

**РУКОВОДСТВО ПО ТРЕБОВАНИЯМ К ДОКУМЕНТАЦИИ ПО ХИМИЧЕСКОМУ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ КАЧЕСТВУ ДЛЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Цели настоящего руководства

Настоящее руководство следует рассматривать неразрывно Руководством по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований. В последнем описывается структура химико-фармацевтических данных, подлежащих включению в досье исследуемого лекарственного препарата (ДИЛП), однако оно не содержит рекомендаций относительно требуемых подробных сведений.

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

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

1.2 Сфера применения руководства

В настоящем руководстве рассматривается документация по химическому и фармацевтическому качеству ИЛС и вспомогательных лекарственных препаратов, содержащих химически определенные активные фармацевтические субстанции (далее - АФС), синтетические пептиды, синтетические олигонуклеотиды, растительное сырье, растительные препараты и химически определенные радиоактивные/радиоактивно меченые вещества, подлежащие подаче уполномоченному органу для получения разрешения на проведение клинического исследования у человека. Оно включает требования к ИЛП и вспомогательным лекарственным препаратам, изучаемым в I, II, III и IV фазах исследований, а также требования к модифицированным и немодифицированным препаратам сравнения и ИЛП, подлежащим изучению в исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. При подготовке ДИЛП в части качества для клинических исследований II и III фаз, следует учитывать более широкую и длительную, по сравнению с клиническими исследованиями I фазы, экспозицию препарата у пациентов. Основываясь на разнообразии препаратов, подлежащих использованию в различных фазах клинических исследований, требования, устанавливаемые настоящим руководством, являются примерными и не рассматриваются в качестве исчерпывающих. ИЛП, основанные на инновационных и (или) сложных технологиях, могут потребовать представления более подробных данных. В определенных случаях, например, при использовании в ИЛП АФС, входящей в состав лекарственного препарата, уже зарегистрированного на территории Союза, в ДИЛП необходимо включать не всю описанную далее документацию, достаточно представить упрощенное ДИЛП

1.3. Общие положения, затрагивающие все исследуемые лекарственные препараты

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

1.4. Подача данных

В целях повышения удобства пользования Руководством в дополнение к нумерации, указанной в документе Комиссии «Руководство по содержанию досье исследуемого препарата, подаваемого для назначения клинических исследований и репортированию в рамках проведения клинических исследований» заголовкам Руководства предшествует арабская цифра. Однако нумерация в ДИЛП должна соответствовать нумерации, заданной документом Комиссии. Вышеупомянутые предшествующие цифры в документации следует опускать.

На момент подачи заявки ИЛП должен включать последнюю информацию, относящуюся к клиническому исследованию.

1.5. Общие вопросы

В отношении лекарственных веществ и ИЛП, подлежащих использованию в клинических исследованиях, описанных в главах 2–8, допускается ссылаться на Фармакопею Союза или фармакопеи, признанные на территории Союза. Заявитель/спонсор должен продемонстрировать пригодность фармакопейной статьи (монографии) для надлежащего контроля качества АФС (профиля примесей). Пригодность монографий Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) может быть подтверждена сертификатами Европейского директората по качеству лекарственных средств. В других случаях должна быть представлена информация о синтезе лекарственного вещества, включая реагенты, растворители, катализаторы и вспомогательные средства.

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

В отношении примесей в ИЛП требуется подтверждение безопасности препарата, для целевого назначения, с учетом ожидаемой экспозиции у добровольцев и пациентов соответственно.

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

2. Сведения о химическом и фармацевтическом качестве лекарственных средств для клинических исследований

2.2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

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

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

Если АФС в составе ЛП зарегистрирован в ЕАЭС или в одной из стран-участниц, можно сделать ссылку на действующее РУ. В заявлении от Держателя РУ или производителя лекарственного

вещества следует указать, что АФС имеет такое же качество, как и зарегистрированная ЛП. Следует указать название лекарственного препарата, номер РУ или его эквивалент, владельца РУ и страну, предоставившую РУ.

2.2.1.S.1 Общие сведения

2.2.1.S.1.1 Номенклатура

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

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

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

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

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

2.2.1.S.1.2 Структура

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

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

Кроме того, для лекарственного растительного сырья и растительных препаратов необходимо указать физическое состояние, тип экстракта, если известно — компонент(ы), значимый(е) для терапевтической активности или использованное(ые) аналитическое(ие) маркерное(ые) вещество(а). Необходимо предоставить информацию о вспомогательных веществах в готовом растительном препарате.

2.2.1.S.1.3 Общие свойства

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

Необходимо указать ядерные и радиофизические свойства радионуклидов. Их источник также следует указать, например: вызывающий деление и не вызывающий деления

2.2.1.S.2 Производство

2.2.1.S.2.1 Производитель(и)

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

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

Необходимо указать производителя радиофармацевтических прекурсоров и нерадиоактивных прекурсоров радиофармацевтических препаратов, а также источник любых материалов-мишеней для циклотронного облучения и производственную площадку, на которых происходит облучение.

