

О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 года № 26.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 и статьей 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза для устранения различий в требованиях, предъявляемых к разработке и производству активных фармацевтических субстанций,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при разработке и производстве активных фармацевтических субстанций применять Руководство согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 22 декабря 2020 г. № 26

РУКОВОДСТВО

по разработке и производству активных фармацевтических субстанций

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство описывает подходы к разработке и процессу производства активных фармацевтических субстанций включая стадии, необходимые для снижения содержания примесей, а также рекомендации по включению сведений в разделы 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. Настоящее Руководство поясняет принципы, описанные в главах 2 и 3 части III Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики), в части, касающейся разработки и

производства активных фармацевтических субстанций, а также в руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств, принимаемом Евразийской экономической комиссией.

2. Производитель вправе выбирать различные подходы к разработке активных фармацевтических субстанций. В настоящем Руководстве для различия двух возможных подходов используются термины "традиционный" подход и "расширенный" подход. При традиционном подходе задаются установочные точки и рабочие диапазоны параметров процесса, а стратегия контроля качества активной фармацевтической субстанции, как правило, основана на подтверждении воспроизводимости процесса производства и соблюдении установленных критериев приемлемости во время испытаний. При расширенном подходе более активно применяются принципы и инструменты управления рисками для качества и научные данные для выявления и понимания параметров процесса производства, а также единичных операций, которые влияют на критические показатели качества, что необходимо для разработки соответствующей стратегии контроля качества, действующей на протяжении всего жизненного цикла активной фармацевтической субстанции, и позволяет установить проектное поле (пространство проектных параметров).

3. Понимание физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и процесса ее производства может использоваться для оптимизации подходов уполномоченных органов государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) при оценке качества и безопасности лекарственных препаратов. Степень оптимизации подходов при этом зависит от научной обоснованности сведений, приведенных в регистрационном досье лекарственного препарата.

4. Настоящее Руководство распространяется на активные фармацевтические субстанции, указанные в главе 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила проведения исследований биологических лекарственных средств) и в разделе II приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утвержденному Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151, а также может применяться в отношении других видов продуктов после консультации с соответствующими уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов.

5. Настоящее Руководство не применяется при составлении регистрационного досье на этапах клинической разработки лекарственного препарата, однако его следует учитывать в процессе разработки активной фармацевтической субстанции.

II. Определения

6. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"выпускающие испытания в реальном времени" (– испытания, позволяющие оценивать и обеспечивать качество внутривыпускного (промежуточного) продукта и (или) готового лекарственного препарата, основываясь на данных процесса производства, которые, как правило, включают в себя обоснованную комбинацию измеренных показателей материала и контроля процесса;

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

"стадия химической трансформации" – стадия синтеза химической структуры активной фармацевтической субстанции из молекулярных фрагментов-предшественников, (как правило, предусматривает образование или разрыв С-Х или С-С связи);

"целевой профиль качества лекарственного препарата" – заранее сформулированное резюме характеристик качества лекарственного препарата, которые в идеале будут достигнуты, чтобы обеспечить запланированный уровень качества, с учетом безопасности и эффективности лекарственного препарата.

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных Правилами надлежащей производственной практики и Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств.

III. Разработка процесса производства активных фармацевтических субстанций

7. Целью разработки процесса производства активной фармацевтической субстанции является достижение такого процесса производства, который способен на постоянной основе производить активную фармацевтическую субстанцию заданного качества.

1. Связь качества активной фармацевтической субстанции с лекарственным препаратом

8. Требуемое качество активной фармацевтической субстанции зависит от ее назначения в составе лекарственного препарата, а также от физических, химических, биологических и микробиологических свойств и характеристик, способных повлиять на разработку лекарственного препарата (например, растворимость активной фармацевтической субстанции способна повлиять на выбор лекарственной формы). Целевой профиль качества лекарственного препарата, потенциальные критические

показатели качества лекарственного препарата и предыдущий опыт производства родственных по своему химическому строению продуктов, могут помочь выявить потенциальные критические показатели качества разрабатываемой активной фармацевтической субстанции. Оценка критических показателей качества может прорабатываться более глубоко в процессе разработки активной фармацевтической субстанции.

2. Инструменты разработки процесса производства активных фармацевтических субстанций

9. Управление рисками для качества (в соответствии с главой 2 части III Правил надлежащей производственной практики) может применяться в различных видах деятельности, включая оценку вариантов организации процесса производства активных фармацевтических субстанций, оценку показателей качества и параметров процесса производства, а также обеспечение улучшения качества серий при их рутинном производстве. Оценка рисков можно провести в начале процесса разработки активных фармацевтических субстанций и повторять ее по мере накопления данных. Можно использовать как формализованные, так и неформализованные инструменты управления рисками для качества (например, описанные в профильной научной литературе инструменты или внутренние процедуры производителя активной фармацевтической субстанции).

10. Управление накопленными знаниями об активной фармацевтической субстанции (в соответствии с главой 3 части III Правил надлежащей производственной практики) также способствует разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции. К потенциальным источникам информации об активной фармацевтической субстанции относятся ранее полученные данные исследований по ее разработке, устоявшиеся биологические, химические и инженерные подходы, техническая литература и накопленный производственный опыт. Данные, полученные на основании ранее приобретенных знаний, включая платформенное производство, могут использоваться для обоснования разработки промышленного производства активной фармацевтической субстанции и обеспечить понимание его критических стадий.

3. Подходы к разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций

11. Стратегии разработки активной фармацевтической субстанции могут отличаться у разных производителей и для разных активных фармацевтических субстанций одной и той же химико-фармакологической группы. Подход к разработке и ее объем также могут изменяться. Информацию о таких изменениях следует включить в регистрационное досье лекарственного препарата. Эти подходы применимы к разработке лекарственных препаратов и процесса производства активной

фармацевтической субстанции. Заявитель может выбрать традиционный или расширенный подход к разработке активной фармацевтической субстанции либо комбинацию этих подходов.

12. Традиционный подход к разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции включает в себя (но не ограничивается этим):

а) определение потенциальных критических показателей качества активной фармацевтической субстанции, позволяющих изучать и контролировать характеристики, оказывающие влияние на качество лекарственного препарата;

б) определение надлежащего процесса производства активной фармацевтической субстанции;

в) определение стратегии контроля в целях обеспечения эффективности процесса производства и требуемого качества активной фармацевтической субстанции.

13. Расширенный подход к разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций дополнительно предусматривает:

а) применение систематизированного подхода к пониманию, оценке и совершенствованию процесса производства, включая выявление на основании ранее полученных данных, экспериментирования и оценки рисков показателей качества материалов (исходного сырья, исходных материалов, вспомогательных материалов, реагентов, растворителей, технологических добавок, промежуточных продуктов) и параметров процесса производства, способных повлиять на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции;

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

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

14. Более детальное изучение и понимание физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции, выявленных в результате использования расширенного подхода к разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций, могут содействовать непрерывному улучшению качества лекарственного препарата и внедрению инноваций в процесс его производства на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

IV. Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции

15. Потенциальные критические показатели качества активной фармацевтической субстанции используются для определения направления процесса ее разработки. По

мере накопления знаний об активной фармацевтической субстанции и понимания процесса ее производства перечень потенциальных критических показателей качества допускается изменять.

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

17. Профиль примесей является важным потенциальным критическим показателем качества активной фармацевтической субстанции ввиду потенциального влияния примесей на безопасность лекарственного препарата. К примесям химических соединений относятся органические примеси (включая потенциально мутагенные примеси), неорганические примеси (например, остаточные металлы) и остаточные растворители. Примеси биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов могут быть производственными и родственными. К производственным примесям относятся примеси, связанные с клеточным субстратом (например, белки клетки-хозяина (БКХ) и ДНК клетки-продуцента), примеси, связанные с культивированием клеток (например, компоненты питательной среды), примеси, связанные с нижестоящими процессами (например, вещества, вымываемые из колонок). Установление критических показателей качества биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов также должно предусматривать проведение анализа контаминантов, включая все привносимые посторонние агенты, которые не являются частью процесса производства (например, при контаминации посторонними вирусами, бактериями или микоплазмой).

18. Установление критических показателей качества сложных лекарственных препаратов может быть затруднительным (например, биотехнологические (биологические) лекарственные препараты обычно обладают настолько большим числом показателей качества, что практически невозможно полностью оценить влияние на безопасность и эффективность лекарственного препарата каждого из них). В целях ранжирования критических показателей качества или расстановки приоритетов для них следует провести оценку рисков для качества. Ранее полученные знания следует использовать в начале разработки, а оценку рисков для качества обновлять по мере получения результатов разработки (включая данные доклинических и клинических исследований) на протяжении жизненного цикла лекарственного

препарата. Знания о механизме действия активной фармацевтической субстанции и установлении биологических характеристик (например, проведение исследований, направленных на оценку структурно-функциональных зависимостей в молекуле активной фармацевтической субстанции между положениями заместителей и реализацией эффекта молекулы в организме) могут вносить вклад в оценку рисков для качества некоторых показателей лекарственного препарата.

