоактивные вещества.

Необходимо представить сведения об установлении ботанических, макро- и микроскопических и фитохимических характеристик лекарственного растительного сырья. По возможности, необходимо представить сведения о биологической активности. Необходимо представить сведения об установлении физических и фитохимических характеристик растительных препаратов. По возможности, необходимо представить сведения о биологической активности.

2.2.1.S.3.2 Примеси

Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопеях в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются.

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, необходимо указать примеси, продукты деградации и остаточные растворители, образующиеся в процессе производства или из исходных материалов, релевантных для АФС, используемой в клиническом исследовании.

В отношении радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе исследований у человека в целях разработки нерадиоактивного лекарственного препарата необходимо описать радиохимическую и химическую чистоту с указанием всех сделанных допущений, например, вследствие определения чистоты до разведения с холодным материалом. Необходимо описать радионуклидную, радиохимическую и химическую чистоту радиофармацевтических веществ.

Необходимо представить данные о потенциальной контаминации микроорганизмами, продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, пестицидами, токсическими металлами, радиоактивными контаминантами, фумигантами и т.д. лекарственного растительного сырья и растительных препаратов. Необходимо соблюсти общие требования Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.

2.2.1.S.4 Контроль качества действующего вещества

2.2.1.S.4.1 Спецификация(и)

В отношении серии(й) АФС, используемых в клиническом исследовании, необходимо составить спецификации, используемые испытания, а также их критерии приемлемости. Испытания на подлинность и количественное определение обязательны. Необходимо установить верхние пределы (принимая во внимание вопросы безопасности) содержания

примесей. В ходе последующей разработки они могут потребовать пересмотра и коррекции.

Необходимо специфицировать микробиологическую чистоту АФС, входящих в состав асептически производимых препаратов.

В отношении веществ, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопеех в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, достаточно ссылки на соответствующую статью, если имеется подтверждение, что она пригодна для надлежащего контроля качества АФС из определенного источника. Однако в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости для каждого релевантного остаточного растворителя и катализатора.

Необходимо изучить содержание радионуклидных, радиохимических, а также химических примесей в радиофармацевтических действующих веществах.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Необходимо пересмотреть и, при необходимости, исправить в соответствии с текущим этапом разработки спецификации и критерии приемлемости, установленные для предыдущих исследований I или II фазы.

2.2.1.S.4.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, обращено-фазная ВЭЖХ, потенциометрическое титрование, парофазная ГХ и т.д.), необходимо описать аналитические методы, использованные в отношении АФС. Представлять подробное описание аналитических методик (см. сравнение определений аналитические методы и аналитические методики в главе 1.5 «Общие вопросы») не требуется.

Необходимо описать метод измерения радиоактивности радиофармацевтических веществ.

В отношении веществ, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопеех в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, достаточно ссылки на соответствующую статью.

2.2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

Для клинических исследований I фазы необходимо подтвердить пригодность аналитических методов. Пределы приемлемости (например, пределы приемлемости определения содержания примесей, если применимо) и параметры (специфичность, линейность, аналитическая область, точность, прецизионность, пределы количественного определения и обнаружения соответственно) проведения валидации аналитических методов необходимо представить в табличной форме.

Сведения для клинических исследований II–III фаз

Необходимо подтвердить пригодность использованных аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов проведенной валидации (например, результаты или значения специфичности, линейности, аналитической области, точности, прецизионности, предела количественного определения и обнаружения соответственно). Полный отчет о валидации представлять не требуется.

В отношении веществ, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопеех в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, достаточно ссылки на соответствующую статью.

2.2.1.S.4.4 Анализы серий

Необходимо представить сертификаты анализов или результаты проверки серий, используемой в текущем клиническом исследовании, в доклинических исследованиях и, если применимо, всех серий, использованных в предыдущих клинических исследованиях. Если эти данные в отношении серий, подлежащих использованию в текущем клиническом исследовании, отсутствуют, взамен допускается использовать данные репрезентативных серий.

Необходимо перечислить номер серии, размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты испытаний.

Использованный для производства каждой серии процесс подлежит описанию в соответствии разделом 2.1.S.2.2.

2.2.1.S.4.5 Обоснование спецификации(й)

Основываясь на данных безопасности и токсичности, а также методах, использованных для контроля примесей, в отношении веществ, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 2.1.1.S.4.1, необходимо представить краткое описание спецификаций и критериев приемлемости примесей и иных параметров, которые могут оказаться значимыми для функциональных характеристик лекарственного препарата. Необходимо учесть растворители и катализаторы, использованные при синтезе.

2.2.1.S.5 Стандартные образцы и материалы

В соответствующих случаях необходимо представить параметры, описывающие свойства серии АФС, выбранной в качестве стандартного образца.

В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо представить данные об использованных для калибровки стандартов и нерадиоактивных (холодных) стандартов.

Необходимо представить параметры, описывающие свойства первичных стандартных образцов растительных препаратов. Если лекарственное растительное сырье не описано в статье Фармакопеи Союза или других фармакопеях в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, необходимо представить описанный образец гербария.

2.2.1.S.6 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать материал первичной упаковки действующего вещества.

2.2.1.S.7 Стабильность

В таблицах необходимо обобщить данные о стабильности, имеющиеся на соответствующем этапе разработки. Необходимо указать параметры, являющиеся ключевыми (критичными) для стабильности АФС, т.е. химическую и физическую чувствительность, например, фоточувствительность, гигроскопичность. Необходимо описать потенциальные пути деградации. Альтернативно, в отношении АФС, описанной в фармакопейной статье, достаточно подтверждения, что АФС соответствует спецификациям в момент использования.

При наличии обоснований допускается не представлять результаты стресс-испытаний растительных препаратов.

