

Проект

УТВЕРЖДЕНО
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от _____ № ____

**РУКОВОДСТВО
ПО ПРОИЗВОДСТВУ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение	4
1. Общие положения.....	4
2. Область применения.....	5
3. Основные термины и определения	5
4. Производство	6
4.1. Производитель (производители).....	7
4.2. Состав на серию (производственная рецептура)	7
4.3. Описание процесса производства и методов технологического контроля.....	8
4.3.1. Общие аспекты	8
4.3.2. Предполагаемая степень подробности описания производственного процесса.....	10
4.3.3. Технологические изменения, вносимые в производственный процесс	11
4.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции	13
4.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.....	15
Библиография.....	15
Приложение.....	17

Предисловие

Настоящее Руководство по производству готовых лекарственных форм разработано с целью установления единого формата требований к изложению информации в Модуле 3 регистрационного досье о процессе производства готовых лекарственных форм и представления этой информации в регистрационном досье лекарственного препарата (раздел 3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата), структура которого регламентирована Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78).

Основные положения настоящего руководства гармонизированы с концептуальными подходами Европейского медицинского агентства (ЕМА, Committee for Human Medicinal Products (CHMP)) к формату представления информации по производству готовых лекарственных форм в регистрационных досье с учетом современных технологий производства и различных подходов к производству и разработаны на основе перевода руководств Европейского медицинского агентства: ЕМА/CHMP/QWP/324350/2013, Concept paper on the need for revision of the note for guidance on manufacture of the finished dosage form и ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015, Guideline on manufacture of the finished dosage form/ Draft. Руководство по производству готовых лекарственных форм разработано с учетом требований Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77) и учитывает современные международные требования руководств ICH Q8 (Фармацевтическая разработка), Q9 (Управление рисками) и Q10 (Системы качества).

Введение

1. Настоящее Руководство определяет единый порядок представления информации о производстве готовых лекарственных форм в формате и содержании Модуля 3 регистрационного досье, структура которого утверждена Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза (далее – Правила регистрации и экспертизы Союза) [2].

2. Цель Руководства по производству готовых лекарственных форм – подчеркнуть все аспекты процесса производства, которые имеют важное значение для заявителя и уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств государств – членов Союза. В руководстве также рассматриваются текущие производственные практики с точки зрения сложной системы поставок и производства на международном уровне. Кроме того, также учитываются содержание и принципы руководства ICH Q8 (Фармацевтическая разработка), Q9 (Управление рисками) и Q10 (Системы качества).

3. Настоящее Руководство не вводит новые требования к зарегистрированным лекарственным препаратам для медицинского применения. Однако, как указано в статье 147 Правил регистрации и экспертизы Союза, после регистрации держатель регистрационного удостоверения в отношении методов производства и контроля качества должен принимать во внимание научный и технический прогресс и вносить изменения, которые могут потребоваться в целях соответствия производства и контроля общепринятым научным методам.

4. Настоящее Руководство следует рассматривать вместе с требованиями Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы, в которых указано, что в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть представлено описание способа производства (технологического процесса). Требования, предъявляемые к описанию технологического процесса в Модуле 3 регистрационного досье, перечислены в Части I Приложения 1 (раздел 3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата) к Правилам регистрации и экспертизы [2] и будут подробно изложены в настоящем Руководстве.

1. Общие положения

Цель Руководства по производству готовых лекарственных форм – разъяснить вид и степень детализации информации, описывающей

производственный процесс готовых лекарственных форм, которую необходимо включить в Модуль 3 (раздел 3.2.Р.3 Процесс производства лекарственного препарата) регистрационного досье, прилагаемого к заявлению на регистрацию.

В этом описании должны быть отражены данные о критических стадиях и промежуточной продукции и проследиваться связь между фармацевтической разработкой, предложенной стратегией контроля и валидацией процесса. В настоящем Руководстве также рассматриваются вопросы, связанные с привлечением внешних ресурсов и новыми производственными практиками, такими как сложные производственные цепочки, а также вопросы, касающиеся длительного времени хранения между технологическими стадиями и условий транспортировки. Подробная информация о требованиях к процессам стерилизации приведена в отдельном руководстве.