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

19. Во время разработки процесса производства активной фармацевтической субстанции следует выявить, какие показатели качества материалов (исходного сырья, исходных материалов, реагентов, растворителей, вспомогательных материалов, промежуточных продуктов) и параметры процесса производства подлежат контролю. Оценка рисков для качества может помочь выявить показатели качества материалов и параметры процесса производства, которые могут влиять на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции. Стратегия контроля качества должна включать в себя те показатели материалов и параметры процесса производства, важность которых для качества активной фармацевтической субстанции установлена.

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

21. В случае разработки химических соединений основное внимание сосредоточивается на знаниях о примесях и их контроле. Необходимо понимать процесс образования примесей, их дальнейшие изменения (вступает ли примесь в реакции, изменяет ли примесь свою химическую структуру), процесс очистки от них (

удаляется ли примесь посредством кристаллизации, экстракции и т. д.), а также связь этих примесей с конечными примесями, которые в итоге становятся критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции. Процесс производства необходимо оценить для точки установления надлежащего контроля примесей на каждом производственном этапе.

22. При традиционном подходе, спецификации материалов и диапазоны параметров процесса могут первоначально основываться на истории производства серий и одновариантных экспериментах. Расширенный подход может обеспечить более глубокое понимание взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса производства с критическими показателями качества и эффектом взаимодействий. В примере 1 пункта 91 настоящего Руководства описана разработка проектного поля для технологического процесса получения активной фармацевтической субстанции на основании ранее полученных данных и принципов химического синтеза.

23. Для выявления этапов процесса производства, вероятнее всего способных влиять на потенциальные критические показатели качества, во время разработки проектного поля (пространства проектных параметров) активной фармацевтической субстанции следует использовать оценку рисков для качества. В дальнейшем оценкой рисков можно воспользоваться, чтобы спланировать процесс разработки активной фармацевтической субстанции с более глубоким изучением тех областей разработки, которые являются критическими с точки зрения связи между процессом производства и качеством активной фармацевтической субстанции. Использование расширенного подхода для установления соответствующих параметров спецификации и диапазонов параметров процесса производства активных фармацевтических субстанций включает в себя:

а) выявление потенциальных источников вариабельности процесса;

б) выявление показателей качества материалов и параметров процесса, вероятнее всего обладающих наибольшим влиянием на качество активной фармацевтической субстанции (оно может основываться на ранее полученных знаниях и подходах к оценке рисков для качества);

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

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

24. Для поддержки исследований по разработке процесса производства следует разработать и использовать маломасштабные модели. При разработке модели следует учитывать эффекты масштабирования. Она должна быть репрезентативной в

отношении предлагаемого промышленного процесса производства. Научно обоснованная модель может позволить прогнозировать качество и может быть использована для обоснования экстраполяции рабочих условий для масштабирования производства и оборудования.

2. Проектное поле (пространство проектных параметров)

25. Работа в пределах проектного поля (пространства проектных параметров) не рассматривается в качестве изменения процесса производства. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения процесса производства и, как правило, влечет за собой необходимость внесения пострегистрационных изменений в регистрационное досье лекарственного препарата. Проектное поле (пространство проектных параметров) предлагается заявителем и является объектом экспертизы в процессе регистрации лекарственного препарата и одобрения его регистрации.

26. Принципы создания проектного поля (пространства проектных параметров) при расширенном подходе к разработке лекарственного препарата применимы к активной фармацевтической субстанции. Способность правильно оценить значимость и влияние изменений показателей качества материалов и параметров процесса производства на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и границы проектного поля зависит от степени понимания процесса производства и свойств лекарственного препарата.

27. Проектное поле (пространство проектных параметров) можно создать, основываясь на ранее полученных знаниях, основных принципах и (или) эмпирическом понимании процесса синтеза и производства активной фармацевтической субстанции. В целях обоснования проектных полей при разных масштабах производства и разном оборудовании можно использовать модели (например, качественные, количественные).

28. Проектное поле (пространство проектных параметров) можно создать для единичной операции (например, реакции, кристаллизации, дистилляции, очистки) или для комбинации выбранных единичных операций. Единичные операции, включаемые в такое проектное поле (пространство проектных параметров), следует, как правило, выбирать на основании их влияния на критические показатели качества, они необязательно должны быть последовательными. Следует оценить взаимосвязь между стадиями процесса производства с целью установления контроля кумулятивного образования и удаления примесей. Проектное поле (пространство проектных параметров), охватывающее несколько единичных операций, может давать большую производственную гибкость.

29. Разработка и утверждение проектного поля для некоторых биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций могут быть затруднительными в силу факторов, включающих в себя вариабельность процесса и сложность активной фармацевтической субстанции (например, посттрансляционные

модификации). Указанные факторы способны влиять на остаточный риск (например, возможность непредвиденных изменений критических показателей качества вследствие неопределенности, обусловленной чувствительностью показателей качества к изменению масштаба производства), сохраняющийся после утверждения проектного поля. В зависимости от величины остаточного риска, заявителю целесообразно описать в регистрационном досье лекарственного препарата меры, принимаемые при перемещении показателей качества и производственного процесса в пределах проектного поля (пространства проектных параметров) на пострегистрационном этапе. Указанные меры должны характеризовать, каким образом можно использовать знания о процессе, стратегию контроля качества и методы установления характеристик для оценки качества продукта после перемещения показателей качества и производственного процесса внутри утвержденного проектного поля (пространства проектных параметров).

V. Информация о разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций

30. В сведениях о разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции (преимущественно в разделе 3.2.S.2.6 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата) следует отразить существенные изменения во время процесса разработки, связать релевантные серии активной фармацевтической субстанции (репрезентативные серии соответствующие определенному этапу разработки) со стадией разработки процесса производства, использованного для их получения, и объяснить, каким образом при определении важных аспектов процесса производства и стратегии контроля были использованы ранее полученные знания, оценка рисков для качества и другие исследования (например, экспериментальные исследования, моделирование, симуляции). Сведения о разработке процесса производства должны быть логически организованы и хорошо понятными. Производители вправе подавать сведения о разработке процесса производства в свободной форме, с учетом рекомендаций в соответствии с пунктом 31 настоящего раздела.

1. Резюме разработки всего процесса производства активных фармацевтических субстанций

31. В регистрационном досье лекарственного препарата раздел по разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций производства следует начинать с резюме, описывающего важные стадии разработки процесса и объясняющего, как они связаны с обеспечением достижения целевого качества активной фармацевтической субстанции. Резюме включает в себя:

перечень критических показателей качества активной фармацевтической субстанции;

краткое описание стадий разработки процесса производства и значимых изменений стратегии контроля качества;

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

краткое описание разработки всех проектных полей.

После резюме разработки всего процесса производства лекарственного препарата в раздел по разработке процесса производства активной фармацевтической субстанции регистрационного досье включаются детализированные сведения в соответствии с пунктами 32 – 44 настоящего раздела.

2. Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции

32. В разделе по разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций в регистрационном досье лекарственного препарата следует перечислить критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и представить обоснование их выбора. В некоторых случаях следует обосновать, почему другие свойства и характеристики, которые могли бы рассматриваться в качестве потенциальных критических показателей качества, не включены в перечень критических показателей качества.

33. Следует представить ссылки на сведения, содержащиеся в соответствующих разделах регистрационного досье лекарственного препарата (например, в разделе 3.2.S.3.1 модуля 3), обосновывающие выбор таких свойств и характеристик в качестве критических показателей качества. Описание связи критических показателей качества активной фармацевтической субстанции с критическими показателями качества лекарственного препарата следует представить в разделе по фармацевтической разработке лекарственного препарата регистрационного досье (например, в разделе 3.2.P.2.1 модуля 3).

3. История процесса производства активных фармацевтических субстанций

34. В регистрационном досье следует представить описание и анализ существенных изменений, внесенных в процесс производства активных фармацевтических субстанций или производственную площадку:

серий активной фармацевтической субстанции, использованных для подачи лекарственного препарата на регистрацию (например, использованных в доклинических и клинических исследованиях или исследованиях стабильности);

серий активной фармацевтической субстанции промышленного масштаба (при наличии).

Описание должно иметь хронологическую последовательность и заканчиваться представляемым на регистрацию процессом производства серий активной фармацевтической субстанции промышленного масштаба, планируемых к выпуску в обращение.

35. Рекомендуется представить (например, в разделе 3.2.S.4.4 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата) или указать ссылку на сведения о ранее выпущенных сериях (размер или масштаб, место и дата производства серии, использованная технологическая схема и процесс, целевое назначение (например, в определенном токсикологическом или клиническом исследовании)) позволяющие обосновать данные сравнительного аналитического испытания релевантных серий активной фармацевтической субстанции.

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

37. Раздел по описанию предшествующих вариантов процесса производства активных фармацевтических субстанций должен содержать анализ сопоставимости этих субстанций во время разработки в соответствии с главой 9.1 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств. В него необходимо включить анализ полученных данных, в том числе обоснование выбора испытаний и оценки результатов испытаний. Испытания, проводимые для оценки влияния производственных изменений на активную фармацевтическую субстанцию и соответствующий лекарственный препарат, могут также включать в себя доклинические и клинические исследования. Следует привести перекрестные ссылки на такие исследования в других модулях регистрационного досье лекарственного препарата.