2.2.1.P Исследуемое лекарственное средство

2.2.1.P.1 Описание и состав исследуемого лекарственного средства

Необходимо указать качественный и количественный состав ИЛС. Необходимо включить краткое описание или таблицу с указанием лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества.

Кроме того, в отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать радиоактивность на единицу лекарственной формы.

2.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

Необходимо представить краткое описание разработки состава препарата, включая обоснование каждой новой лекарственной формы или вспомогательного вещества.

На раннем этапе сведения, подлежащие включению в настоящий раздел, могут отсутствовать или быть в небольшом объеме.

Если применимо, необходимо подтвердить совместимость с растворителями, используемыми для восстановления, разведения и смешивания. В отношении

лекарственных препаратов, приготовляемых *ex tempore*, например, препаратов, подлежащих восстановлению или разведению перед их введением, необходимо резюмировать метод приготовления и сделать ссылку на полное его описание в протоколе клинического исследования.

В отношении наборов радиофармацевтических препаратов необходимо подтвердить пригодность метода, использованного для радиоактивного мечения, для своего целевого назначения (включая результаты физиологического распределения после радиоактивного мечения у крыс/грызунов). Необходимо подтвердить пригодность среды элюирования радионуклидных генераторов. В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо подтвердить, что целевая радиоактивная концентрация не приводит к радиолиту.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Если осуществляются изменения состава или лекарственной формы по сравнению с ИЛС, использованных в более ранних клинических исследованиях, необходимо описать релевантность предыдущего материала по отношению к исследуемому препарату. Необходимо уделить особое внимание изменениям показателей качества, специфичным для лекарственных форм, с потенциальной клинической значимостью, например, скорость растворения *in vitro*.

2.2.1.P.2.3 Разработка процесса производства

Необходимо объяснить изменения текущего процесса производства по сравнению с таковым, использованным в I и II фазы клинических исследований соответственно. Необходимо уделить особое внимание изменениям показателей качества, специфичным для лекарственных форм, с потенциальной клинической значимостью, например, скорость растворения *in vitro*.

2.2.1.P.3 Производство

2.2.1.P.3.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания. Если в производстве ИЛС участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них.

Если упаковка осуществляется в больнице, медицинском центре или клинике, при этом ИЛС будет применяться исключительно в этом учреждении и при наличии освобождения

от владения лицензией на производство, в настоящем разделе указывать названия и адреса таких учреждений не требуется. Если значимо, достаточно указать, что такая деятельность имеет место быть.

2.2.1.P.3.2 Материальный баланс

Необходимо представить материальный баланс серии, подлежащей использованию в клинических исследованиях. Если применимо, допускается указывать диапазон размеров серии.

2.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

Необходимо представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии, включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, необходимо включить краткое повествовательное описание процесса производства.

Нестандартные процессы производства или новые технологии и новые упаковочные процессы требуют более подробного описания (см. Руководство по валидации процесса производства).

2.2.1.P.3.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов

Для I и II фаз клинических исследований сведения не требуются, за исключением:

- нестандартных процессов производства
- процессов производства стерильных препаратов.

Дополнительные сведения для клинических исследований III фазы

Если выявлены критичные стадии производства, необходимо документировать их контроль, а также контроль потенциальных промежуточных продуктов.

Если предусматривается хранение промежуточных продуктов, необходимо представить обоснование, что продолжительность и условия хранения подвергаются должному контролю.

2.2.1.P.3.5 Валидация и (или) оценка процесса

На этапе разработки (т.е. в I–III фазы) данные не требуются, за исключением нестандартных процессов стерилизации, не описанных в Фармакопее Союза или других фармакопеех в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, и нестандартных процессов производства. В таких случаях необходимо описать критичные стадии производства, валидацию процесса производства, а также использованные внутрипроизводственные контроли.

2.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

2.2.1.P.4.1 Спецификации

Необходимо указать ссылки на Фармакопею Союза или другие фармакопеи в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из упомянутых фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие регламенты по пищевым добавкам (например, Кодекс о пищевых добавках). В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ, например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия, достаточно общей спецификации на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не охваченных ни одним из вышеупомянутых стандартов, необходимо представить собственную статью.

2.2.1.P.4.2 Аналитические методики

Если невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 2.2.1.P.4.1, необходимо указать использованные аналитические методы.

2.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

2.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

2.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

2.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

В отношении новых вспомогательных веществ необходимо представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности препарата. В приложении 2.1.A.3 необходимо представить сведения, указанные в разделе 3.2.S ОТД, в соответствии с клинической фазой (сравни с разделом 7.2.1.A.3), подлежащие включению сведения о, к примеру, производственном процессе, установлении характеристик, стабильности.

2.2.1.P.5 Контроль исследуемого лекарственного препарата

2.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости.

Верхние пределы допуская устанавливаются как для отдельных продуктов деградации, так и для их суммы. Необходимо учитывать вопросы безопасности, пределы следует обосновывать профилями примесей серий действующего вещества, использованного в доклинических/ клинических исследованиях. Спецификации и критерии приемлемости требуют пересмотра и коррекции в ходе последующей разработки.

В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать, какие испытания проводятся до выпуска серий и какие ретроспективно. В отношении наборов радиофармацевтических препаратов необходимо указать соответствующие испытания после радиоактивного мечения.

В отношении лекарственных средств, приготовляемых *ex tempore*, необходимо указать приемлемый стандарт качества после приготовления, документировав его испытанием в ходе разработки.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Необходимо пересмотреть и, при необходимости, исправить в соответствии с текущим этапом разработки спецификации и критерии приемлемости, установленные для предыдущих исследований I или II фазы.

2.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, метод испытания на растворение), необходимо описать аналитические методы.