2.2.1.S.2.2 Описание процесса производства и контролей процесса

В отношении химических веществ необходимо представить: краткое резюме процесса синтеза, блок-схему последовательности стадий, включая исходные материалы, промежуточные продукты, растворители, катализаторы и ключевые реагенты каждой стадии. Процесс производства лекарственного вещества должен быть описан в разработке исследуемого лекарственного препарата в такой степени, чтобы было понятно, как в этот процесс вводятся примеси, и почему предложенная стратегия контроля подходит.

Необходимо обозначить все значимые контроли в процессе производства. Если выявлены критичные стадии синтеза, целесообразно описать их более подробно. При необходимости следует предоставить сведения о химических свойствах исходных материалов. Приемлемо ссылаться на монографии, для веществ, которые соответствуют требованиям статьи Фармакопеи Союза, но пригодность упоминаемой монографии для адекватного контроля качества активного вещества (профиль примесей), следует обсудить, путем представления достаточной информации о производственном процессе активного вещества (см. главу 1.5 Общие положения).

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

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

2.2.1.S.2.3 Контроль материалов

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

Необходимо указать детали материалов мишеней для радионуклеотидов.

2.2.1.S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточных продуктов

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

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

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

2.2.1.S.2.6 Разработка процесса производства

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

Необходимо обсуждать, существенные изменения в производственном процессе (например, изменение пути синтеза), которые могут повлиять на качество.

2.2.1.S.3 Установление характеристик

2.2.1.S.3.1 Установление структуры и других характеристик

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

В целях определения структуры радиофармацевтических веществ необходимо использовать аналогичные нерадиоактивные вещества. В наборе для приготовления радиофармацевтического лекарственного препарата необходимо, там, где это возможно, описать структуру соединений меченых радиоактивным изотопом субстанций. Необходимо представить сведения об установлении ботанических, макро- и микроскопических и фитохимических характеристик лекарственного растительного сырья и по возможности, необходимо представить сведения о биологической активности. Необходимо представить сведения об установлении физических и фитохимических характеристик растительных препаратов и по возможности, необходимо представить сведения о биологической активности.

2.2.1.S.3.2 Примеси

Более подробные сведения о веществах, соответствующих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей, в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются, если его соответствие пригодности для приемлемого контроля качества активного вещества из конкретного источника обсуждалось.

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

Необходимо указать наличие (потенциальных) мутагенных примесей в соответствии (структура, происхождение, предельное обоснование). Необходимый уровень детализации зависит от фазы клинического исследования.

Необходимо обосновать отсутствие рутинного контроля растворителей / катализаторов, используемых в процессе производства.

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

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

2.2.1.S.4 Контроль качества действующего вещества

2.2.1.S.4.1 Спецификация(и)

В отношении серии(й) АФС, используемых в клиническом исследовании, необходимо составить спецификации, используемые показатели, а также критерии их приемлемости. Испытания на подлинность и количественное определение обязательны. Необходимо установить верхние пределы (принимая во внимание вопросы безопасности) содержания примесей. В ходе последующей разработки они могут потребовать пересмотра и коррекции. Предельные значения должны поддерживаться профилями примесей серий активного вещества, используемого в неклинических и клинических исследованиях. Если требования Союза соблюдаются, дальнейшего обоснования предельных значений не требуется.

В тех случаях, когда устанавливаются (потенциальные) мутагенные примеси, следует учитывать рекомендации, приведенные в соответствующих руководствах.

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

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

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

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

2.2.1.S.4.2 Аналитические методики

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

Необходимо описать метод измерения радиоактивности радиофармацевтических веществ.

В отношении веществ, соответствующих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей, достаточно ссылки на соответствующую статью.

2.2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

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

Сведения для клинических исследований II–III фаз

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

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

В случае существенных изменений в аналитических методах необходимо предоставить данные перекрестной проверки, особенно для указанных неизвестных примесей, идентифицированных по их относительному времени удерживания (RRT), если иное не описано. Если необходимо следует рассмотреть проведения повторного анализа доклинической серии с новым методом.

2.2.1.S.4.4 Анализы серий

Необходимо представить сертификаты анализов или результаты проверки серий, используемых в текущем клиническом исследовании, в доклинических исследованиях и, если применимо, всех серий, использованных в предыдущих клинических исследованиях (например, в случае если должно быть продемонстрировано сопоставимое качество серий, изготовленных по предыдущим технологиям). Если эти данные в отношении серий, подлежащих использованию в текущем клиническом исследовании, отсутствуют, взамен допускается использовать данные репрезентативных серий.

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

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

2.2.1.S.4.5 Обоснование спецификации(й)

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

2.2.1.S.5 Стандартные образцы и материалы

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

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

Необходимо представить параметры, описывающие свойства первичных стандартных образцов растительных препаратов. Если лекарственное растительное сырье не описано в статье Фармакопеи

Союза или других фармакопеех в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, необходимо представить описанный образец гербария.

2.2.1.S.6 Система контейнер/укупорка

Необходимо указать материал первичной упаковки для действующего вещества. Если используются нестандартные материалы, должно быть представлено описание и спецификации.