4. Исследования по разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций

38. Рекомендуется перечислить в регистрационном досье лекарственного препарата исследования по разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций и оценку рисков для качества, использованные для обоснования важных аспектов процесса производства серий активной фармацевтической субстанции промышленного масштаба, планируемых к выпуску в обращение, а также стратегии контроля, описанные в регистрационном досье лекарственного препарата (например, в табличной форме). Следует представить цель или конечное назначение каждого проведенного исследования или оценки рисков для качества.

39. Каждое проведенное исследование по разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций или оценку рисков для качества следует сопровождать кратким резюме, сохранив достаточный объем сведений для того, чтобы эксперт, выполняющий оценку регистрационного досье лекарственного препарата, мог понять цели исследования, полученные данные, способ их анализа, сделанные выводы и влияние исследования на процесс производства или дальнейшую разработку процесса производства активных фармацевтических субстанций.

40. Следует описать и провести анализ отдельных изученных параметров и диапазонов во взаимосвязи с предлагаемыми рабочими условиями или проектным полем процесса производства серий для коммерческого использования (описанного в разделе 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата). Необходимо в достаточной степени описать инструменты оценки рисков для качества и результаты исследования, на которых основано проектное поле (пространство проектных параметров). Пример 2 пункта 91 настоящего Руководства поясняет подход к ранжированию рисков для качества в отношении параметров, оцененных во время разработки проектного поля (пространства проектных параметров) активной фармацевтической субстанции. Если в разработке проектного поля (пространства проектных параметров) приводятся ссылки на ранее полученные данные, необходимо представить соответствующие сведения в регистрационном досье лекарственного препарата и, обосновать их значимость для производства конкретной активной фармацевтической субстанции (при необходимости).

41. Следует также описать маломасштабные модели, если они были использованы для обоснования разработки процесса производства промышленных серий.

5. Описание процесса производства и контроля процесса производства активных фармацевтических субстанций

42. Описание процесса производства активной фармацевтической субстанции представляет собой описание того процесса производства, который заявитель обязуется соблюдать при выпуске в оборот серий активной фармацевтической субстанции промышленного масштаба. В разделе 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье следует представить сведения, достаточные для описания процесса производства и его контроля.

43. Описание процесса производства следует представить в форме блок-схемы и последующего описания процедур производства активной фармацевтической субстанции. В описании следует предусмотреть внутрипроизводственный контроль на каждой стадии или этапе процесса производства. В случае если стадия процесса производства зависит от масштаба, в целях охвата разных рабочих масштабов в описание необходимо включить факторы масштабирования стадий производства. Все проектные поля процесса производства необходимо включить в описание процесса

производства. В примере 3 пункта 91 настоящего Руководства дано представление проектного поля (пространства проектных параметров) для биотехнологического (биологического) лекарственного препарата.

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

VI. Выбор исходных материалов и их источников

1. Выбор исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций

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

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

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

уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена оценивает достаточную степень контроля активной фармацевтической субстанции и процесса ее производства, включая соответствующий контроль примесей. Для проведения этой оценки в регистрационном досье лекарственного препарата процесс производства

активной фармацевтической субстанции должен быть подробно описан с пояснениями, как в ходе процесса производства образуются примеси, как изменения в процессе производства могут повлиять на их образование, поведение и очистку от примесей и почему предлагаемая стратегия контроля подходит для процесса производства активной фармацевтической субстанции. Это, как правило, подразумевает также описание различных стадий химической трансформации молекул в процессе синтеза активной фармацевтической субстанции;

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

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

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

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

При выборе исходных материалов перечисленные выше принципы следует учитывать в совокупности, а не применять каждый отдельно (совокупный учет всех принципов приведен в примере 4 пункта 91 настоящего Руководства).

2. Выбор исходных материалов для полусинтетических активных фармацевтических субстанций

46. В некоторых случаях заявителю целесообразно описать процесс производства активных фармацевтических субстанций, начиная с источника исходного материала (микроорганизма или растительного сырья). Если можно подтвердить, что один из выделенных промежуточных продуктов процесса синтеза удовлетворяет описанным в пункте 45 настоящего Руководства условиям, предъявляемым к выбору исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций, выделенный промежуточный продукт допускается предложить в качестве исходного материала.

Производитель активной фармацевтической субстанции обязан также оценить, допускает ли предлагаемый исходный материал характеристику своих показателей качества методами аналитической химии, включая его профиль примесей, и влияет ли ферментация или растительное сырье и процесс экстракции на профиль примесей такой активной фармацевтической субстанции. Следует также оценить риски микробной и иной контаминации.

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

47. Для производства биотехнологических и некоторых биологических активных фармацевтических субстанций в качестве исходной стадии используются банки клеток. В некоторых случаях их рассматривают в качестве источников материалов, в других – в качестве исходных материалов. Указания по их выбору и описанию содержатся в главах 1, 2 и 5.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

4. Представление в регистрационном досье информации об исходном материале и материале-источнике

48. Заявители обязаны перечислить в регистрационном досье все предлагаемые исходные материалы и источники материалов и представить соответствующие спецификации. Выбор предлагаемых исходных материалов для синтетических и полусинтетических активных фармацевтических субстанций следует обосновать.

5. Обоснование выбора исходных материалов для синтетических активных фармацевтических субстанций

49. Заявитель обязан представить обоснование пригодности каждого предлагаемого исходного материала с позиций общих принципов, описанных в пунктах 45 – 46 настоящего Руководства. В обоснование следует включать сведения о:

а) способности аналитических методик обнаруживать примеси в исходном материале;

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

в) влиянии предлагаемой спецификации на каждый исходный материал и на стратегию контроля.

50. Заявитель обязан представить в качестве обоснования блок-схему, описывающую текущий синтетический путь производства активной фармацевтической субстанции с четким указанием предлагаемых исходных материалов. Изменения спецификации исходных материалов, необходимых для синтеза активной

фармацевтической субстанции, и путей синтеза активной фармацевтической субстанции от исходного материала до конечного продукта должны вноситься в регистрационное досье в соответствии с процедурами, предусмотренными приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 016 г. № 78. Кроме того, исходные материалы и поставщики исходных материалов должны соответствовать актам, входящих в право Союза в части технических регламентов (ТР ЕАЭС 041/2017 "О безопасности химической продукции" и, если применимо, ТР ТС 021/2011 "О безопасности пищевой продукции").

51. Заявителю, как правило, не нужно обосновывать использование химического соединения, доступного на мировом рынке в качестве исходного материала, в тех случаях, когда химическое соединение уже находится в обращении на нефармацевтическом рынке государств-членов, но не используется в качестве исходного материала для производства лекарственных препаратов. Химические соединения, синтезированные по заказу (не в промышленных масштабах), не признаются в качестве соединений, доступных на мировом рынке. Если химическое соединение, полученное посредством синтеза на заказ, предлагается в качестве исходного материала, его применение следует обосновать в соответствии с общими принципами выбора исходных материалов, изложенными в пунктах 45 – 46 настоящего Руководства.

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

6. Обоснование выбора исходных материалов для полусинтетических активных фармацевтических субстанций

53. Если выделенный промежуточный продукт предлагается в качестве исходного материала для полусинтетической активной фармацевтической субстанции, заявителю следует представить обоснование того, что предлагаемый исходный материал удовлетворяет общим принципам выбора исходных материалов, изложенным в пунктах 45 – 46 настоящего Руководства. В противном случае заявитель обязан описать процесс производства, начиная с микроорганизма или растительного сырья, и обеспечить проведение квалификации таких исходных материалов.

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

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

VII. Стратегия контроля

1. Основные принципы

55. Каждый процесс производства активной фармацевтической субстанции, независимо от метода его разработки (с помощью традиционного или расширенного подхода или некоторой их комбинации), предусматривает определенную стратегию контроля.

56. Стратегия контроля может включать в себя следующие этапы (но не ограничиваться этим):

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

контроль, встроенный в дизайн процесса производства (например, последовательность стадий очистки биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций) или порядка добавления реагентов (химических соединений);

внутрипроизводственный контроль (например, внутрипроизводственные испытания и контроль параметров процесса);

контроль активной фармацевтической субстанции (например, выпускающее испытание).

2. Подходы к разработке стратегии контроля

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

58. В целях обеспечения постоянства производства при традиционном подходе к разработке процесса производства и стратегии контроля целевые точки и рабочие диапазоны, как правило, задаются в узком диапазоне, основываясь на полученных производственных данных. Большое внимание уделяется оценке критических показателей качества на стадии активной фармацевтической субстанции (то есть

испытаниям конечного продукта). Традиционный подход дает лишь ограниченную гибкость для рабочих диапазонов с целью учета вариабельности (например, исходных материалов).