В отношении сложных или инновационных лекарственных форм может потребоваться больший объем сведений.

2.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

Для клинических исследований I фазы необходимо подтвердить пригодность использованных аналитических методов. Пределы приемлемости (например, пределы приемлемости определения содержания примесей, если применимо) и параметры (специфичность, линейность, аналитическая область, точность, прецизионность, пределы количественного определения и обнаружения соответственно) проведения валидации аналитических методов необходимо представить в табличной форме.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Необходимо подтвердить пригодность использованных аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов проведенной валидации (например, результаты или значения специфичности, линейности, аналитической области,

точности, прецизионности, предела количественного определения и обнаружения соответственно). Полный отчет по валидации представлять не требуется.

2.2.1.P.5.4 Анализ серий

Необходимо представить результаты или сертификаты анализа для серий, относящихся к ИЛС, подлежащий применению в клиническом исследовании.

Необходимо перечислить номер серии, размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты испытаний (см. Приложение № 1 «анализ серий и примеси» Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено документа Союза по назначению КИ]).

2.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

Необходимо указать дополнительные примеси/продукты деградации, обнаруженные в ИЛС, но не охваченные разделом 2.2.1.S.3.2.

2.2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

В отношении ИЛС на I фазе клинических исследований достаточно кратко обосновать спецификации и критерии приемлемости продуктов деградации и иных параметров, которые могут быть значимыми для функциональных характеристик лекарственного препарата. В соответствующих случаях необходимо представить токсикологическое обоснование.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Необходимо кратко обосновать выбор спецификаций и критериев приемлемости параметров, способных повлиять на эффективность или безопасность.

2.2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

В соответствующих случаях необходимо представить параметры, описывающие стандартный образец.

В соответствующих случаях следует обращаться к разделу 2.2.1.S.5 «Стандартные образцы и материалы».

2.2.1.P.7 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества лекарственного препарата, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании в отношении ИЛС. В соответствующих случаях необходимо

сослаться на подходящую фармакопейную статью. Если препарат упакован в изделие для нестандартного введения или используются нефармакопейные материалы, необходимо представить описание и спецификации. В отношении лекарственных форм, обладающих повышенным потенциалом взаимодействия между содержимым и упаковочной системой контейнера (например, парентеральные, офтальмологические препараты, растворы для приема внутрь) могут потребоваться дополнительные сведения. В отношении лекарственных форм с низким потенциалом взаимодействия, например, твердых лекарственных для приема внутрь, достаточно обоснования непредставления никаких сведений.

2.2.1.P.8 Стабильность

Срок годности ИЛС следует определять, основываясь на профиле стабильности АФС и доступных данных об ИЛС. Допускается экстраполяция при условии проведения исследований стабильности параллельно с клиническими исследованиями, на всем их протяжении. Она должна включать предложения по увеличению срока годности, установление критериев, на основании которых спонсор будет увеличивать срок годности в ходе продолжающегося исследования. Необходимо представить обязательство по стабильности. Более того, при достаточном обосновании в отношении ИЛС допустимы исследование крайних вариантов и матричный дизайн. Серии препарата должны удовлетворять требованиям спецификации на протяжении всего срока применения. При возникновении проблем, необходимо уведомить об этом уполномоченный орган наряду с предлагаемым планом действий.

В отношении препаратов, предназначенных для многократного применения после восстановления, разведения или смешивания, необходимо представить данные по стабильности готового препарата. Такие исследования не требуются, если препарат подлежит немедленному после вскрытия или восстановления применению и если подтверждено, что негативное влияние на качество препарата вследствие нестабильности не ожидается.

В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать время калибровки, поскольку стабильность также зависит от периода полураспада радиоактивного изотопа.

Сведения для клинических исследований I фазы

В отношении исследований I фазы необходимо подтвердить, что текущая программа стабильности будет проведена с релевантной(ыми) серией(ями) и что до начала клинического исследования будут начаты, по меньшей мере, исследования ускоренного и долгосрочного хранения. При наличии, результаты таких исследований необходимо

обобщить в табличной форме. В табличном обзоре необходимо обобщить вспомогательные данные, полученные в исследованиях разработки. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛП в клиническом исследовании.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

Доступные данные по стабильности необходимо представить в табличной форме. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛС в клиническом исследовании. Данные должны содержать результаты исследований ускоренного и долгосрочного хранения.

3. СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ, НЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТЕ И ПРЕПАРАТЕ СРАВНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В отношении исследуемого препарата и препарата сравнения, подлежащих применению в клинических исследованиях, которые ранее были зарегистрированы в Союзе, в одном из регионов ИСН или в одной из стран-партнеров, с которыми заключено Соглашение о взаимном признании, в качестве обоснования регистрации достаточно указать наименование держателя РУ и регистрационный номер. В отношении переупакованных препаратов сравнения см. следующую главу.

В отношении препаратов, полученных из стран, не входящих в Союз, и упомянутых в первом абзаце, необходимо представить сведения об аналитических методах, требуемых, по меньшей мере, для сокращенных испытаний (например, подлинность). Соответствующие анализы, испытания или проверки, необходимые для подтверждения качества, требуемого [документом Союза по назначению КИ], таким образом, должны основываться на подтверждении наличия эквивалента регистрации вместе с подтверждением подлинности.

Заявитель или спонсор клинического исследования должны обеспечить стабильность ИЛС в течение, по меньшей мере, предполагаемой продолжительности клинического исследования, в котором он будет применяться. В отношении зарегистрированных препаратов достаточно указать на соответствующую дату истечения срока годности, присвоенную производителем.

В отношении ИЛС, полученных из стран, не входящих в Союз, страны-партнеры, с которыми заключено Соглашение о взаимном признании, или регионы ИСН, необходимо

подать полную документацию в соответствии с требованиями, изложенными в главе 2 настоящего руководства.

4. СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТАХ СРАВНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

При подготовке препаратов для клинических исследований заявители зачастую модифицируют или перерабатывают ранее зарегистрированные лекарственные препараты в целях использования их в качестве препаратов сравнения в слепых исследованиях.

Поскольку держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) препарата сравнения является единственным ответственным за неизменный препарат в его предусмотренной и одобренной упаковке, необходимо убедиться, что качество препарата не нарушено произведенной заявителем или спонсором клинического исследования модификации с особым упором на биофармацевтические свойства.

4.2.1.P Модифицированный препарат сравнения

4.2.1.P.1 Описание и состав

Если произведена какая-либо модификация зарегистрированного препарата, не считая переупаковки, необходимо указать полный количественный состав препарата. Необходимо перечислить все дополнительно введенные в зарегистрированный препарат вещества/материалы со ссылкой на фармакопейные или собственные статьи. В отношении самого зарегистрированного препарата в Модуле 1 достаточно указать наименование и номер регистрационного удостоверения (РУ), включая копию ИП/ЛВ.

4.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

Необходимо описать модификации, произведенные над зарегистрированным препаратом сравнения, и проанализировать их влияние на его качество. Особое внимание следует уделить всем параметрам, значимым для функционирования, стабильности и эффективности лекарственного препарата, таким как растворение *in vitro* и значение рН. Необходимо подтвердить, что эти параметры остаются сопоставимыми с таковыми немодифицированного препарата.

В отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо представить сравнительные профили растворения как исходного, так и модифицированного препарата сравнения, чтобы обеспечить неизменность биофармацевтических свойств. Если

сопоставимость *in vitro* подтвердить невозможно, могут потребоваться дополнительные клинические данные, обосновывающие эквивалентность.

4.2.1.P.3 Производство

4.2.1.P.3.1 Производитель(и), связанный(е) с модификацией

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в модификацию и испытания модифицированного препарата. Если в производстве ИЛС участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них.

Если упаковка осуществляется в больнице, медицинском центре или клинике, при этом ИЛС будет применяться исключительно в этом учреждении и при наличии освобождения от владения лицензией на производство, в настоящем разделе указывать названия и адреса таких учреждений не требуется. Если значимо, достаточно указать, что такая деятельность имеет место быть.

4.2.1.P.3.2 Материальный баланс

Необходимо представить материальный баланс серии, подлежащей использованию в клинических исследованиях. Это не относится к зарегистрированным препаратам, которые подверглись лишь переупаковке.

4.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

Необходимо описать все стадии модификации зарегистрированного лекарственного препарата, включая внутрипроизводственные контроли. Более подробно см. раздел 2.2.1.P.3.3.

4.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

4.2.1.P.4.1 Спецификации

Необходимо указать ссылки на Фармакопею Союза или другими фармакопеями в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из упомянутых фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие регламенты по пищевым добавкам (например, Кодекс о пищевых добавках). В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ, например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия, достаточно общей спецификации на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не

охваченных ни одним из вышеупомянутых стандартов, необходимо представить собственную статью.

4.2.1.P.4.2 Аналитические методики

Если невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 4.2.1.P.4.1, необходимо указать использованные аналитические методы.

4.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

4.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

4.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

4.2.1.P.5 Контроль модифицированного препарата сравнения

4.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости. Они, как правило, должны включать описание и идентификацию действующего вещества, а также контроль важных фармацевтических и технологических свойств, таких как растворение. Если интактная твердая лекарственная форма для приема внутрь с легкостью идентифицируемая по цвету, форме или знакам заключается в капсулу, идентификации действующего вещества может не потребоваться, в этих целях достаточно осмотра внешнего вида. В зависимости от степени модификации зарегистрированного препарата, может потребоваться специфицировать и испытать дополнительные показатели качества, например, определение АФС и примесей/деградантов.

4.2.1.P.5.2 Аналитические методики

В отношении параметров, значимых для функциональных свойств препарата сравнения, например, растворения, необходимо описать методы.

4.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

Необходимо подтвердить пригодность использованных аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов проведенной валидации (например, результаты или значения специфичности, линейности, аналитической области,

точности, прецизионности, предела количественного определения и обнаружения соответственно). Полный отчет по валидации представлять не требуется.

4.2.1.P.5.4 Анализ серий

Необходимо представить результаты или сертификаты анализа серии модифицированного препарата сравнения, подлежащего применению в клиническом исследовании, или репрезентативных серий.

Необходимо перечислить номер серии, размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты испытаний (см. Приложением № 1 «анализ серий и примеси» Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено документа Союза по назначению КИ]).

4.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

Если препарат сравнения подвергся спонсором значительной модификации, например, включено вспомогательное вещество, которого не было в составе, с потенциальным влиянием на стабильность препарата, а о стабильности в нормальных условиях исходного препарата неизвестно, необходимо уделить особое внимание подтверждению, что профиль примесей по сравнению с исходным препаратом не изменился. В отношении стабильных препаратов сравнения, если спонсором осуществлена небольшая модификация, например, если интактная таблетка заключена в капсулу с помощью ингредиентов, уже содержащихся в таблетке, достаточно обоснования не проведения количественного определения примесей (определение «стабильный» см. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, раздел 3 «Условия хранения»). Этого не требуется в отношении зарегистрированных препаратов, которые подверглись лишь переупаковке.

4.2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

Обоснование спецификации(й) необходимо лишь в тех случаях, если значительная модификация зарегистрированного препарата сравнения может повлиять на функциональные характеристики или безопасность препарата.