2.2.1.S.7 Стабильность

В таблицах необходимо обобщить данные о стабильности, имеющиеся на соответствующем этапе разработки. Необходимо предоставить данные стабильности для серии (ий), изготовленных в соответствии с типичным процессом (похожий / очень похожий синтез, сопоставимого размера серии) и могут поддерживаться данными из серии (ий), изготовленных по предыдущим способам. Необходимо указать параметры, являющиеся ключевыми (критичными) для стабильности АФС, т.е. химическую и физическую чувствительность, например, фоточувствительность, гигроскопичность. Необходимо описать потенциальные пути деградации. Альтернативно, в отношении АФС, описанной в фармакопейной статье, достаточно подтверждения, что АФС соответствует спецификациям на выпуск.

Необходимо определить и четко сформулировать срок повторной проверки на основе имеющихся данных о стабильности. Для лекарственных веществ, на которые распространяется Сертификат пригодности (СП), который не включает дату повторной проверки, необходимо предоставить данные о стабильности и период повторной проверки. В случае, если не определен срок повторной проверки, следует указать, что лекарственная субстанция проверяется непосредственно перед изготовлением лекарственного средства.

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

2.2.1.P Исследуемое лекарственное средство

2.2.1.P.1 Описание и состав исследуемого лекарственного средства

Необходимо указать полный качественный и количественный состав ИЛС. Для запатентованных сборных компонентов (например, оболочек капсул), ароматизаторов и смесей наполнителей (например, смесей пленочных покрытий) достаточно качественного состава. Необходимо включить краткое описание или таблицу с указанием лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества. Предпочтительно использовать стандартную терминологию из базы данных стандартных терминов Союза для лекарственных форм, если применимо.

Кроме того, в отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать радиоактивность на единицу лекарственной формы. Необходимо указывать единицу измерения радиоактивности только в Беккереле в заданную дату и, если необходимо, время. Если указано время калибровки, следует указать часовой пояс (например, GMT / CET)

2.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

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

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

Состав лекарственного средства, лекарственная форма и устройство для введения, должны быть безопасными и удобными для пациентов.

Если применимо, необходимо подтвердить совместимость с растворителями, используемыми для восстановления, разведения и смешивания. В отношении лекарственных препаратов, приготовляемых *ex ex tempore*, например, препаратов, подлежащих восстановлению или разведению перед их введением, необходимо резюмировать метод приготовления и сделать ссылку на полное его описание в протоколе клинического исследования.

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

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

2.2.1.P.2. 1Разработка процесса производства

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

2.2.1.P.3 Производство

2.2.1.P.3.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания. Если в производстве ИЛС участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них. Необходимо указать базу (ы), ответственного за импорт и / или уполномоченное лицо, ответственное за качество в Союзе.

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

2.2.1.P.3.2 Состав на серию

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

2.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей в процессе производства

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

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

2.2.1.P.3.4 Контроль критических стадий и промежуточных продуктов

Для I и II фаз клинических исследований сведения не требуются, за исключением: нестандартных процессов производства процессов производства стерильных препаратов.

Дополнительные сведения для клинических исследований III фазы

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

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

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

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

2.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

2.2.1.P.4.1 Спецификации

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

2.2.1.P.4.2 Аналитические методики

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

2.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

2.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

2.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

2.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

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

2.2.1.P.5 Контроль исследуемого лекарственного препарата

2.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости. По крайней мере, испытания на идентичность, количественное определение и определение родуктов разложения должны быть включены в любую фармацевтическую форму.

Верхние пределы допускается устанавливать как для отдельных продуктов деградации, так и для их суммы. Необходимо учитывать вопросы безопасности, пределы следует обосновывать профилями примесей серий действующего вещества, использованного в доклинических/ клинических исследованиях. Для спецификаций и критериев приемлемости требуют пересмотр и коррекция в ходе последующей разработки.

Специфические для лекарственного препарата показатели и критерии приемлемости должны быть включены в спецификации в соответствии с используемой фармацевтической формой (например, растворение / дезинтеграция для пероральных твердых лекарственных форм, однородность дозированных единиц дозировки или pH, бактериальные эндотоксины и стерильность для парентеральных лекарственных форм).

Необходимо обосновать отсутствие конкретных показателей на лекарственные препараты.

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

В отношении лекарственных средств, которые необходимо развести или разбавить до их использования, необходимо указать приемлемый стандарт качества после приготовления документировав его испытанием в ходе разработки.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

2.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, метод испытания на растворение), необходимо описать аналитические методы. Нет необходимости предоставлять подробное описание аналитических процедур (см. Определение аналитических методов и аналитических процедур в главе 1.5 Общие вопросы).

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

2.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

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

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

2.2.1.P.5.4 Анализ серий

Необходимо представить результаты в виде таблицы или сертификаты анализа для репрезентативных серий (аналогичный производственный участок, аналогичный производственный процесс, одинаковый состав и сопоставимый размер серии, если отсутствует должное обоснование, подлежащий применению в клиническом исследовании).