59. Расширенный подход к разработке процесса производства дает более глубокое понимание протекания процесса производства, а также физико-химических, фармакологических свойств лекарственного препарата, чем традиционный подход, позволяя более систематизировано выявлять источники вариабельности. Это позволяет разработать более эффективный контроль параметров, показателей и процедур. Стратегию контроля допускается разрабатывать в несколько подходов (этапов), по мере углубления понимания процесса производства активной фармацевтической субстанции в течение жизненного цикла лекарственного препарата. Стратегия контроля, основанная на расширенном подходе, может давать гибкость рабочим диапазонам параметров процесса, позволяя учесть вариабельность (например, исходного сырья, исходных материалов).

3. Вопросы разработки стратегии контроля качества

60. Для достижения качества активной фармацевтической субстанции стратегия контроля должна обеспечивать нахождение каждого критического показателя качества активной фармацевтической субстанции в пределах соответствующего диапазона, границы или распределения значения признака. Подготовка спецификации активной фармацевтической субстанции является частью общей стратегии контроля, в спецификацию необязательно включать все критические показатели качества. Критические показатели качества можно включить в спецификацию и подтвердить их посредством испытания готовой активной фармацевтической субстанции (вариант 1 стратегии контроля качества) либо включить в спецификацию критические показатели качества и подтвердить их посредством контроля предшествующих стадий (например, при выпускающих испытаниях в реальном времени) (вариант 2 стратегии контроля качества) либо критические показатели качества допускается не включать в спецификацию, но обеспечивать их оценку посредством контроля на предшествующих стадиях процесса производства (вариант 3 стратегии контроля качества). Примерами контроля предшествующих стадий является:

внутрипроизводственный контроль;

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

61. Независимо от выбранного варианта подхода к разработке процесса (традиционного или расширенного), использование контроля на предшествующих стадиях должно основываться на оценке и понимании природы источников вариабельности критических показателей качества.

62. Следует принимать во внимание факторы, влияющие на качество активной фармацевтической субстанции на последующих стадиях процесса производства (например, температурные изменения, окислительные условия, освещение, содержание ионов и механический стресс).

63. При разработке стратегии контроля производителю следует предусмотреть контроль определенного критического показателя качества на одной или нескольких стадиях процесса производства, в зависимости от риска, связанного с этим показателем, и способности отдельных контролей выявлять потенциальную проблему (например, ограниченную способность обнаружения низкого количества бактериальной или вирусной контаминации в стерилизованных химических соединениях или биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанциях). В случаях ограниченной способности контрольных испытаний выявлять потенциальную проблему считается, что испытания активной фармацевтической субстанции недостаточно обеспечивают качество, поэтому в стратегию контроля включается дополнительный контроль (например, контроль показателей или внутрипроизводственный контроль).

64. Качество всего исходного сырья, используемого в процессе производства, должно соответствовать своему целевому назначению. Исходное сырье, используемое в операциях, расположенных ближе к концу процесса производства, имеет больший потенциал приносить примеси в активную фармацевтическую субстанцию, чем исходное сырье, используемое на вышестоящих стадиях процесса производства. В связи с этим производители обязаны предусмотреть более строгий контроль качества таких материалов по сравнению с аналогичными материалами, используемыми на вышестоящих стадиях процесса.

4. Представление в регистрационном досье сведений о стратегии контроля качества

65. Сведения, характеризующие стратегию контроля качества, должны включать в себя подробное описание отдельных элементов стратегии контроля, а также, если это оправданно, резюме всей стратегии контроля активной фармацевтической субстанции. В целях облегчения визуального восприятия и понимания всей стратегии контроля допускается представить резюме в табличной форме либо в виде диаграммы (резюме стратегии контроля в табличной форме приведено в примере 5 пункта 91 настоящего Руководства). В резюме следует привести обоснование обеспечения заданного уровня качества активной фармацевтической субстанции отдельными элементами стратегии контроля при их совместном применении.

66. Отдельные элементы стратегии контроля производства активной фармацевтической субстанции следует размещать в соответствующих разделах регистрационного досье лекарственного препарата, включая:

- а) описание производственного процесса и его контроля (раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье);
- б) контроль исходных материалов (раздел 3.2.S.2.3 регистрационного досье);
- в) контроль критических стадий и промежуточной продукции (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье);
- г) контроль качества активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4 регистрационного досье);
- д) система упаковки (укупорки) (раздел 3.2.S.6 регистрационного досье).

VIII. Валидация и оценка процесса производства активных фармацевтических субстанций

1. Основные принципы

67. Валидация процесса производства представляет собой документированное доказательство того, что процесс, осуществляемый в рамках заданных параметров, может работать эффективно и на воспроизводимой основе, при производстве активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, соответствует заранее установленным спецификациям и показателям качества.

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

69. При биотехнологических процессах или асептической обработке и стадиях процесса стерилизации активной фармацевтической субстанции данные, представленные для обоснования валидации процесса производства, включаются в раздел 3.2.S.2.5 регистрационного досье. В отношении активных фармацевтических субстанций, представляющих собой нестерильные химические соединения, результаты исследований по валидации процесса производства в регистрационное досье, как правило, не включаются.

70. Валидация процесса производства, как правило, предусматривает сбор данных достаточного числа промышленных серий (в соответствии с разделом 12.5 части II Правил надлежащей производственной практики). Число серий может зависеть от ряда факторов, но не ограничиваться ими:

- а) сложность валидируемого процесса производства;
- б) степень вариабельности процесса производства;

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

71. В качестве альтернативы традиционной валидации процесса производства допускается использовать непрерывную верификацию процесса производства в рамках протокола валидации процесса первичного производства серий для коммерческого использования, а также при изменениях процесса производства – в целях непрерывного совершенствования на протяжении оставшегося жизненного цикла препарата.

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

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

73. Вклад результатов маломасштабных исследований в общую валидацию процесса производства активной фармацевтической субстанции и стратегии его контроля будет зависеть от подтверждения способности модели небольшого масштаба в достаточной степени отражать предлагаемый процесс производства серий для коммерческого использования. Следует представить данные, подтверждающие, что модель допускает масштабирование и отражает процесс производства серий промышленного масштаба. Успешное подтверждение пригодности маломасштабной модели может позволить производителям предлагать валидацию процесса производства с меньшей зависимостью от испытаний серий для коммерческого использования. Данные серий для коммерческого использования должны подтверждать результаты маломасштабных исследований, проведенных для получения данных в целях обоснования валидации процесса. Научные основания или ссылки на руководства, которые не требуют или специально исключают такие исследования, могут служить достаточным обоснованием проведения определенных исследований только в малом масштабе (например, удаление вирусов).

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

75. Испытания, проводимые для подтверждения жизненного цикла хроматографических колонок, могут предусматривать экспериментальные испытания

на маломасштабных моделях, но они требуют подтверждения в ходе производства промышленного масштаба.

76. Для производства промышленных серий активной фармацевтической субстанции следует оценить предельный возраст клеток *in vitro*. Более подробные указания в отношении соответствующих препаратов содержатся в главах 2 и 5.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

77. Если используется опыт платформенного производства, на момент подачи заявления о регистрации следует подтвердить пригодность стратегии контроля и должным образом валидировать процесс производства активной фармацевтической субстанции. Полномасштабные валидационные исследования должны, как правило, включать в себя данные о заключительном этапе процесса производства и производственной площадке, используемые для производства промышленных серий лекарственного средства.

3. Представление в регистрационном досье лекарственного препарата сведений о разработке процесса производства и иных связанных с этим процессом сведений

78. Использование расширенного подхода к разработке процесса производства активных фармацевтических субстанций приводит к получению сведений, место которых в общем техническом документе не определено. Сведения о разработке процесса производства следует включать в раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье. Иные сведения, полученные по результатам исследований по разработке, можно включить в общий технический документ различными способами.

79. Заявитель должен привести в регистрационном досье лекарственного препарата перекрестные ссылки на все сведения по разработке процесса производства. В дополнение к включенным в регистрационное досье сведениям определенные вопросы, рассматриваемые в настоящем Руководстве (например, управление жизненным циклом, непрерывное совершенствование), рассматриваются в рамках фармацевтической системы качества заявителя в соответствии с главой 3 части III Правил надлежащей производственной практики.

IX. Управление рисками для качества и разработка процесса

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

1. Критические показатели качества

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

2. Проектное поле (пространство проектных параметров)

82. В качестве элемента предлагаемого процесса производства проектное поле (пространство проектных параметров) можно описать в разделе 3.2.S.2.2 регистрационного досье, содержащем описание процесса производства и его контроля. Если применимо, дополнительные сведения допустимо представить в разделе 3.2.S.2.4 регистрационного досье. Обобщение и описание исследований по разработке процесса производства, которые послужили основанием для создания проектного поля, приводится в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье лекарственного препарата. Связь проектного поля с общей стратегией контроля можно проанализировать в разделе 3.2.S.4.5 регистрационного досье лекарственного препарата.