2. Область применения

Настоящее Руководство применимо к производству готовых лекарственных форм химических и растительных лекарственных препаратов для медицинского применения с целью получения регистрационного удостоверения. Оно также распространяется на изменения, вносимые в регистрационное досье зарегистрированных препаратов в случае, если изменения в производственном процессе влияют на содержание регистрационного досье.

В целом описанные принципы также применимы к биологическим лекарственным средствам. Настоящее руководство не применимо к высокотехнологичным лекарственным препаратам для передовой терапии (биомедицинским клеточным продуктам, БМКП) в силу их природы.

Настоящее Руководство в целом не применяется к радиофармацевтическим препаратам, однако в соответствующих случаях могут применяться принципы настоящего Руководства. Применение принципов настоящего Руководства к процессу производства исследуемых лекарственных препаратов не предусмотрено, однако представляется возможным.

3. Основные термины и определения

Для целей настоящего Руководства используются следующие термины и определения:

«стратегия контроля» – запланированный комплекс мер контроля, разработанный на основании понимания данного препарата и процессов, обеспечивающий эффективность процессов и качество продукции. Меры

контроля могут включать в себя параметры и показатели, связанные с компонентами и материалами лекарственных препаратов и активных фармацевтических субстанций, условиями эксплуатации помещений и оборудования, внутрипроизводственным контролем, спецификациями готовых лекарственных препаратов, а также с соответствующими методами и частотой мониторинга и контроля;

«критический технологический параметр (СРР)» – технологический параметр, который необходимо отслеживать и контролировать для обеспечения требуемого качества в связи с тем, что его вариабельность влияет на критический показатель качества;

«критический показатель качества (СQA)» – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство, или показатель, который должен иметь заданные предел, диапазон или погрешность для обеспечения требуемого качества продукции;

«проектное поле» – многомерное сочетание и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество.. Работа в пределах проектного поля не рассматривается как изменение. Выход за пределы проектного поля считается изменением и обычно требует одобрения регуляторного органа. Проектное поле предлагается заявителем и является объектом регуляторной экспертизы и утверждения;

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

4. Производство

Разделы настоящего Руководства соответствуют структуре раздела 3.2.Р.3 Процесс производства лекарственного препарата Модуля 3 регистрационного досье (Производство). В данном разделе отражаются сведения, указанные в следующих разделах регистрационного досье:

Р.3.1. Производитель (производители).

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

Р.3.3. Описание производственного процесса и его контроля.

Р.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

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

В регистрационном досье регистрируемого лекарственного препарата должны быть описаны только аспекты производства конкретной продукции; не следует указывать информацию, связанную с надлежащей производственной практикой (GMP).

4.1. Производитель (производители)

По каждой стадии производственного процесса (включая сборку и испытания) необходимо предоставить подробную информацию обо всех задействованных отдельных производственных площадках (в том числе тех, которые принадлежат этой же компании) и испытательной лаборатории. Необходимо указать наименование, адрес (местонахождение) и сферу ответственности каждого производителя, включая контрактные производства. Должна быть указана компания, которая несет ответственность за выпуск продукции на рынок. Необходимо указать информацию только о тех площадках, которые задействованы в производстве и контроле готовой продукции до выпуска.

4.2. Состав на серию (производственная рецептура)

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

Заявление на регистрацию серий разного размера необходимо в достаточной степени обосновать с учетом указаний, приведенных в руководстве по валидации процессов [4].

Если имеется несколько форм выпуска нерасфасованной продукции или она расфасовывается в упаковки разного размера, размер серии продукции должен определяться по первоначальному нерасфасованному количеству продукции до разделения. Если продолжительность последующих процессов и упаковки считается критичной (например, если речь идет об асептическом наполнении произведенной продукции), необходимо указать принцип разделения продукции.

Размер серии продукции, подлежащей выпуску на рынок, должен соизмеряться с количеством пригодного производственного 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).

При наличии подсерий, сформированных и собранных вместе для последующей обработки, должен указываться их состав и номер каждой серии соответствующего размера. Кроме того, если общий объем продукции в серии был разделен в конце производственного процесса с целью учета производственной мощности оборудования, это также должно быть четко указано. Количество подсерий каждой серии соответствующего размера должно быть обосновано.