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

В случае более чем одной площадки производства балкпродукта необходимо предоставить результаты серий, которые были произведены на каждом из участков производства балк - продукта, имеющих отношение к текущему исследованию, если иное не предоставлено (например, если одно юридическое лицо имеет несколько площадок (в той же стране), тогда будет достаточно данных анализа с одной площадки).

Результаты серий, контролируемых в соответствии с предыдущими, более широкими спецификациями, приемлемы, если результаты соответствуют спецификациям для запланированного клинического исследования.

2.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

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

2.2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

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

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

2.2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

В соответствующих случаях необходимо представить параметры, описывающие стандартный образец.

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

Для радиофармпрепаратов информация должна предоставляться на основании стандартов радиоактивных препаратов, используемым при калибровке оборудования для измерения радиоактивности.

2.2.1.P.7 Система контейнер/упаковка

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

2.2.1.P.8 Стабильность

Срок годности и условия хранения ИЛС следует определять, основываясь на профиле стабильности АФС и доступных данных об ИЛС. Необходимо предоставлять в форме таблицы результаты стабильности репрезентативной серии. Допускается экстраполяция при условии проведения исследований стабильности параллельно с клиническими исследованиями, на всем их протяжении. Экстраполяция срока годности производится при следующих условиях:

Наличие результатов долгосрочного и ускоренного анализа стабильности при хранении;

Отсутствие значительных изменений в наблюдениях за стабильностью лекарственного препарата.

При выявлении изменений необходимо предоставить обоснование;

Необходимо предоставить план испытаний стабильности, который охватывает предлагаемый срока хранения;

Критерии, используемые для экстраполяции данных, должны быть четко определены; а также

В зависимости от имеющихся данных:

На срок хранения 12 месяцев возможно четырехкратно экстраполировать данные ускоренного хранения;

Срока хранения более 12 месяцев возможно для экстраполяция данных долгосрочной стабильности +максимум 12 месяцев;

При наличии обоснования возможны другие схемы .

Более того, при достаточном обосновании в отношении ИЛС допустимы исследование крайних вариантов и матричный дизайн. Качество Серии препарата должны удовлетворять требованиям спецификации на протяжении всего срока применения. При возникновении проблем, необходимо уведомить об этом уполномоченный орган наряду с предлагаемым планом действий. Необходимо предоставить соответствующие данные о стабильности, а также срок хранения, условия хранения и

упаковочный материал для балка, если лекарственный препарат хранится как балк-продукт в течение значительного периода времени,. Необходимо четко указать и обосновать, если окончательный срок хранения лекарственного средства рассчитывается не от первого смешивания лекарственного вещества со вспомогательными веществами, а со времени упаковки в первичную упаковку, Любое предложение о будущем продлении срока хранения без существенных изменений должно быть указано в ИЛС. В случае негативной тенденции Заявитель / Спонсор обязан предоставить в уполномоченный орган протокол стабильности, план продления срока хранения и заявление. Протокол стабильности должен охватывать максимальный запланированный срок хранения. В отношении препаратов, предназначенных для применения после восстановления, разведения или смешивания, а также лекарственные препараты в многодозовых контейнерах, за исключением пероральных твердых лекарственных форм, необходимо представить данные по стабильности готового препарата. Данные по стабильности готового препарата должны охватывать технологию, описанную в клиническом протоколе. Необходимо контролировать соответствующие параметры в рамках исследований стабильности готового препарата (например, физические свойства, анализ, примеси, видимые и субвидимые частицы, загрязнение микроорганизмами). Необходимо определить срок хранения и условия хранения после первого вскрытия и / или после восстановления и / или разбавления. Такие исследования не требуются, если препарат подлежит немедленному после вскрытия или восстановления применению и если подтверждено, что негативное влияние на качество препарата вследствие нестабильности не ожидается. В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать время калибровки, поскольку стабильность также зависит от периода полураспада радиоактивного изотопа. В случае применения препарата сравнения в различных условиях, как прописано в ИПЛП (в соответствии с клиническим протоколом), и если отсутствуют другие обоснования (те же требования, что и в разделе 2.2.1.P.8) необходимо предоставить результаты испытаний стабильности готового продукта.

Сведения для клинических исследований I фазы

В отношении исследований I фазы необходимо подтвердить, что текущая программа стабильности будет проведена с релевантной(ыми) серией(ями) и что до начала клинического исследования будут начаты, по меньшей мере, исследования ускоренного и долгосрочного хранения. При наличии, результаты таких исследований необходимо обобщить в табличной форме. В табличном обзоре необходимо обобщить вспомогательные данные, полученные в исследованиях разработки. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛП в клиническом исследовании.

Дополнительные сведения для клинических исследований II–III фаз

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

В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо указать время калибровки. Общие руководящие принципы стабильности не в полной мере применимы для готовых к использованию радиофармацевтических препаратов, радионуклидных генераторов и радиоактивных прекурсоров.

3. Сведения о химическом и фармацевтическом качестве, зарегистрированных, не модифицированных исследуемых препаратов и препаратов сравнения в клинических исследованиях

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

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

В отношении ИЛС, полученных из стран, не входящих в Союз, или регионы ИСН, необходимо подать полную документацию в соответствии с требованиями, изложенными в главе 2 настоящего руководства.