3. Стратегия контроля активной фармацевтической субстанции

83. Обобщение итоговой стратегии контроля активной фармацевтической субстанции включается в раздел 3.2.S.4.5 регистрационного досье. Подробные сведения о контроле исходных материалов, контроле процессов производства и контроле активной фармацевтической субстанции следует включать в соответствующие разделы общего технического документа (например, описание производственного процесса и его контроля – раздел 3.2.S.2.2 модуля 3 регистрационного досье, контроль исходных материалов – раздел 3.2.S.2.3 модуля 3 регистрационного досье, контроль критических стадий и промежуточной продукции – раздел 3.2.S.2.4 модуля 3 регистрационного досье, спецификация активной фармацевтической субстанции – раздел 3.2.S.4.1 модуля 3 регистрационного досье. Краткое описание значимых изменений стратегии контроля в ходе изменений процесса производства следует представить в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье.

4. Управление жизненным циклом лекарственного средства

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

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

86. Необходимо придерживаться систематизированного подхода к управлению знаниями об активной фармацевтической субстанции и процессе ее производства на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Такое управление знаниями должно предусматривать в том числе деятельность по разработке процесса производства, трансферу технологий собственным площадкам и контрактным производителям, исследования по валидации процесса на протяжении жизненного цикла активной фармацевтической субстанции и деятельность по управлению изменениями. Для осуществления процесса производства и реализации стратегии контроля на всех площадках, вовлеченных в производство активной фармацевтической субстанции, следует по мере необходимости делиться знаниями о процессе производства.

87. При первой подаче в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена регистрационного досье заявитель вправе включить в состав материалов регистрационного досье предложение о способе управления определенными будущими изменениями в ходе жизненного цикла лекарственного препарата, включая изменение стратегии контроля. В качестве примера управления

жизненным циклом и параметрами процесса производства биотехнологического (биологического) лекарственного препарата можно использовать стратегию, приведенную в примере 2 пункта 91 настоящего Руководства.

88. Любое предлагаемое изменение процесса производства подлежит оценке его влияния на качество активной фармацевтической субстанции и, если это обосновано, лекарственного препарата. Такая оценка основывается на научном понимании процесса производства, а ее результатом является определение необходимых испытаний для анализа влияния предлагаемого изменения на качество активной фармацевтической субстанции или самого лекарственного препарата. Необходимые испытания химических соединений для анализа влияния предлагаемого изменения могут предусматривать оценку текущих и потенциальных новых примесей, а также оценку способности аналитических методик обнаруживать новые примеси, но не ограничиваться ими. Испытания следует проводить на соответствующем этапе процесса производства (например, на промежуточном продукте или активной фармацевтической субстанции) после предлагаемого изменения. Изменения процесса производства биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций также рассматриваются в главе 9.1 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств.

89. Все изменения должны быть объектом процессов управления внутренними изменениями, составляющих часть системы качества. Это включает в себя также изменения внутри проектного поля (пространства проектных параметров), которое не требует утверждения уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов.

90. В соответствии с приложением № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения держатели мастер-файла активной фармацевтической субстанции должны сообщать о всех изменениях уполномоченному органу (экспертной организации) государства-члена, а также производителю лекарственного препарата. Внесение значимых изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов допускается только после уведомления уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена и выполнения процедуры в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Х. Примеры вариантов стратегии контроля качества активных фармацевтических субстанций

91. Примеры вариантов стратегии контроля качества активных фармацевтических субстанций, приведенные в настоящем разделе включают в себя описание гипотетических ситуаций и используются исключительно для пояснения подходов к разработке стратегии контроля качества активной фармацевтической субстанции. Они

не могут использоваться в качестве обоснования выбора той или иной стратегии контроля качества активной фармацевтической субстанции.

Пример 1. Связь показателей исходных материалов и параметров технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции с критическими показателями качества активной фармацевтической субстанции, получаемой путем химического синтеза

В данном примере приведена схема разработки проектного поля для технологического процесса получения активной фармацевтической субстанции на основании ранее полученных данных и основных принципов химического синтеза. Он отражает традиционный и расширенный подход к определению диапазонов параметров, контролируемых образование примеси в результате гидролиза смеси веществ на стадии 5 представленной на рисунке 1 последовательности реакций (данная последовательность реакций также применяется в примере 4).

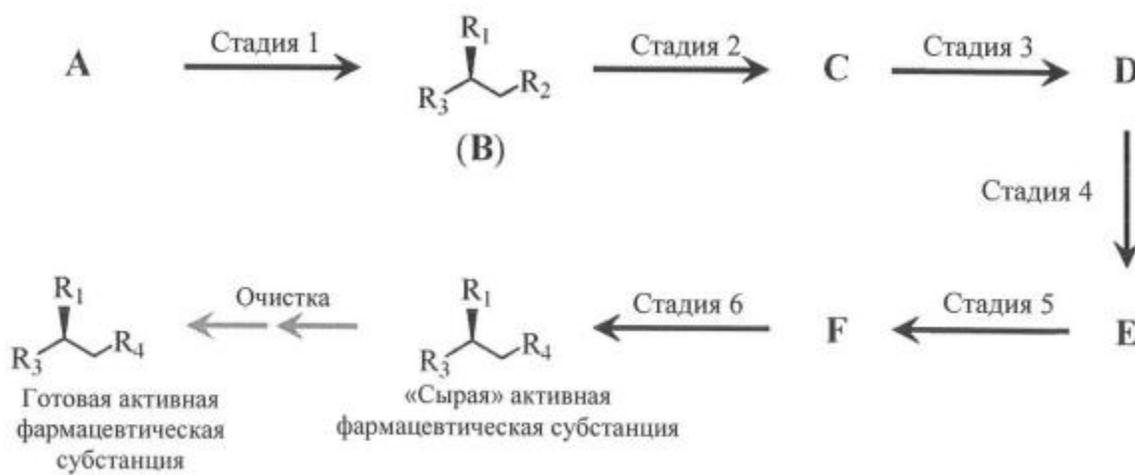


Рисунок 1. Схема синтеза активной фармацевтической субстанции

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

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

концентрация промежуточного продукта F в смеси веществ остается приблизительно постоянной;

температура нагревания смеси веществ держится на постоянном уровне;

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

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

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

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

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

где:

[примесь ГП] – концентрация примеси в продукте реакции;

t – время;

k – константа скорости химической реакции;

[H₂O] – концентрация воды в смеси веществ;

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

Степени гидролиза промежуточного продукта F со временем нагревания смеси веществ и содержанием воды в промежуточном продукте E характеризует следующий эмпирический график:

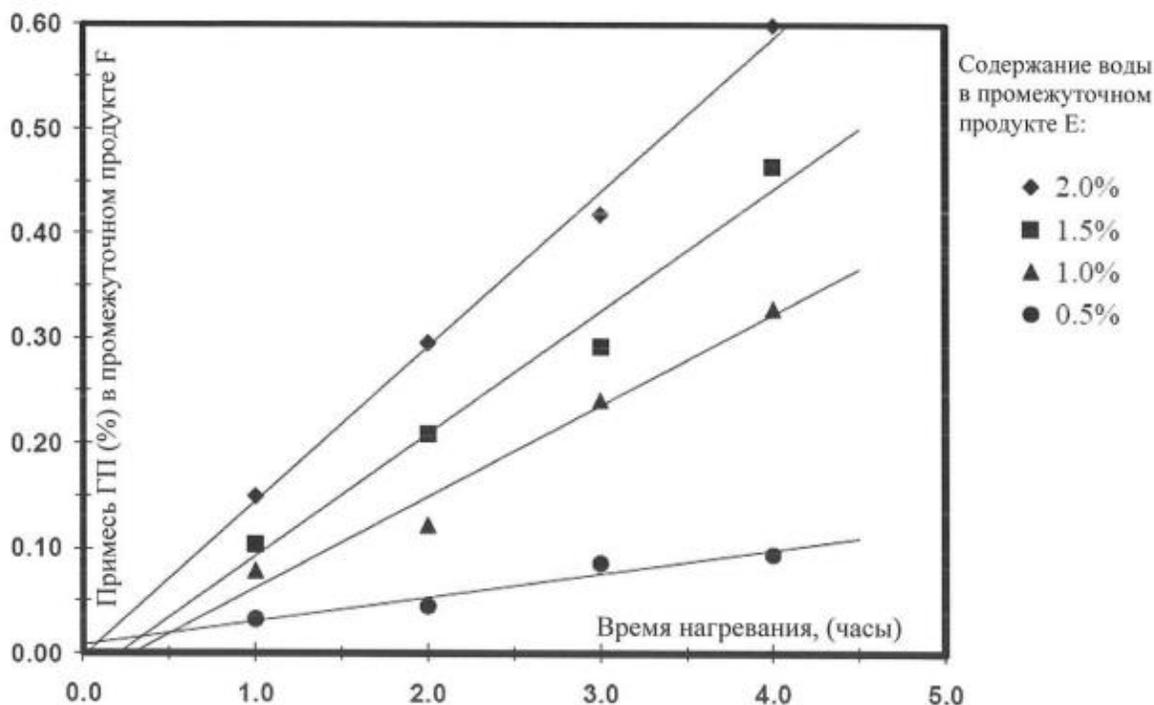


Рисунок 2. Степень гидролиза промежуточного продукта F и образования примеси ГП в процессе нагревания смеси веществ

Традиционный подход без разработки проектного поля

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

высушивание промежуточного продукта E, чтобы содержание воды не превышало 1,0 %;

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

Расширенный подход

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

$$\ln \frac{M-X_F}{M(1-X_F)} = ([H_2O]_0 - [F]_0)kt,$$

где:

$M = [H_2O]_0/[F]_0$ – отношение начальной концентрации воды и начальной концентрации промежуточного продукта F в смеси;

$X_F = [X]/[F]_0$ – отношение зависящей от продолжительности нагревания концентрации примеси в результате гидролиза в промежуточном продукте F и начальной концентрации промежуточного продукта F в смеси;

$[H_2O]_0$ – начальная концентрация воды в смеси;

$[F]_0$ – начальная концентрация промежуточного продукта F в смеси;

k – константа скорости химической реакции;

t – время.