При непрерывном производстве сведения о размере серии в традиционном понимании могут оказаться нерелевантными, однако следует определить, что подразумевается под серией. Необходимо также указать ожидаемую продолжительность (по времени) производственного цикла.

Кроме того, следует указать наименования, количество всех ингредиентов, используемых в ходе производства, а также применяемые к ним стандарты качества. К ним относятся ингредиенты, которые удаляются из продукта во время производственного процесса, например, гранулирующие жидкости, растворители и газы.

Следует также указать ингредиенты, которые не всегда используются, например, кислоты и щелочи для корректировки величины pH.

Избытки необходимо четко указать в количественном выражении и обосновать в разделе регистрационного досье Фармацевтическая разработка.

При наличии соответствующего обоснования могут указываться верхний и нижний допустимый предел фактического количества того или иного ингредиента. 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.

4.3. Описание процесса производства и методов технологического контроля

4.3.1. Общие аспекты

Необходимо дать подробное описание производственного процесса и

приложить к нему схему, на которой будет отражена каждая стадия процесса с соответствующим внутрипроизводственным контролем (при необходимости) и отражающей каждую стадию, на которой материалы вводятся в производство. Если предлагается проектное поле, оно должно быть открытым. Важными критериями описания производственных процессов являются полнота, указание необходимых деталей и последовательная характеристика стадий процесса, включая размер серии(й) и тип(ы)/размер(ы) 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 испытаний готовой продукции.

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

Необходимо определить стадии и точки, на которых осуществляется производственный контроль, проводятся промежуточные тесты или контроль готовой продукции. Чтобы процесс стал полностью понятным и дать возможность оценить обоснованность протокола валидации/ валидационных исследований процесса для обоснования заявленного производственного процесса, в описании стадий данного процесса должны быть отражены необходимые подробности, в частности, соответствующие параметры процесса наряду с их контрольными значениями или диапазонами.

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

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

Для некоторых типов продукции [4] валидация полномасштабного производственного процесса на момент подачи заявления на регистрацию не

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

Для каждого процесса производства лекарственного препарата (включая его продолжительность, время хранения и условия транспортировки) определяется соответствующая стратегия контроля которая должна быть изложена на основании исследований по разработке. Следует обратить внимание на то, в какой степени осуществляется обеспечение качества в рамках производственного процесса. Следует оценить значимость описания и контроля процесса в рамках общей стратегии контроля. Предполагается, что при испытании готовой продукции в режиме реального времени [7], при определении проектного поля [1] или при использовании стандартного производственного процесса могут использоваться разные стратегии контроля. Возможные элементы стратегии контроля описаны в глоссарии руководств ICH Q8 [1] и Q10 [8].

4.3.2. Требуемая степень детализации при описании производственного процесса

Несмотря на то, что описание процесса неразрывно связано с другими элементами стратегии контроля [1], существует необходимость достаточно подробного описания производственного процесса, поскольку одно лишь испытание готовой продукции не может гарантировать устойчивое качество продукции. Те же требования применяются к степени детализации описания производственного процесса независимо от подхода к разработке, т. е. разработан ли продукт в рамках традиционного или углубленного подхода [1].

Для каждой производственной операции необходимо описать принцип работы используемого оборудования. Как правило, необходимо указывать тип оборудования (использование обобщенной фразы «соответствующее оборудование» недопустимо). Необходимо четко обозначить критические стадии и точки, на которых осуществляется внутрипроизводственный контроль, проводятся промежуточные испытания или контроль готовой продукции.

Производственные стадии должны быть достаточно подробно описаны, в частности необходимо указать соответствующие параметры процесса наряду с их контрольными значениями или диапазонами (использование обобщенной фразы «типичные заданные значения» недопустимо). Параметры производственного процесса, указанные в его описании, не должны ограничиваться критическими параметрами, необходимо указать все параметры, показавшие во время разработки необходимость их контроля или мониторинга во время каждой единичной производственной операции.

Это необходимо для обеспечения требуемого уровня эффективности этапа производственного процесса и качества готовой продукции. Необходимо соответствующим образом представить подробную информацию о некритических параметрах процесса производства, в том числе, по крайней мере, стандартное/основное описание соответствующих этапов процесса.

Пример того, какие данные должны быть включены в описание производственного процесса, приведен в Приложении.