4. Сведения о химическом и фармацевтическом качестве, зарегистрированных, модифицированных препаратах сравнения в клинических исследованиях

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

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

4.2.1.РМодифицированный препарат сравнения

4.2.1.Р.1 Описание и состав

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

4.2.1.Р.2 Фармацевтическая разработка

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

Следует отразить совместимость с другими растворителями (которые не указаны в зарегистрированной ИПЛП), используемые для разведения и разбавления лекарственного продукта. Исследования совместимости, отражающие технологию, описанную в клиническом протоколе (например, диспергирование таблетки или содержание твердой капсулы в воде / соке / пище), должны

проводиться в случае нестабильности лекарственных препаратов и / или в случае предварительной подготовки.

В отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо представить сравнительные профили растворения как исходного, так и модифицированного препарата сравнения, чтобы обеспечить неизменность биофармацевтических свойств. Если сопоставимость *in vitro* подтвердить невозможно, могут потребоваться дополнительные клинические данные, обосновывающие эквивалентность.

4.2.1.P.3 Производство

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

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в модификацию и испытания модифицированного препарата. Если в производстве ИЛП участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них. Необходимо указать базу (ы), ответственного за импорт и / или уполномоченное лицо ответственное за качество в Союзе.

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

4.2.1.P.3.2 Состав на серию

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

4.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

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

4.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

4.2.1.P.4.1 Спецификации

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

4.2.1.P.4.2 Аналитические методики

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

4.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

4.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

4.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

4.2.1.P.5 Контроль модифицированного препарата сравнения

4.2.1.P.5.1 Спецификации

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

4.2.1.P.5.2 Аналитические методики

В отношении параметров, значимых для функциональных свойств модифицированного зарегистрированного препарата, например, растворения, необходимо описать методы. Нет необходимости предоставлять подробное описание аналитических процедур (см. Определение аналитических методов и аналитических процедур в главе 1.5 Общие вопросы).

4.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

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

4.2.1.P.5.4 Анализ серий

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

В случае, более чем одной площадки производства балк-продукта необходимо предоставить результаты серий, которые были произведены на каждом из участков производства балк-продукта, имеющих отношение к текущему исследованию, если иное не предоставлено (например, если одно юридическое лицо имеет несколько площадок (в той же стране), тогда будет достаточно данных анализа серии с одной площадки).

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

4.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

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

4.2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

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

4.2.1.P.7 Система контейнер/упаковка

Необходимо указать вид первичной упаковки, материал и размер(ы) упаковки(ок). Если используются незарегистрированные материалы, необходимо представить их описание и спецификации. В соответствующих случаях необходимо сослаться на соответствующую фармакопейную статью. Если препарат исследуемый / сравнения упакован в неприемлемое устройство для применения или если используются несовместимые материалы, должно быть представлено описание и спецификация.

4.2.1.P.8 Стабильность

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

При любой модификации, в целях оценки влияния модификаций на безопасность и стабильность препарата, следует располагать минимальными данными по стабильности модифицированного препарата сравнения, в зависимости от продолжительности планируемого клинического исследования, до его начала. Доступные данные по стабильности необходимо представить в табличной форме. Необходимо представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности, присваиваемого ИЛС в клиническом исследовании. Никакая экстраполяция не может превышать срок годности, изначально присвоенный ДРУ отдельной серии зарегистрированного препарата.

Продление срока годности без существенных внесенных изменений может быть одобрено на тех же условиях, которые описаны в разделе 2.2.1.P.8.

При исключительно небольших модификациях, достаточно обоснования стабильности в течение предполагаемой продолжительности исследования.

5. Сведения о химическом и фармацевтическом качестве исследуемых лекарственных средств, содержащих известные АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, в исследованиях биоэквивалентности, например, воспроизведенные препараты (химические СУБСТАНЦИИ)

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

5.2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

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

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

Если применяемая активная субстанция уже разрешена в лекарственном продукте в Союзе или в одной из стран-участниц Союза, можно сделать ссылку на действующее регистрационное удостоверение. Необходимо отразить, что активная субстанция имеет такое же качество, как и в зарегистрированном препарате.

Необходимо отразить название лекарственного препарата, номер регистрационного удостоверения или его эквивалент, владельца регистрационного удостоверения и страну, предоставившую разрешение на регистрационное удостоверение.

5.2.1.S.1 Общие сведения

5.2.1.S.1.1 Номенклатура

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

5.2.1.S.1.2 Структура

Необходимо представить структурную формулу.

5.2.1.S.1.3 Общие свойства

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

5.2.1.S.2 Производство

5.2.1.S.2.1 Производитель(и)

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

5.2.1.S.2.2 Описание процесса производства и контролей процесса

Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей возможно ссылку на монографии, но соответствие ссылаемой монографии для надлежащего контроля качества АФС (профиля примеси) необходимо обсудить путем представления достаточной информации о производственном процессе активного вещества (см. раздел 1.5). При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, необходимо представить краткое резюме процесса синтеза, блок-схему последовательности стадий, включая использованные исходные материалы, промежуточные продукты, растворители, катализаторы и реагенты. Если применимо, необходимо проанализировать стереохимические свойства исходных материалов.