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

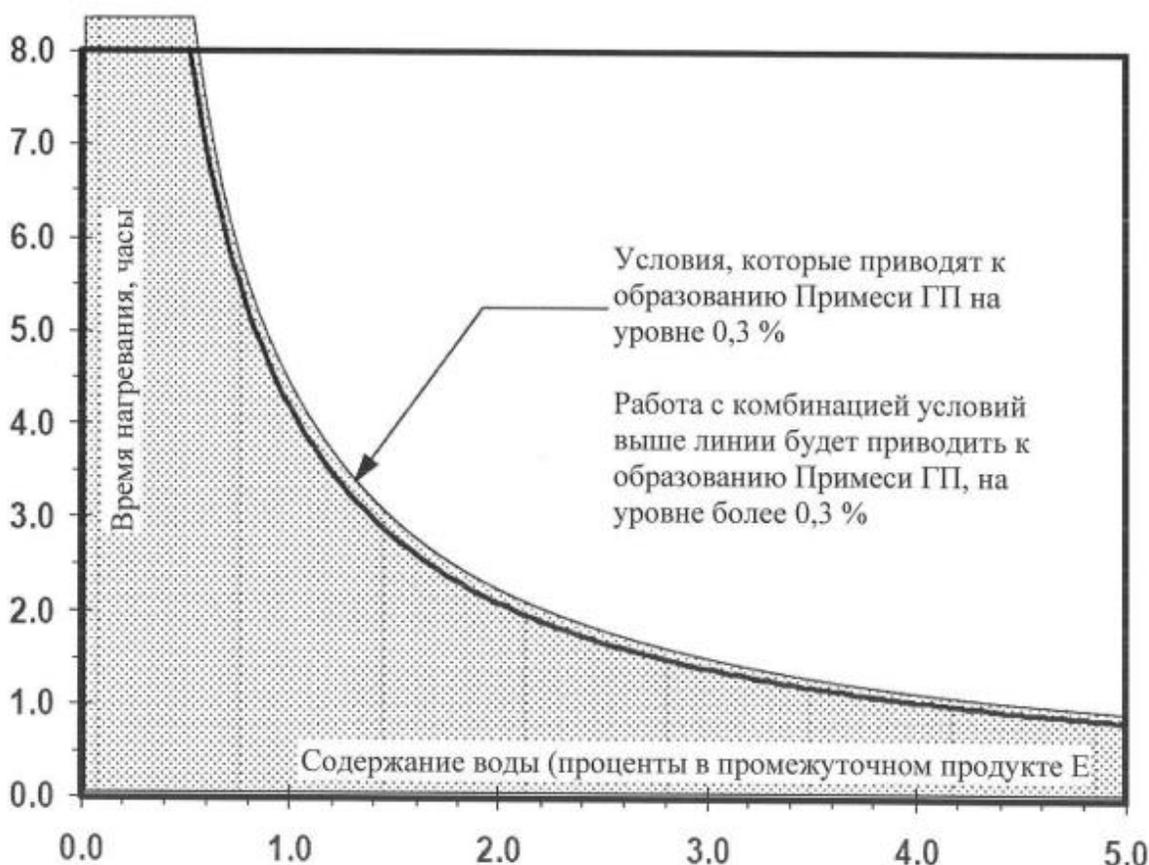


Рисунок 3. Зависимость влияния комбинации условий (времени нагревания смеси веществ и содержания воды в промежуточном продукте E) на образование примеси ГП в результате гидролиза промежуточного продукта F

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

Пример 2. Использование управления рисками для качества при управлении жизненным циклом параметров технологического процесса

Данный пример показывает, как результаты итеративной (многократной) оценки рисков для качества можно использовать для классификации и управления изменениями параметров технологического процесса. Соответствующие параметры для создания проектного поля (пространства проектных параметров) при использовании для очистки Q-анионообменной колонки представлены на рисунке 4. Данный рисунок предназначен исключительно для иллюстративных целей, приведенные параметры не являются исчерпывающими и не применимы ко всем лекарственным средствам, в технологических процесса производства которых используются ионообменная хроматография.

Информация, представленная в регистрационном досье, лекарственного препарата при его первой подаче

В целях ранжирования параметров процесса производства, основанного на их относительном потенциале оказывать влияние на качество лекарственного средства при изменении диапазонов параметра, можно применить оценку рисков для качества, используя ранее полученные знания и исследования по разработке аналогичных процессов производства. На рисунке 4, показано потенциальное влияние будущих изменений диапазонов параметра на качество, основанное на знаниях и понимании процесса производства в момент подачи документов. В целях установления границ проектного поля для всех параметров с высоким риском (параметры A – F), влияющих на критические показатели качества, были проведены исследования по разработке процесса производства и исследования по взаимодействию. В результате изучения параметров G, H и I в исследованиях по разработке активных фармацевтических субстанций было подтверждено отсутствие их влияния на критические показатели качества в изученных условиях. Изменение диапазонов этих параметров все еще может нести остаточный риск (на основании ранее полученных знаний (ранее полученного значения неопределенности), включая потенциальную чувствительность к масштабированию). На основании документированных ранее полученных знаний

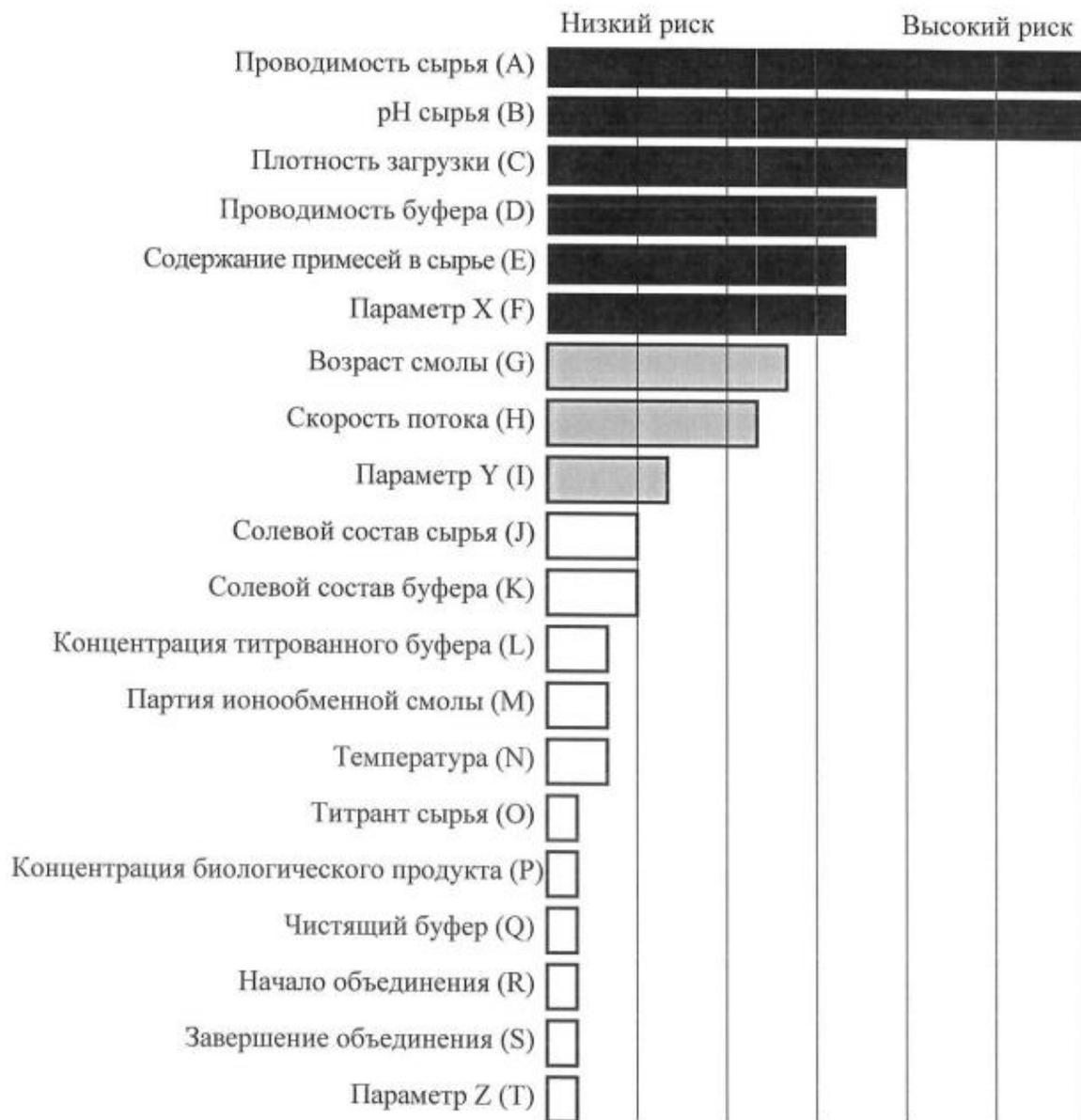
параметры J – T были расценены в качестве параметров с низким риском, следовательно, их влияние на показатели качества не ожидается. Ранжирование параметров по результатам оценки рисков для качества можно использовать при обосновании подхода к управлению жизненным циклом лекарственного препарата в целях обеспечения непрерывного совершенствования производственного процесса на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Варианты управления жизненным циклом активной фармацевтической субстанции

По мере улучшения понимания процесса на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата следует заново оценивать риски для качества. Указания по управлению жизненным циклом лекарственного препарата содержатся в фармацевтической системе качества, описанной в главе 3 части III Правил надлежащей производственной практики.