4.3.3. Технологические изменения, вносимые в производственный процесс

Как правило, предполагается, что независимо от количества площадок производства готового продукта, по существу для производства конкретного лекарственного препарата применяется один и тот же производственный процесс. Однако, может потребоваться внесение технологических изменений, если для производства лекарственного препарата предусмотрено несколько производителей или площадок. В зависимости от наличия оборудования, для одних и тех же технологических операций может использоваться разное оборудование. Следующие примеры отражают возможное внесение технологических изменений в разные этапы производственного процесса.

Твердые дозированные лекарственные формы

Различное оборудование может использоваться для:

- влажной грануляции (гранулятор с большим сдвиговым усилием, гранулятор с малым сдвиговым усилием или гранулятор с псевдооживленным слоем);
- высушивания гранул (например, гранулятор с псевдооживленным слоем, сушильная камера, система однореакторного синтеза (гранулятор/осушитель с большим сдвиговым усилием));
- сухой грануляции (вальцевания или брикетирования);

- измельчения/просеивания (вибрационная, шаровая, или молотковая мельница);
- покрытия оболочкой (например, для нанесения покрытие с помощью обволакивающих установок барабанного типа или в псевдооживленном слое);
- сухого смешения (например, смеситель с большим сдвиговым усилием, смеситель ингредиентов в контейнерах, конический шнековый смеситель, V-образный смеситель); и
- таблетирования с помощью таблеточного пресса, оборудованного измерительными приборами или управляемого вручную.

Жидкие лекарственные формы

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

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

При представлении отдельных схем в регистрационное досье заявитель должен указать изменения, вносимые в разные этапы производственного процесса, и сравнить эти изменения. Заявитель должен обосновать и подтвердить соответствующими данными, что эти изменения, основанные на факте использовании различного оборудования, не оказывают значительного влияния на качество лекарственного препарата. Также в соответствующих случаях необходимо описать меры внутрипроизводственного контроля и

соответствующие допустимые предельные значения. Если предлагается внести изменения на разных производственных площадках, информация о таких изменениях всегда должна быть указана в том же разделе Модуля 3 документа, но при необходимости дифференцирована с учетом фактической производственной площадки.

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).

4.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

Все критические стадии и промежуточная продукция в ходе производства готового лекарственного препарата должны быть перечислены в данном разделе, включая информацию о стратегии отбора проб, примененных методах испытаний и критериях приемлемости. Тот факт, что параметр процесса контролируется, верифицируется и находится в пределах диапазона, при котором он не влияет на критический показатель качества (CQA), не делает его по умолчанию некритическим. Несмотря на снижение рисков, в описание должна быть включена информация о мониторинге с установленными критериями приемлемости с целью обеспечения достаточного контроля. Необходимо представить обоснование идентификации стадий как критических или некритических со ссылкой на экспериментальные данные по фармацевтической разработке (например, таблицу оценки рисков), если применимо.

Хранение нерасфасованного продукта (bulk)

Производственный процесс, как правило, включает в себя серию последовательных стадий обработки, причем результат каждой стадии считается отдельным до его включения в следующий производственный этап после возможного проведения испытаний на подтверждение качества. Таким образом, каждый выделенный материал может считаться нерасфасованным продуктом (bulk) и, в зависимости от лекарственной формы и предложенных

производственных помещений, и условий, нерасфасованная продукция (возможно производство нескольких серий нерасфасованной продукции в ходе одного процесса) может храниться и, при необходимости, транспортироваться в надлежащем контейнере до дальнейшей обработки. Таким образом, хранение нерасфасованного продукта (bulk) – это любой этап производственного процесса фармацевтической продукции, при котором нерасфасованная продукция хранится в соответствующей зоне хранения перед дальнейшей обработкой, например, нерасфасованный раствор перед розливом, грануляты, таблетки без оболочки и т. д.

Необходимо указать, подлежит ли хранению нерасфасованная продукция, и, если «да», то при каких условиях. Необходимо указать максимальное время хранения нерасфасованной продукции и подтвердить его соответствующими данными (например, путем проверки максимального времени хранения в ходе валидационных исследований процесса или путем проведения соответствующих испытаний стабильности при бестарном хранении). Кроме того, в соответствующих случаях необходимо указать максимальное время для каждого отдельного этапа производства или их сочетания (например, от начала производства до упаковки в рамках производства в асептических условиях). Причины продления времени хранения/обработки должны быть указаны и соответствовать требованиям Правил GMP. Несмотря на то, что это нигде не указано, как правило, длительным считается хранение твердых дозированных лекарственных форм более 30 дней и хранение стерильной продукции более 24 часов.