5.2.1.S.3 Установление характеристик

5.2.1.S.3.2 Примеси

Более подробные сведения о веществах, удовлетворяющих статье Фармакопеи Союза или других фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, не требуются, если имеется подтверждение, что она пригодна для надлежащего контроля качества АФС из определенного источника

Необходимо обосновать о (потенциальных) мутагенных примесях в соответствии (структура, происхождение, предельное обоснование), если приемлемо.

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

Необходимо обосновать отсутствие рутинного контроля растворителей / катализаторов, используемых в процессе производства.

5.2.1.S.4 Контроль качества действующего вещества

5.2.1.S.4.1 Спецификации

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

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

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную выше, в отношении серии(й) АФС, предназначенных для использования в исследовании биоэквивалентности, необходимо представить использованные спецификации, испытания, а также критерии приемлемости. Испытания на подлинность и количественное определение обязательны. Необходимо установить верхние пределы (принимая во внимание вопросы безопасности) содержания примесей. В тех случаях, когда устанавливаются (потенциальные) мутагенные примеси, следует учитывать рекомендации, приведенные в соответствующих руководствах.

5.2.1.S.4.2 Аналитические методики

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

5.2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в 5.1.1.S.4.1 настоящей главы, необходимо подтвердить пригодность аналитических методов. Необходимо представить табличное резюме результатов валидации аналитических методов (например, значения повторяемости, предела количественного определения и т.д.). Полный отчет о валидации представлять не требуется.

5.2.1.S.4.4 Анализы серий

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

5.2.1.S.4.5 Обоснование спецификаций

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

5.2.1.S.5 Стандартные образцы и материалы

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

5.2.1.S.6 Система контейнер/упаковка

Необходимо указать материал первичной упаковки для действующего вещества. Если используются нестандартные материалы, должно быть представлено описание и спецификации.

5.1.1.S.7 Стабильность

Имеющиеся данные по стабильности необходимо представить в табличной форме. Необходимо определить и четко сформулировано срок повторной проверки на основе имеющихся данных о стабильности. Для лекарственных веществ, на которые распространяется Сертификат пригодности (СП), который не включает дату повторной проверки, необходимо предоставить данные о стабильности и период повторной проверки. Если не определен срок повторной проверки, следует указать, что лекарственная субстанция проверяется непосредственно перед изготовлением лекарственного средства.

5.2.1.P Исследуемый лекарственный препарат

5.2.1.P.1 Описание и состав исследуемого лекарственного препарата

Необходимо указать качественный и количественный состав ИЛП. Для запатентованных сборных компонентов (например, оболочек капсул), ароматизаторов и смесей наполнителей (например, смесей пленочных покрытий) достаточно качественного состава. Необходимо включить краткое описание или таблицу с указанием лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества. Предпочтительно использовать стандартную терминологию из базы данных стандартных терминов Союза для лекарственных форм, если применимо.

5.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

Необходимо представить краткое описание лекарственной формы.

5.2.1.P.3 Производство

5.2.1.P.3.1 Производитель(и)

Необходимо представить наименование(я), адрес(а) и ответственность всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и испытания. Если в производстве ИЛП участвуют несколько производителей, необходимо четко описать обязанности каждого из них. Необходимо указать базу (ы), ответственный за импорт и / или уполномоченное лицо, ответственное за качество в Союзе.

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

5.2.1.P.3.2 Состав на серию

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

5.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

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

5.2.1.P.3.4 Контроль критических стадий и промежуточных продуктов

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

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

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

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

5.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

5.2.1.P.4.1 Спецификации

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

5.2.1.P.4.2 Аналитические методики

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

5.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

5.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

5.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

5.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

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

5.2.1.P.5 Контроль исследуемого лекарственного средства

5.2.1.P.5.1 Спецификации

Необходимо представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности, включая методы испытаний и критерии приемлемости. По крайней мере, испытания на идентичность, количественное определение и определение продуктов разложения должны быть включены в любую фармацевтическую форму.

Специфические для лекарственного препарата показатели и критерии приемлемости должны быть включены в требования спецификации, описанные в монографии Союза в соответствии с используемой фармацевтической формой (например, растворение / дезинтеграция для пероральных твердых лекарственных форм, однородность единиц дозировки или рН, бактериальные эндотоксины и стерильность для парентеральных лекарственных форм).

Необходимо обосновать отсутствие конкретных анализов на лекарственные средства.

5.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, метод испытания на растворение), необходимо описать аналитические методы. Представлять подробное описание аналитических методик (см. сравнение определений аналитические методы и аналитические методики в главе 1.5 «Общие вопросы») не требуется.

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

5.2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

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

5.2.1.P.5.4 Анализ серий

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

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

5.2.1.P.5.5 Установление характеристик примесей

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

5.2.1.P.5.6 Обоснование спецификации(й)

Достаточно кратко обосновать спецификации и критерии приемлемости продуктов деградации и иных параметров, которые могут быть значимыми для функциональных характеристик лекарственного препарата. В соответствующих случаях необходимо представить токсикологическое обоснование.