4.2.1.P.7 Система контейнер/упаковка

Необходимо указать вид первичной упаковки, материал и размер(ы) упаковки(ок). Если используются незарегистрированные материалы, необходимо представить их описание и

спецификации. В соответствующих случаях необходимо сослаться на соответствующую фармакопейную статью.

4.2.1.P.8 Стабильность

Заявитель или спонсор клинического исследования должен обеспечить стабильность модифицированного лекарственного препарата в течение, по меньшей мере, ожидаемой продолжительности клинического исследования, в котором он будет применяться.

При значительной модификации, например, при полировке таблетки, повторном смазывании (re-lubrication) и компрессии или добавлении вспомогательного вещества, доселе отсутствовавшего в составе, с потенциальным влиянием на стабильность препарата, в целях оценки влияния модификаций на безопасность и стабильность препарата, следует располагать минимальными данными по стабильности модифицированного препарата сравнения, в зависимости от продолжительности планируемого клинического исследования, до его начала. Доступные данные по стабильности необходимо представить в табличной форме. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛС в клиническом исследовании. Никакая экстраполяция не может превышать срок годности, изначально присвоенный ДРУ отдельной серии зарегистрированного препарата. При исключительно небольших модификациях, достаточно обоснования стабильности в течение предполагаемой продолжительности исследования.

5. СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗВЕСТНЫЕ АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ, НАПРИМЕР, ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ХИМИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ)

Настоящий раздел руководства затрагивает исключительно исследуемый препарат. Сведения о препарате сравнения/инноваторе, подлежащие подаче в ДИЛС, должны удовлетворять требованиям, изложенным в разделах 3 и 4 соответственно.

5.2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

Допускается ссылаться на мастер-файл АФС или сертификат соответствия Европейского директората по качеству лекарственных средств. Необходимо следовать процедуре, описанной в Приложении № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных

средств для медицинского применения в Союзе (Процедура мастер-файла активной фармацевтической субстанции) и Руководстве по резюме требований, предъявляемых к действующим веществам в части досье по качеству.

В отношении ссылок на фармакопейные статьи см. раздел 1.5 «Общие вопросы».

5.2.1.S.1 Общие сведения

5.2.1.S.1.1 Номенклатура

Необходимо представить сведения о номенклатуре АФС (например, рекомендуемое МНН, фармакопейное наименование, химическое наименование, код, прочие названия при наличии).

5.2.1.S.1.2 Структура

Необходимо представить структурную формулу.

5.2.1.S.1.3 Общие свойства

Необходимо представить основные физико-химические и иные значимые свойства АФС.

5.2.1.S.2 Производство

5.2.1.S.2.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания.

5.2.1.S.2.2 Описание процесса производства и контролей процесса

Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются.

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, необходимо представить краткое резюме процесса синтеза, блок-схему последовательности стадий, включая использованные исходные материалы, промежуточные продукты, растворители, катализаторы и реагенты. Если применимо, необходимо проанализировать стереохимические свойства исходных материалов.

5.2.1.S.3 Установление характеристик

5.2.1.S.3.2 Примеси

Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются.

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, необходимо указать примеси, продукты деградации и остаточные растворители, образующиеся в процессе производства или из исходных материалов, релевантных для действующего вещества, используемого в исследовании биоэквивалентности.

5.2.1.S.4 Контроль качества действующего вещества

5.2.1.S.4.1 Спецификации

Необходимо специфицировать микробиологическую чистоту АФС, входящих в состав асептически произведенных препаратов.

В отношении веществ, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, достаточно ссылки на соответствующую статью, если имеется подтверждение, что она пригодна для надлежащего контроля качества действующего вещества из определенного источника. Однако в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости для каждого релевантного остаточного растворителя и катализатора.

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, в отношении серии(й) АФС, предназначенных для использования в исследовании биоэквивалентности, необходимо представить использованные спецификации, испытания, а также критерии приемлемости.

5.2.1.S.4.2 Аналитические методики

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в 5.1.1.S.4.1 настоящей главы, необходимо представить аналитические, методы использованные, в отношении АФС (например, обращено-фазная ВЭЖХ, потенциометрическое титрование, паро-фазная ГХ и т.д.). Представлять подробное описание аналитических методик (см. сравнение определений аналитические методы и аналитические методики в главе 1.5 «Общие вопросы») не требуется.

5.2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в 5.1.1.S.4.1 настоящей главы, необходимо подтвердить пригодность аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов валидации аналитических

методов (например, значения повторяемости, предела количественного определения и т.д.). Полный отчет о валидации представлять не требуется.

5.2.1.S.4.4 Анализы серий

Необходимо представить сертификаты анализов или результаты проверки серии(й), предназначенной к использованию в планируемом исследовании биоэквивалентности, или, в их отсутствии, репрезентативных серий. Необходимо перечислить номер серии, размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты испытаний.

5.2.1.S.4.5 Обоснование спецификаций

Основываясь на данных безопасности и токсичности, а также методах, использованных для контроля примесей, в отношении веществ, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 5.2.1.S.4.1, необходимо представить краткое описание спецификаций и критериев приемлемости примесей и иных параметров, которые могут оказаться значимыми для функциональных характеристик лекарственного препарата. Необходимо учесть растворители и катализаторы, использованные при синтезе.

5.2.1.S.5 Стандартные образцы и материалы

Для веществ, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 5.2.1.S.4.1, необходимо представить параметры, описывающие свойства серии действующего вещества, выбранной в качестве стандартного образца.

5.2.1.S.6 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать материал первичной упаковки действующего вещества.

5.1.1.S.7 Стабильность

Имеющиеся данные по стабильности необходимо представить в табличной форме. Альтернативно, достаточно подтверждения, что действующее вещество будет соответствовать спецификациям в момент использования.