В соответствующих случаях необходимо указать данные стабильности для обоснования времени хранения (как минимум для двух опытных партий). 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 ИСН, то должны применяться другие условия).

При бестарном хранении срок годности продукции должен рассчитываться в соответствии с Примечанием к Руководству по началу отсчета срока годности готовых лекарственных форм [9]. 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.

Процедура транспортировки нерасфасованной продукции между производственными площадками должна быть объяснена и обоснована. Должны приниматься во внимание принципы Руководства по GDP [10] и положения Приложения 15 к Правилам GMP. Результат краткосрочных или продолжительных отклонений от исходных условий хранения должен обсуждаться и, при необходимости, подкрепляться данными об ускоренных испытаниях стабильности.

Должна быть обоснована пригодность предлагаемой системы упаковки/укупорки нерасфасованной продукции. Характер и объем необходимой информации зависит от природы нерасфасованной продукции. Материалы системы упаковки/укупорки нерасфасованной продукции должны быть описаны в регистрационном досье и указаны в ее спецификации.

4.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

В настоящем разделе должно быть представлено описание, результаты валидации и/или оценочных исследований и документация. Более подробную информацию см. в Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье [4].

Библиография

1. ICH Q8 (R2) (Фармацевтическая разработка)
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "Об утверждении Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза"
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза"
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от N . Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данных для предоставления в регистрационном досье.
5. EMA/CHMP/QWP/324350/2013, Concept paper on the need for revision of the note for guidance on manufacture of the finished dosage form.

6. EMA/CHMP/QWP/245074/2015, Guideline on manufacture of the finished dosage form/ Draft
7. Руководство по испытаниям готовой продукции в режиме реального времени EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Ред. 1
8. ICH Q10 (Фармацевтическая система качества)
9. Руководство по началу отсчета срока годности готовых лекарственных форм. Проект для принятия в рамках ЕАЭС. (на основе Note for guidance on the start of shelf-life of the finished dosage form CPMP/QWP/072/96 / 297 EMEA/СVMP/453/01
10. Правила надлежащей дистрибьюторской практики (GDP) лекарственных препаратов для медицинского использования 2013/С 343/01
11. ICH Q9 Quality risk management (Управление риском для качества)

Приложение

Пример описания производственного процесса: предполагаемая степень подробности

Фармацевтический продукт: таблетки 200 мг

Технологическая операция: влажная грануляция

Тип технологической операции: грануляция с большим сдвиговым усилием

Тип оборудования: Вертикальный формовочный гранулятор с мешалкой (заднеприводный), объем 600 л

Неполный перечень технологических параметров, которые следует учитывать:

- Размер ячеек сита.
- Время смешивания связующего раствора.
- Скорость смешивания связующего раствора.
- Объем наполнения.
- Время приготовления предварительной смеси.
- Скорость перемешивания предварительной смеси.
- Скорость измельчения предварительной смеси.
- Давление связующего раствора.
- Скорость потока связующего раствора.
- Общее количество связующего раствора.
- Скорость вращения мешалки на разных этапах грануляции.
- Скорость вращения измельчителя на разных этапах грануляции.
- Время формирования влажной массы.
- Температура в корпусе гранулятора.
- Температура продукции.
- Размер отверстий в сетке для протираания влажной массы.

Перечень параметров, необходимость контроля или мониторинга которых в ходе каждого процесса была выявлена при разработке:

- Объем наполнения.
- Время приготовления предварительной смеси.
- Скорость потока связующего раствора.
- Общее количество связующего раствора.
- Скорость вращения мешалки на разных этапах.

- Скорость вращения измельчителя на разных этапах.
- Время формирования влажной массы.
- Размер отверстий в сетке для протирания влажной массы.