5.2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

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

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

5.2.1.P.7 Система контейнер/упаковка

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

5.2.1.P.8 Стабильность

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

6. Сведения о химическом и фармацевтическом качестве плацебо в клинических исследованиях

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

6.2.1.P Препарат-плацебо в клинических исследованиях

6.2.1.P.1 Описание и состав

Необходимо указать полный качественный и количественный состав плацебо. Для запатентованных сборных компонентов (например, оболочек капсул), ароматизаторов и наполнители смесей (например, смесей пленочных покрытий) достаточно качественного состава. Необходимо включить краткое описание или таблицу с указанием лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества.

6.2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

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

6.2.1.P.3 Производство

6.2.1.P.3.1 Производитель(и)

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

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

6.2.1.P.3.2 Состав на серию

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

6.2.1.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса

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

6.2.1.P.3.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов

Сведения не требуются, за исключением процессов производства стерильных препаратов (одинаковые условия, которые описаны в разделе 2.2.1.P.3.4.).

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

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

6.2.1.P.4 Контроль вспомогательных веществ

6.2.1.P.4.1 Спецификации

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

6.2.1.P.4.2 Аналитические методики

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

6.2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

Не применимо.

6.2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

Не применимо.

6.2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Сравни с разделом 7.2.1.A.2.

6.2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

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

6.2.1.P.5 Контроль препарата-плацебо

6.2.1.P.5.1 Спецификации

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

6.2.1.P.5.2 Аналитические методики

Для всех испытаний, включенных в спецификацию, необходимо описать аналитические методы. Представлять подробное описание аналитических методик (см. сравнение определений аналитические методы и аналитические методики в главе 1.5 «Общие вопросы») не требуется.

6.2.1.P.7 Система контейнер/упаковка

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

6.2.1.P.8 Стабильность

Срок годности и условия хранения плацебо должны быть определены. Срок хранения препарата плацебо необходимо по возможности, охватывать ожидаемую продолжительность клинического исследования. Исследования стабильности необходимы лишь в тех случаях, если имеются подозрения, что плацебо подвергнется изменениям физических характеристик или деградации соответственно, например, микробиологической чистоты многодозовых контейнеров, твердости или

внешнего вида. Во всех остальных случаях достаточно краткого обоснования выбранного срока годности.

7. Приложения

7.2.1.A.1 Производственные площадки и оборудование

Не применимо.

7.2.1.A.2 Оценка безопасности посторонних агентов

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

Агенты ТГЭ

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

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

Вирусная безопасность

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

Прочие посторонние агенты

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

7.2.1.A.3 Новые вспомогательные вещества

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

7.2.1.A.4 Растворители для восстановления и разведения

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

8 Вспомогательные лекарственные средства

Для вспомогательных лекарственных средств применяются те же требования и принципы, что и для исследуемых лекарственных препаратов. Требования зависят от препарата (зарегистрированного / незарегистрированного / модифицированного / немодифицированного лекарственного препарата).

9. Изменения, вносимые в исследуемый лекарственный препарат, требующие запроса о существенном изменении досье исследуемого лекарственного препарата

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

Лишь следующие примерные изменения данных о качестве ИЛП/ вспомогательные лекарственные препараты, затрагивающие:

- Импорт лекарственного препарата;
- Изменение наименования или кода ИЛП;
- Система контейнер/упаковки Производителя(ей) АФС;
- Спецификации АФС;
- Производство лекарственного препарата;
- Производственный процесс лекарственного препарата;
- Спецификацию (на выпуск и конец срока годности) лекарственного препарата;
- Спецификацию вспомогательных веществ, если они могут повлиять на функциональные характеристики препарата;
- Срок годности, включая таковой после первого вскрытия или восстановления;
- Значимые изменения состава;
- Условия хранения;
- Аналитические методики в отношении АФС;
- Аналитические методики в отношении лекарственного препарата;
- Аналитические методики в отношении нефармакопейных вспомогательных веществ рассматриваются в качестве «существенных», если они способны существенно повлиять на: безопасность или физическое или психическое благополучие пациентов; научную ценность исследования; проведение или администрирование исследованием; качество или безопасность любого ИЛП, используемого в исследовании.

Во всех случаях поправка признается «существенной» только при соблюдении одного или более вышеуказанных критериев. Перечень не является исчерпывающим, существенная поправка может возникнуть в некоторых других аспектах клинического исследования. Оценку ДИЛП необходимо сосредоточить на безопасности пациентов. В связи с этим каждое изменение, включающее новый потенциальный риск, следует рассматривать как существенную. Это может быть особенно справедливым при изменении примесей, микробной контаминации, вирусной безопасности, ТГЭ и, в определенных случаях, стабильности, если могут образоваться продукты деградации.

Изменения относятся к поданному ДИЛП. Если изменения содержатся в поданном ДИЛП, то уведомлять о существенном изменении не требуется.