5.2.1.P Исследуемый лекарственный препарат

5.2.1.P.1 Описание и состав исследуемого лекарственного препарата

Необходимо указать качественный и количественный состав ИЛС.

5.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

Необходимо представить краткое описание лекарственной формы.

5.2.1.P.3 Производство

5.2.1.P.3.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания. Если в производстве ИЛС участвуют несколько производителей, обязанности каждого из них в производственной цепи необходимо четко описать.

Если упаковка осуществляется в больнице, медицинском центре или клинике, при этом ИЛС будет применяться исключительно в этом учреждении и при наличии освобождения от владения лицензией на производство, в настоящем разделе указывать названия и адреса таких учреждений не требуется. Если значимо, достаточно указать, что такая деятельность имеет место быть.

5.2.1.P.3.2 Материальный баланс

Необходимо представить материальный баланс серии, подлежащей использованию в планируемом исследовании биоэквивалентности. Если применимо, допускается указывать диапазон размеров серии.

5.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

Необходимо представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии и включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, необходимо включить краткое повествовательное описание процесса производства.

5.2.1.P.3.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов

Если выявлены критичные стадии производства, необходимо документировать их контроль, а также контроль потенциальных промежуточных продуктов.

Если предусматривается хранение промежуточных продуктов, необходимо представить обоснование, что продолжительность и условия хранения подвергаются должному контролю.

5.2.1.P.3.5 Валидация и (или) оценка процесса

Данные не требуются, за исключением нестандартных процессов стерилизации, не описанных в Ph. Eur., USP и JP, и нестандартных процессов производства. В таких

случаях необходимо описать критичные стадии производства, валидацию процесса производства, а также использованные внутрипроизводственные контроли (см. Руководство по валидации процесса производства).

5.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

5.2.1.P.4.1 Спецификации

Необходимо указать ссылки на Фармакопею Союза или другие фармакопеи в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из упомянутых фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие регламенты по пищевым добавкам (например, Кодекс о пищевых добавках). В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных субстанций, например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия, достаточно общей спецификации на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не охваченных ни одним из вышеупомянутых стандартов, необходимо представить собственную статью.

5.2.1.P.4.2 Аналитические методики

Если невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 5.2.1.P.4.1, необходимо указать использованные аналитические методы.

5.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

5.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

5.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

5.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

В отношении новых вспомогательных веществ необходимо представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности препарата. В приложении 2.1.A.3 необходимо представить сведения, указанные в разделе 3.2.S ОТД, в соответствии с клинической фазой (сравни с разделом 7.2.1.A.3), подлежащие включению сведения о, к примеру, производственном процессе, установлении характеристик, стабильности.

5.2.1.P.5 Контроль исследуемого лекарственного средства

5.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости.

5.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, метод испытания на растворение), необходимо описать аналитические методы.

В отношении сложных или инновационных лекарственных форм может потребоваться больший объем сведений.

5.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

Необходимо подтвердить пригодность использованных аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов валидации (например, полученные значения специфичности, линейности, аналитической области, точности, прецизионности, пределов количественного определения и обнаружения соответственно). Полный отчет о валидации представлять не требуется.

5.2.1.P.5.4 Анализ серий

Необходимо представить результаты или сертификаты анализа серий, подлежащих применению в планируемом исследовании биоэквивалентности, или, в их отсутствие, репрезентативных серий.

Необходимо перечислить номер серии, размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты испытаний (см. Приложение № 1 «анализ серий и примеси» Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено документа Союза по назначению КИ]).

5.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

Необходимо указать дополнительные примеси/продукты деградации, обнаруженные в ИЛС, но не охваченные разделом 5.2.1.P.3.2.

5.2.1.P.5.6 Обоснование спецификации(й)

Достаточно кратко обосновать спецификации и критерии приемлемости продуктов деградации и иных параметров, которые могут быть значимыми для функциональных

характеристик лекарственного препарата. В соответствующих случаях необходимо представить токсикологическое обоснование.

5.2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

В отсутствие фармакопейного стандартного образца необходимо представить параметры, описывающие стандартный образец.

В соответствующих случаях допускается ссылаться на раздел 5.2.1.S.5 «Стандартные образцы и материалы».

5.2.1.P.7 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества лекарственного препарата, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании в отношении ИЛС. В соответствующих случаях необходимо сослаться на подходящую фармакопейную статью. Если препарат упакован в изделие для нестандартного введения или используются нефармакопейные материалы, необходимо представить описание и спецификации. В отношении лекарственных форм, обладающих повышенным потенциалом взаимодействия между содержимым и упаковочной системой контейнера (например, парентеральные, офтальмологические препараты, растворы для приема внутрь) могут потребоваться дополнительные сведения. В отношении лекарственных форм с низким потенциалом взаимодействия, например, твердых лекарственных для приема внутрь, достаточно обоснования непредставления никаких сведений.

5.2.1.P.8 Стабильность

В отношении исследований биоэквивалентности необходимо подтвердить, что текущая программа стабильности будет проведена с релевантной(ыми) серией(ями) и что до начала клинического исследования будут начаты, по меньшей мере, исследования ускоренного и долгосрочного хранения. Результаты, по меньшей мере, одномесечных ускоренных исследований или результаты начальной фазы исследований в условиях долгосрочного хранения необходимо обобщить в табличной форме. В табличном обзоре необходимо обобщить вспомогательные данные, полученные в исследованиях разработки. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛС в исследовании биоэквивалентности. Допускается экстраполяция при условии взятия обязательства о проведении текущего исследования стабильности параллельно с исследованием биоэквивалентности.

6. СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КАЧЕСТВЕ ПЛАЦЕБО В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Требуемая документация по качеству плацебо ограничивается следующими разделами, касающимися препарата.