Подробное описание:

1. Взвесить и просеять необходимое количество лекарственного вещества и вспомогательных веществ для грануляции.
2. Взвесить необходимое количество связующего вспомогательного вещества и очищенной воды; залить очищенную воду в смеситель и растворить связующее вспомогательное вещество; перемешивать до образования прозрачного раствора.
3. Поместить лекарственное вещество, вспомогательное вещество для грануляции 1, вспомогательное вещество для грануляции 2 и вспомогательное вещество для грануляции 3 в барабан смесителя-гранулятора с большим сдвиговым усилием. Требуемый объем наполнения: 30 % м/о (180 кг).
4. Перемешивать сухой материал в течение 2 минут (требуемая скорость мешалки 95 об/мин, измельчитель выключен).
5. Увлажнить сухую смесь (из пункта 4) связующим раствором (из пункта 2) путем мелкого распыления через двойную форсунку со скоростью 9 кг/мин в течение 3 минут (общее количество добавленного раствора 27 кг м/м), требуемая скорость мешалки 95 об/мин, измельчитель выключен).
6. Перемешивать влажную массу при помощи мешалки в течение 5 минут (требуемая скорость мешалки 172 об/мин, скорость измельчителя 2000 об/мин).
7. Протереть влажную массу через сетку с размером отверстия 1 мм и поместить ее в сушилку с псевдоожиженным слоем.

Описание производственного процесса (традиционная заявка):

Технологическая операция №	Параметр	Контрольное значение
3/ Загрузка	Объем наполнения	30 % м/о (180 кг)
4/ Предварительное смешивание	Время	2 минуты
5/ Добавление связующего раствора	Скорость потока	9 кг/мин
	Общее количество	15 % м/м (27 кг)
	Скорость мешалки	95 об/мин
	Скорость измельчителя	0
	Время	3 минуты
6/ Формирование влажной массы	Скорость мешалки	172 об/мин
	Скорость измельчителя	2000 об/мин
	Время	5 минут
7/ Протирание влажной массы	Размер отверстий в сетке	1 мм

Описание производственного процесса
(заявка с учетом концепции «QbD/ Quality-by-Design, качество через разработку»):

Технологическая операция №	Параметр	Критичность	Контрольное значение или диапазон
3/ Загрузка	Объем наполнения	Не критично	25—35 % м/о (151—209 кг)
4/ Предварительное смешивание	Время	Не критично	1—3 минуты
5/ Добавление связующего раствора	Скорость потока	Не критично	5—15 кг/мин
	Общее количество	Критично	12—18 % м/м (22—32 кг)
	Скорость мешалки	Не критично	80—110 об/мин
	Скорость измельчителя	Не критично	0
	Время	Не критично	2—4 минуты
6/ Формирование влажной массы	Скорость мешалки	Критично	155—189 об/мин
	Скорость измельчителя	Критично	1300—2500 об/мин
	Время	Критично	3—7 минут
7/ Протирание влажной массы	Размер отверстий в сетке	Не критично	0,595—1,41мм

Следует учитывать:

- Одинаковую степень подробности независимо от типа заявки (традиционный или углубленный подход к фармацевтической разработке);
- Описываемую технологию производства;
- Мощность / тип описываемого оборудования;
- Критичные и некритичные описанные параметры процесса (с контрольными значениями или диапазонами), обеспечивающие подробное описание процессов;
- Сокращенный перечень параметров процесса, оставшихся в описании, по сравнению с первоначальным перечнем; было принято во внимание следующее:
 - Природа лекарственного вещества (например, лекарственное вещество химически устойчиво, вследствие чего нет необходимости в описании температур окружающей среды и продукции);
 - Уровень сложности лекарственной формы (например, таблетки являются высокодозированными, вследствие чего нет необходимости в подробном описании этапа предварительного смешивания);
- Уровень сложности процесса (например, просеивание сырья перед обработкой не является важным этапом, вследствие чего нет необходимости в описании размеров сита для просеивания; приготовление связующего раствора является простой операцией, правильность которой определяется только путем визуального контроля готового раствора, вследствие чего нет необходимости в описании параметров смешивания; процедура добавления связующего

раствора находит должное отражение в выходной «скорости потока», вследствие чего нет необходимости в указании давления жидкости и скорости работы насоса). Ни один из критичных показателей качества промежуточной или готовой продукции не зависит от процедур просеивания и приготовления связующего раствора. По этой причине в описании не содержится информация о параметрах процесса для данных операций.