Для несущественных изменений документация не должна быть проактивно представлена, но соответствующая внутренняя документация и исследования, подтверждающие изменение, должны регистрироваться внутри компании и, при необходимости, на клинической базе. Во время общего обновления ДИЛП. или внесения существенных изменений в обновленную документацию следует включить незначительные изменения. Однако при подаче измененного ДИЛП заявитель/ спонсор должен определить, какие изменения существенны, а какие нет.

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

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

	Влияние на качество / безопасность?		Примеры	
	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Изменения в качестве	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Импорт лекарственного препарата		•		Изменение площадки-импортера
Изменение наименования или кода ИЛС		•		Изменение кода компании на МНН или торговое наименование в ходе исследования (замена маркировки)
Система контейнер/укупорка		•	Изменение упаковочного материала, являющегося альтернативой в ДИЛС (например, с блистера на ПЭВП-флакон)	Представление новой системы контейнера/укупорка (например, менее защитный материал, другой контейнер / материал для разбавленного продукта)
Повторный анализ лекарственного препарата		•	продление периода повторного анализа на основе схемы, утвержденной в рамках первоначального представления.	Сокращение периода повторного анализа
Производства лекарственного препарата	•		Альтернативные производственные площадки в одной компании с неизменными требованиями	Переход к совершенно новому производителю.

			спецификации.	
--	--	--	---------------	--

	Влияние на качество / безопасность?		Примеры	
	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Изменения в качестве	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Процесс производства АФС		•	Изменение синтеза на ранней стадии (до исходного материала по GMP) Модификации параметров процесса (процессы и реагенты те же) Укрупнение	Отличающийся способ синтеза (заключительная стадия) Дополнительная или новая примесь ¹ Расширение критериев приемлемости Изменение физико-химических свойств, влияющих на качество ИЛП (например, распределение по размеру частиц, полиморфизм и т.д.) Изменение процесса производства растительной субстанции или растительного препарата
Спецификации АФС		•	Добавление испытаний (без соображений безопасности) 49/5000 Закрепление критериев приемлемости (нет причин для безопасности)	Расширение критериев приемлемости Исключение испытаний

Производитель(и) АФС		•	Исключение производственной, упаковочной или испытательной площадки (нет причин для безопасности).	Добавление производственных, упаковочных или испытательных площадок Исключение производственной, упаковочной или испытательной площадки (по соображениям безопасности, несоблюдение GMP).
Производство лекарственного средства		•	Модификации параметров процесса (процесс тот же) Укрупнение	Существенные изменения процесса производства (например, с сухого прессования на влажную грануляцию, со стандартной грануляции на грануляцию в псевдосжиженном слое)
Спецификация (на выпуск или конец срока годности)		•	Ужесточение критериев приемки (нет причин для безопасности). Добавление испытания (нет причин для безопасности)	Расширение критериев приемлемости, имеющих клиническую значимость, например, твердости, влияющей на время распадаемости и (или) растворение <i>in vitro</i> Исключение испытаний

¹ Расширение пределом примесей необходимо обосновать токсикологически

	Влияние на качество / безопасность?		Примеры	
	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Изменения в качестве	Да	Возможно	Уведомление о существенной поправке не требуется	Уведомление о существенной поправке требуется
Спецификация вспомогательных веществ, если они могут повлиять на функциональные характеристики препарата	•			Например, изменения распределения размера частиц, влияющих на растворение <i>in vitro</i>
Срок годности лекарственного средства включая Срок годности, включая таковой после первого вскрытия или восстановления		•	Расширение срока годности и (или) условий хранения на основании дополнительных данных с неизменными спецификациями на конец срока годности, при наличии предложения по расширению срока годности, определяющего критерии, на основании которых спонсор расширит срок годности в рамках продолжающегося исследования, в составе первичной подачи ДИЛС, к которому не возникло вопросов у уполномоченного органа (см. 2.2.1.P.8 и аналогичные разделы)	Сокращение срока годности, ужесточение условий хранения Продление срока хранения - предложение о продлении срока хранения, определяющее критерии, на основании которых заявитель/спонсор продлит срок хранения в течение текущего клинического испытания, не был представлен / одобрен с первоначальной подачей ДИЛС.
Значимые изменения состава	•		Качественно идентичный, но количественно	Изменение состава (включая

			<p>различающийся состав нефункциональной оболочки таблетки</p> <p>Различные формы таблетки с НВ, например, с круглой на капсуловидную, без какого-либо клинического воздействия (например, профиль растворения новой формы сопоставим со старым).</p>	замену вспомогательных веществ на вспомогательные вещества с теми же функциональными характеристиками, например, разрыхлителя)
Аналитические методики в отношении действующего вещества/лекарственного препарата		•	<p>Изменение метода, уже описанное в ДИЛС</p> <p>Новые условия испытаний валидированы и приводят к сопоставимым или лучшим валидационным результатам</p>	Новые методы испытаний (например, ближний инфракрасный диапазон вместо ВЭЖХ)
Аналитические методики в отношении лекарственного препарата		•	См. выше	См. выше
Аналитические методики в отношении нефармакопейных вспомогательных веществ		•	См. выше	См. выше
Сертификат анализа для новой серии лекарственного средства.		•	Новая серия изготовлена с использованием одобренных процессов и производственных площадок.	