6.2.1.P Препарат-плацебо в клинических исследованиях

6.2.1.P.1 Описание и состав

Необходимо указать качественный и количественный состав плацебо. Необходимо включить краткое описание или таблицу с указанием лекарственной формы и функции каждого вспомогательного вещества.

6.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

Необходимо описать, каким образом потенциальные различия между плацебо и исследуемым лекарственным препаратом по вкусу, внешнему виду и запаху подвергаются маскировке (если применимо).

6.2.1.P.3 Производство

6.2.1.P.3.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания. Если в производстве плацебо участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них.

Если упаковка осуществляется в больнице, медицинском центре или клинике, при этом исследуемый лекарственный препарат будет применяться исключительно в этом учреждении и при наличии освобождения от владения лицензией на производство, в настоящем разделе указывать названия и адреса таких учреждений не требуется. Если значимо, достаточно указать, что такая деятельность имеет место быть.

6.2.1.P.3.2 Материальный баланс

Необходимо представить материальный баланс серии, подлежащей использованию в клинических исследованиях. Если применимо, допускается указывать диапазон размеров серии.

6.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

Необходимо представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии, включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, необходимо включить краткое повествовательное описание процесса производства.

6.2.1.P.3.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов

Сведения не требуются, за исключением процессов производства стерильных препаратов.

6.2.1.P.3.5 Валидация и (или) оценка процесса

Данные не требуются, за исключением нестандартных процессов стерилизации, не описанных в Фармакопее Союза, Ph. Eur., USP и JP. В таких случаях необходимо описать критичные стадии производства, валидацию процесса производства, а также использованные внутрипроизводственные контроли.

6.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

6.2.1.P.4.1 Спецификации

Необходимо указать ссылки на Фармакопею Союза или другие фармакопеи в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из упомянутых фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие регламенты по пищевым добавкам (например, Кодекс о пищевых добавках). В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных субстанций, например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия, достаточно общей спецификации на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не охваченных ни одним из вышеупомянутых стандартов, необходимо представить собственную статью.

6.2.1.P.4.2 Аналитические методики

Если невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в разделе 6.2.1.P.4.1, необходимо указать использованные аналитические методы.

6.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

6.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

6.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

6.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

В отношении новых вспомогательных веществ необходимо представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности препарата. В приложении 2.1.A.3 необходимо представить сведения, указанные в разделе 3.2.S ОТД, в соответствии с клинической фазой (сравни с разделом 7.2.1.A.3), подлежащие включению сведения о, к примеру, производственном процессе, установлении характеристик, стабильности. Если то же вспомогательное вещество уже описано в ДИЛС соответствующего исследуемого препарата, достаточно перекрестной ссылки на соответствующий раздел.

6.2.1.P.5 Контроль препарата-плацебо

6.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости. В спецификации, по меньшей мере, необходимо включить испытание, позволяющее четко отличить соответствующий исследуемый лекарственный препарат от плацебо.

6.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию, необходимо описать аналитические методы.

6.2.1.P.7 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества лекарственного препарата, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании в отношении плацебо.

6.2.1.P.8 Стабильность

Срок годности плацебо должен, по возможности, охватывать ожидаемую продолжительность клинического исследования. Исследования стабильности необходимы лишь в тех случаях, если имеются подозрения, что плацебо подвергнется изменениям физических характеристик или деградации соответственно, например, микробиологической чистоты многодозовых контейнеров, твердости или внешнего вида. Во всех остальных случаях достаточно краткого обоснования выбранного срока годности.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

7.2.1.A.1 Производственные площадки и оборудование

Не применимо.

7.2.1.A.2 Оценка безопасности посторонних агентов

Необходимо определить все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства как действующего вещества, так и лекарственного препарата, или такие материалы, соприкасающиеся с действующим веществом или лекарственным препаратом в ходе процесса производства. В настоящем разделе необходимо представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

Агенты ТГЭ

Необходимо представить подробные сведения по недопущению и контролю агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии. Такие сведения, к примеру, могут включать сертификацию и контроль процесса производства материала, процесса или агента соответственно.

Необходимо следовать Руководству по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения.

Вирусная безопасность

В соответствующих случаях в настоящем разделе необходимо представить данные по оценке риска с позиций потенциальной вирусной контаминации. Необходимо оценить риск привнесения вирусов в препарат и способность процесса производства удалять или инактивировать их.

Прочие посторонние агенты

В соответствующих случаях в основных разделах досье необходимо представить подробные сведения об иных посторонних агентах, таких как бактерии, микоплазма и грибы.

7.2.1.A.3 Новые вспомогательные вещества

В отношении новых вспомогательных веществ необходимо представить сведения, указанные в разделе 3.2.S ОТД, в соответствии с клинической фазой.

7.2.1.A.4 Растворители для восстановления и разведения

В отношении растворителей для восстановления и разведения необходимо представить соответствующие сведения, описанные в разделе 3.2.P ОТД.

8. ИЗМЕНЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ В ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ТРЕБУЮЩИЕ ЗАПРОСА О СУЩЕСТВЕННОМ ИЗМЕНЕНИИ ДОСЬЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

В соответствии с надлежащей производственной практикой в отношении каждого ИЛС на соответствующей площадке необходимо вести досье-спецификацию препарата и постоянно обновлять его по мере продвижения разработки, обеспечивая надлежащее отслеживание предыдущих версий. Рекомендации, представленные в настоящем разделе, затрагивают лишь изменения, требующие уведомления уполномоченных органов, и сроки таких уведомлений.