Работа в пределах проектного поля не рассматривается в качестве изменения. Выход за пределы проектного поля рассматривается в качестве изменения, поэтому любое расширение диапазонов для параметров с высоким риском (то есть параметров A – F) вне проектного поля, как правило, служит причиной внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

Заявитель вправе включить в исходное регистрационное досье лекарственного препарата при его первой подаче предложение по управлению определенными будущими изменениями параметров G, H и I на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. Вопрос о расширении диапазонов для параметров с низким риском (J – T) решается преимущественно через фармацевтическую систему качества и не требует одобрения уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена, однако должны приниматься во внимание положения приложения № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Если после подачи документов выявляется изменение в ранжировании рисков, в результате чего подобное расширение диапазонов параметра начинает представлять повышенный риск, такое изменение следует надлежащим образом отразить в регистрационном досье лекарственного препарата и представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена.



| | |
|---|---|
|  | расширение диапазонов, как правило, ведет к необходимости внесения изменений в регистрационном досье |
|  | при первой подаче на регистрацию допускается включение в регистрационное досье предложений о последующем расширении параметров без внесения в него изменений |
|  | расширение диапазонов происходит в рамках фармацевтической системы качества (в соответствии с главой 3 части III Правил надлежащей производственной практики) |

Рисунок 4. Ранжирование рисков для параметров процесса ионной хроматографии

Пример 3. Представление проектного поля для единичной операции над биотехнологической активной фармацевтической субстанцией

Данный пример основан на проектном поле для единичной операции очистки активной фармацевтической субстанции (цикл Q-анионообменной колонки для моноклонального антитела в проточном режиме), основывающемся на общем участке допустимых рабочих диапазонов нескольких критических показателей качества. Возможное описание проектного поля, основанного на успешных рабочих диапазонах 3 критических показателей качества и использовании ранее полученных знаний (платформенное производство) при разработке проектного поля (пространства проектных параметров) представлено на рисунке 5. Представленные диапазоны показывают участки на которых возможно успешное производство. Вместе с тем, работа вне пределов этих диапазонов необязательно означает, что активная фармацевтическая субстанция будет иметь неприемлемое качество, но показывает, что эти рабочие условия не были изучены, поэтому качество активной фармацевтической субстанции неизвестно.

Диапазоны очистки от вирусов и белков клетки-хозяина были получены по результатам экспериментирования с несколькими переменными. Успешный рабочий диапазон был определен на основании ранее полученных данных (платформенное производство), которые, в свою очередь, были получены по результатам проведенных исследований с несколькими переменными со схожими препаратами. Успешный рабочий диапазон для белков клетки-хозяина лежит в пределах успешных диапазонов очистки от вирусов и ДНК. На рисунке 5 показано как проектное поле (пространство проектных параметров) белков клетки-хозяина ограничивает проектное (пространство проектных параметров) поле единичной операции по сравнению с вирусной безопасностью и ДНК. Учет дополнительных входящих переменных, параметров процесса или критических показателей качества может еще больше сузить проектное поле (пространство проектных параметров).

Проектное поле (пространство проектных параметров) действует лишь при соблюдении определенных условий, включая:

должным образом заданные критерии качества входных материалов;

должным образом выбранные критические показатели качества и параметры процесса.

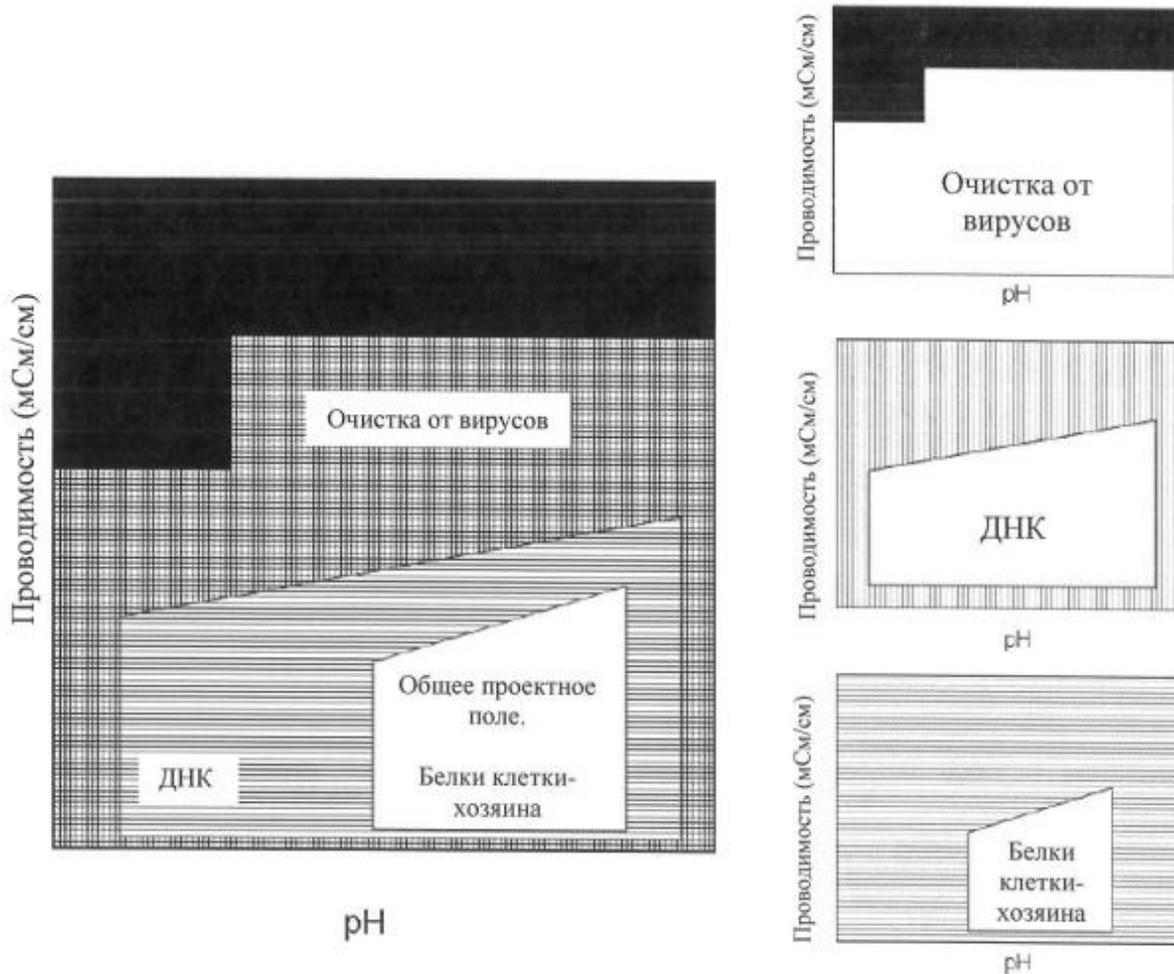


Рисунок 5. Совмещение проектных полей единичных операций для получения общего проектного поля

Пример 4. Выбор соответствующего исходного материала

В данном примере рассматривается необходимость учета общих принципов, описанных в пунктах 45 – 46 настоящего Руководства, при выборе соответствующего исходного материала, в отличие от применения каждого общего принципа в отдельности. Пример является вымышленным, основывается на линейном синтезе относительно простой молекулы, схема которых представлена на рисунке 1, и не зависит от числа стадий синтеза.