Лишь следующие примерные изменения данных о качестве ИЛС, затрагивающие

- Импорт лекарственного средства
 - Изменение наименования или кода ИЛС
 - Материал первичной упаковки
 - Производителя(ей) АФС
 - Спецификации АФС
 - Производство лекарственного средства
 - Спецификацию (на выпуск и конец срока годности) лекарственного средства
 - Спецификацию вспомогательных веществ, если они могут повлиять на функциональные характеристики препарата
 - Срок годности, включая таковой после первого вскрытия или восстановления
 - Значимые изменения состава
 - Условия хранения
 - Аналитические методики в отношении АФС
 - Аналитические методики в отношении лекарственного средства
 - Аналитические методики в отношении нефармакопейных вспомогательных веществ
- рассматриваются в качестве «существенных», если они способны существенно повлиять на:
- безопасность или физическое или психическое благополучие пациентов;
 - научную ценность исследования;

- проведение или администрирование исследованием;
- качество или безопасность любого ИЛС, используемого в исследовании.

Во всех случаях поправка признается «существенной» только при соблюдении одного или более вышеуказанных критериев. Перечень не является исчерпывающим, существенная поправка может возникнуть в некоторых других аспектах клинического исследования (см. [документ Союза по назначению КИ] и Руководства по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований [если будет отделено документа Союза по назначению КИ]).

Оценку ДИЛС необходимо сосредоточить на безопасности пациентов. В связи с этим каждую поправку, включающую новый потенциальный риск, следует рассматривать как существенную. Это может быть особенно справедливым при изменении примесей, микробной контаминации, вирусной безопасности, ТГЭ и, в определенных случаях, стабильности, если могут образоваться продукты деградации.

Поправки относятся к поданному ДИЛС. Если изменения содержатся в поданном ДИЛС, то уведомлять о существенной поправке не требуется.

Если поправка реализуется с началом нового клинического исследования (например, изменение наименования ИЛС, новый процесс производства), уведомление происходит при подаче заявления на проведение нового исследования. Уведомления о существенных поправках необходимы лишь в отношении изменений в рамках продолжающегося клинического исследования.

В представленной ниже таблице приведены примеры изменений ИЛС, содержащих химически заданные или растительные продукты, которые требуют уведомления о существенных поправках, и изменений, не требующих уведомления. Перечень не является исчерпывающим. Спонсор в индивидуальном порядке должен установить, следует ли рассматривать поправку в качестве существенной.

Изменения в качестве	Влияние на качество / безопасность?		Примеры	
	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Импорт лекарственного препарата		•		Изменение площадки-импортера
Изменение наименования или кода ИЛС		•		Изменение кода компании на МНН или торговое наименование в ходе исследования (замена маркировки)
Материал первичной упаковки		•	Изменение упаковочного материала, являющегося альтернативой в ДИЛС (например, с блистера на ПЭВП-флакон)	Материал первичной упаковки

Изменения в качестве	Влияние на качество / безопасность?		Примеры	
	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Производитель(и) АФС	•		Разные производственные площадки в рамках одной компании с неизменными спецификациями	Замена на полностью нового производителя
Процесс производства АФС		•	Изменение синтеза на ранней стадии (до исходного материала по GMP) Модификации параметров процесса (процессы и реагенты те же) Укрупнение	Отличающийся способ синтеза (заключительная стадия) Дополнительная или новая примесь ¹ Расширение критериев приемлемости Изменение физико-химических свойств, влияющих на качество ИЛП (например, распределение по размеру частиц, полиморфизм и т.д.) Изменение процесса производства растительной субстанции или растительного препарата
Спецификации АФС		•		Расширение критериев приемлемости Исключение испытаний

Производство лекарственного средства	•	Модификации параметров процесса (процесс тот же) Укрупнение	Существенные изменения процесса производства (например, с сухого прессования на влажную грануляцию, со стандартной грануляции на грануляцию в псевдооживленном слое)
Спецификация (на выпуск или конец срока годности)	•	Ужесточение спецификаций	Расширение критериев приемлемости, имеющих клиническую значимость, например, твердости, влияющей на время распадаемости и (или) растворение <i>in vitro</i> Исключение испытаний

¹ Расширение пределом примесей необходимо обосновать токсикологически

	Влияние на качество / безопасность?	Примеры	
Изменения в качестве	Да	Возможн о	Уведомление о существенной поправке Уведомление о существенной поправке требуется
Спецификация вспомогательных	•	о	Уведомление о существенной поправке не требуется Например, изменения

веществ, если они могут повлиять на функциональные характеристики препарата

Срок годности, включая таковой после первого вскрытия или восстановления

Значимые изменения состава

Аналитические методики в отношении действующего

- Расширение срока годности и (или) условий хранения на основании дополнительных данных с неизменными спецификациями на конец срока годности, при наличии предложения по расширению срока годности, определяющего критерии, на основании которых спонсор расширит срок годности в рамках продолжающегося исследования, в составе первичной подачи ДИЛС, к которому не возникло вопросов у уполномоченного органа (см. 2.2.1.P.8 и аналогичные разделы)

- Качественно идентичный, но количественно различающийся состав нефункциональной оболочки таблетки
Различные формы таблетки с НВ, например, с круглой на капсуловидную

- Изменение метода, уже описанное в ДИЛС
Новые условия испытаний валидированы и

распределения размера частиц, влияющих на растворение *in vitro*

Сокращение срока годности, ужесточение условий хранения

Изменение состава (включая замену вспомогательных веществ на вспомогательные вещества с теми же функциональными характеристиками, например, разрыхлителя)

Новые методы испытаний (например, ближний инфракрасный

вещества

приводят к сопоставимым или лучшим диапазоном вместо ВЭЖХ)
валидационным результатам

Аналитические методики в
отношении лекарственного
препарата

•

См. выше

См. выше

Аналитические методики в
отношении нефармакопейных
вспомогательных веществ

•

См. выше

См. выше