Желаемая стереохимическая конфигурация активной фармацевтической субстанции является результатом синтеза соединения В на стадии 1 из находящегося в обращении на рынке химических веществ ахирального предшественника А и стереоселективного реагента. На стадии 1 также формируется небольшое количество противоположного энантиомера соединения В. После образования обе стереохимические конфигурации сохраняются на последующих стадиях синтеза, поэтому активная фармацевтическая субстанция также содержит небольшое количество своего нежелательного энантиомера

в качестве контролируемой примеси. В соответствии с принципом включения в описание процесса производства в разделе 3.2.S.2.2 регистрационного досье только тех стадий производства, которые влияют на профиль примесей активной фармацевтической субстанции, следует сделать вывод, что стадию 1 необходимо описать в разделе 3.2.S.2.2 регистрационного досье, а ахиральный предшественник А следует считать исходным материалом.

Вместе с тем в отношении этого процесса также известно, что все существенные примеси активной фармацевтической субстанции (помимо противоположного энантиомера) возникают на стадиях 4, 5 и 6. Стадии 2 и 3 не оказывают влияния на профиль примесей активной фармацевтической субстанции, а единственным вкладом стадии 1 является энантиомерная примесь. Более того, также известно, что стереоцентр, впервые образующийся на стадии 1, стабилен в производственных условиях на всех последующих стадиях (то есть рацемизации не происходит или она маловероятна) и что имеется подходящая аналитическая методика для измерения количества противоположного энантиомера соединения D. В связи с этим, если соединение D соответствует большинству других общих принципов, описанных в пунктах 45 – 46 настоящего Руководства, в соответствии с принципом, что ранние стадии процесса производства, как правило, меньше влияют на качество активной фармацевтической субстанции по сравнению с более поздними стадиями, в качестве исходного материала вместо А было бы обоснованно выбрать D. В данном примере единственным влиянием стадии 1 является количество энантиомерной примеси в активной фармацевтической субстанции, которую можно альтернативным образом контролировать посредством установления соответствующего предела на количество противоположной энантиомерной примеси в соединении D. Сведения о стадиях 1 – 3 необходимо представить регуляторным органам в целях обоснования такого предложения по контролю качества в соответствии с требованиями уполномоченных органов (экспертных организаций).

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

Пример 5. Резюме контрольных элементов при выборе критических показателей качества

Данный пример показывает, каким образом определенную часть стратегии контроля активной фармацевтической субстанции можно представить в регистрационном досье в виде резюме в табличной форме, в том числе, каким образом заявитель может представить в регистрационное досье сведения о различных элементах стратегии контроля активной фармацевтической субстанции для их оценки экспертом уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена, в которых

описываются и обосновываются подробные элементы стратегии контроля. Табличные резюме стратегии контроля не должны содержать оснований или обоснования контроля, но должны просто отражать местоположение сведений в регистрационном досье.

Существует много вариантов представления таких сведений, два из которых приведены ниже. Таблица 1 более детализирована, чем таблица 2, что отражает диапазон возможностей представления сведений заявителем. Объем сведений, включаемых в табличное резюме стратегии контроля, находится в компетенции заявителя и не связан с видом активной фармацевтической субстанции. Критические показатели качества и контрольные элементы, отраженные в этих таблицах, приведены как примеры и не предназначены для всестороннего описания всех элементов стратегии контроля активной фармацевтической субстанции. Таблицы 1 и 2 не следует рассматривать в качестве шаблонов. Обобщение общей стратегии контроля активной фармацевтической субстанции выполняется в разделе 3.2.S.4.5 регистрационного досье, содержащем обоснование спецификации активной фармацевтической субстанции.

Данные приведенные в таблице 2 основаны на пути синтеза активной фармацевтической субстанции, описанном в примере 1. Контроль содержания энантиомерной примеси основан на схеме решений 5 приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата и позволяет установить контроль хирального качества активной фармацевтической субстанции путем введения пределов для соответствующих исходных материалов или промежуточных продуктов, если они обоснованы исследованиями по разработке активной фармацевтической субстанции. Для применения такого подхода в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье лекарственного препарата следует представить данные, подтверждающие стабильность стереоцентра молекулы в предлагаемых условиях производства.

В таблице 2 приведена только часть стратегии контроля, которая представляется в момент подачи регистрационного досье лекарственного препарата в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена на экспертизу для последующей регистрации лекарственного препарата и не содержит всех критических показателей качества активной фармацевтической субстанции. В таблице 2 приведены виды контроля некоторых критических показателей качества на стадиях процесса от загрузки исходных веществ до получения активной фармацевтической субстанции. Элементы предлагаемой стратегии контроля, описанные в регистрационном досье, обосновываются заявителем и подлежат экспертизе и одобрению уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена.

Пример возможного резюме стратегии контроля для биотехнологических активных фармацевтических субстанций

| Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции | Стратегия контроля критических показателей качества активной фармацевтической субстанции | Раздел регистрационного досье |
|---|--|-------------------------------|
| Контаминанты в материалах, полученных из биологических источников (вирусная безопасность) | резюме сведений о вирусной безопасности материалов, получаемых из биологических источников | 3.2.S.2.3 |
| | подробные сведения, включая материалы биологического происхождения, испытания на соответствующих стадиях производства и исследования по очистке от вирусов | 3.2.A.2 |
| Остаточные белки клетки-хозяина | проектное поле (пространство проектных параметров) для отдельной единичной операции (например, в соответствии с примером 3) | 3.2.S.2.2 |
| | целевой диапазон для стабильного удаления, подтвержденный валидацией | 3.2.S.2.5 |
| | аналитические методики и их валидация | 3.2.S.4.2 3.2.5.4.3 |

| Критические показатели качества активной фармацевтической субстанции | Стратегия контроля критических показателей качества активной фармацевтической субстанции | Раздел регистрационного досье |
|--|---|--------------------------------|
| Специфические гликоформы | контроль, встроенный в план процесса производства, включая резюме стадий контроля процесса (например, условия культивирования клеток, последующая очистка, условия перерывов и т.д.) | 3.2.S.2.2 |
| | установление характеристик с целью обоснования отнесения к критическим показателям качества (перекрестные ссылки на доклинические (клинические) данные в модулях 2, 4 и 5 регистрационного досье, если применимо) | 3.2.S.3.1 |
| | контроль критических стадий, программа испытаний и спецификации | 3.2.S.2.4 и (или) 3.2.S.4.1 |
| | обоснование спецификации | 3.2.S.4.5 |
| | стабильность | 3.2.S.7 |

Таблица 2

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

| Вид контроля (критический показатель качества активной фармацевтической субстанции, указанный) | Внутрипроизводственный контроль (включая | Контроль показателей материалов (исходного сырья, | Критический показатель качества проверяется при оценке в активной фармацевтической |
|--|--|---|--|
| | | | |

| в разделе 3.2.S.2.6 регистрационного досье или предел для активной фармацевтической субстанции) | внутрипроизводственные испытания и параметры процесса) | исходных материалов, промежуточных продуктов) | Влияние плана процесса производства | субстанции (включается в ее спецификацию (раздел 3.2.S.4.1 регистрационного досье)) |
|---|--|--|---|---|
| Органическая чистота | | | | |
| Примесь X не более чем 0,15 % | проектное поле (пространство проектных параметров) отдельной операции нагревания с обратным холодильником, состоящее из комбинации процентного содержания воды в промежуточном продукте E и времени нагревания с обратным холодильником на этапе 5, в результате которого образуется промежуточный продукт Fc содержанием гидролизной примеси \leq 0,30 % (раздел 3.2.S.2.2 регистрационного д о с ь е) | | | да/да |
| Примесь Y не более чем 0,20 % | технологические параметры на стадии 4 (раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье) р(H2) >2 бар и T<50°C. Внутрипроизводственное испытание на стадии 4 (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье). Примесь Y \leq 0,50 % | | | да/да |
| Любая единичная неидентифицированная примесь не более чем 0,10 % | | спецификация на исходный материал D (раздел 3.2.S.2.3 регистрационного досье) | | да/да |
| Сумма примесей не более чем 0,50 % | | | | да/да |
| Энантиомерная чистота S-энантиомер не более чем 0,50% | | спецификация на исходный материал D (раздел 3.2.S.2.3) S-энантиомер \leq 0,50% | показано, что стереоцентр не подвергается рацемизации (раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье) | нет/нет |
| Остаточные растворители | | | | |
| | внутрипроизводственное испытание в ходе сушки | | внутрипроизводственные результаты, | |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|---|----------|
| Этанол, не более чем 5000 ppm | после завершающей стадии очистки (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье), потеря в массе при высушивании <0,40 % | | коррелирующие с результатами испытаний активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье) | нет/да |
| Толуол, не более чем 890 ppm | внутрипроизводственное испытание стадии 4 (раздел 3.2.S.2.4 регистрационного досье) \leq 2000 ppm с помощью газовой хроматографии | | подтверждено, что стадии процесса после стадии 4 приводят к удалению толуола, содержание которого становится существенно меньше значения (менее 10 %), указанного в руководстве по изучению примесей в лекарственных средствах, и установлению требований к ним в спецификациях (раздел 3.2.S.2.6 регистрационного досье) | нет/нет* |

*этот подход может применяться как часть стратегии контроля, если он обоснован соответствующими данными о процессе производства, которые подтверждают правильность плана и контроля процесса производства. В целях проверки удаления растворителя процесс производства следует периодически подвергать оценке в рамках системы качества производителя.