

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

РУКОВОДСТВО
по составлению документации по химическому
и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных
средств, применяемых в клинических исследованиях

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит указания по составлению документации по химическому и фармацевтическому качеству в досье исследуемого лекарственного средства (далее – досье) для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях, представляемого в уполномоченные органы (экспертные организации) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз).

2. Досье не является копией регистрационного досье для лекарственных препаратов, которое позволяет подтвердить надлежащий (соответствующий уровню развития науки) уровень качества лекарственного препарата при его применении у пациентов. Сведения, представляемые в досье в отношении исследуемых лекарственных средств, должны содержать информацию о прогнозируемом риске

применения исследуемого лекарственного средства, свойствах исследуемого лекарственного средства, этапе фармацевтической разработки (клиническую фазе исследования), популяции пациентов, характере и тяжести заболевания, а также виде и продолжительности самого клинического исследования. В настоящем Руководстве представлены рекомендации относительно стандартных сведений, которые следует представить в разделе по качеству досье.

3. В настоящем Руководстве рассматривается порядок составления документации по химическому и фармацевтическому качеству исследуемого лекарственного средства и вспомогательных лекарственных препаратов (в том числе содержащих действующие вещества с установленным химическим строением, синтетические пептиды, синтетические олигонуклеотиды, лекарственное растительное сырье, лекарственные растительные препараты и химически определенные радиоактивные (радиоактивно меченые) вещества), подлежащей подаче в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена для получения разрешения на проведение клинического исследования с участием человека. Настоящее Руководство содержит рекомендации в отношении исследуемых лекарственных средств и вспомогательных лекарственных препаратов, изучаемых в I, II, III и IV фазах клинических исследований, а также рекомендации в отношении модифицированных и немодифицированных референтных лекарственных препаратов (далее – препарат сравнения) и исследуемых лекарственных средств, подлежащих изучению в исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. При подготовке досье в части качества для II и III фаз клинических исследований, следует учитывать влияние на

пациента более высокой и длительной, по сравнению с I фазой клинических исследований, экспозиции исследуемого лекарственного средства. Ввиду большого разнообразия фармакологических классов лекарственных препаратов рекомендации настоящего Руководства являются рамочными и для отдельных групп исследуемых лекарственных средств, основанных на применении инновационных и (или) сложных технологий, могут потребовать представления более подробных данных. При использовании в исследуемом лекарственном средстве действующего вещества, входящего в состав лекарственного препарата, зарегистрированного в Союзе, в досье допускается включать сокращенный объем документации (то есть использовать упрощенное досье).

II. Общие указания по производству исследуемого лекарственного средства и составлению его досье

4. Исследуемые лекарственные средства следует производить в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

5. Нумерация разделов в досье должна соответствовать разделам, указанным в руководстве по содержанию досье, утверждаемым Евразийской экономической комиссией. В разделе IV настоящего Руководства заголовки подразделов приведены в соответствии с нумерацией соответствующих разделов в досье.

6. На момент подачи заявления на проведение клинических исследований, досье должно включать в себя актуальную информацию, относящуюся к данному этапу клинического исследования.

7. В отношении оценки качества действующих веществ и исследуемых лекарственных средств, подлежащих использованию в клинических исследованиях, описанных в разделе III настоящего Руководства, допускается ссылаться на соответствующие статьи Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней – на соответствующие статьи фармакопей государств-членов. Заявителю или спонсору следует подтвердить пригодность фармакопейной статьи (монографии) для надлежащего контроля качества активной фармацевтической субстанции (профиля примесей). В иных случаях следует предоставлять информацию о синтезе лекарственного средства, включая реагенты, растворители, катализаторы и вспомогательные вещества.

8. При формировании досье для проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных исследуемых лекарственных средств, описанных в подразделе 4 раздела III настоящего Руководства, заявителю или спонсору в отношении оценки качества таких исследуемых лекарственных средств следует ссылаться на соответствующие статьи Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней – на соответствующие статьи фармакопей государств-членов.

9. В отношении присутствующих примесей в исследуемом лекарственном средстве следует подтвердить безопасность применения этого исследуемого лекарственного средства по целевому показанию (показаниям) к медицинскому применению, с учетом ожидаемой экспозиции у добровольцев и пациентов соответственно.

10. Понятие «аналитическая методика», используемое в настоящем Руководстве, применяется в значении, определенном в Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных

средств, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113. Под понятием «аналитический метод» понимаются принципы анализа с использованием того или иного аналитического подхода.

III. Указания по представлению сведений о химическом и фармацевтическом качестве в досье

1. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве, применяющиеся в отношении всех групп исследуемых лекарственных средств

2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

11. Допускается приводить в данном разделе ссылки на мастер-файл активной фармацевтической субстанции или сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи. Процедура работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию описана в приложении № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

12. Если активная фармацевтическая субстанция входит в состав зарегистрированного лекарственного препарата в Союзе или в одном из государств-членов, допускается сделать ссылку на действующее регистрационное удостоверение. В заявлении спонсора исследований или производителя исследуемого лекарственного средства следует указать, что активная фармацевтическая субстанция имеет такое же качество, как и зарегистрированный лекарственный препарат. Следует указать наименование лекарственного препарата, номер регистрационного

удостоверения, держателя регистрационного удостоверения и страну, выдавшую регистрационное удостоверение.

2.1.S.1 Общая информация относительно исходного сырья и материалов

2.1.S.1.1 Информация о наименовании активной фармацевтической субстанции

13. Следует представить сведения о наименовании активной фармацевтической субстанции (например, рекомендуемое международное непатентованное наименование, фармакопейное наименование, химическое наименование (например, соответствующее номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК)), код по системе CAS-RN, лабораторный код, другие наименования или шифры при наличии). В отношении радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе клинических исследований с участием человека в целях разработки нерадиоактивного исследуемого лекарственного средства, следует дополнительно указать радионуклид или радиоактивно меченое вещество.

14. В отношении радионуклидов указывается тип изотопа (по номенклатуре ИЮПАК).

15. В отношении радионуклидных генераторов, как материнские, так и дочерние радионуклиды рассматриваются в качестве активной фармацевтической субстанции. В отношении наборов, меченых радиоактивно, следует указать часть исследуемого лекарственного средства, которая будет нести или связывать радионуклид, а также само радиоактивно меченое исследуемое лекарственное средство. В отношении

органических химических прекурсоров предоставляются те же сведения, что и для активной фармацевтической субстанции.

16. В отношении лекарственного растительного сырья следует представить ботаническое наименование в соответствии с биноминальной системой (род, вид), разновидность, указание в ботаническом наименовании автора и хемотип, а также части растения, определение растительного сырья, прочие названия (синонимы, упоминаемые в фармакопеях третьих стран) и лабораторный код.

17. Кроме того, для лекарственных растительных средств указывается соотношение лекарственного растительного сырья и экстрагента в исследуемом лекарственном средстве.

2.1.S.1.2 Структура активной фармацевтической субстанции

18. Следует представить имеющиеся на соответствующем этапе клинической разработки данные о структуре активной фармацевтической субстанции, включающие в себя установленную структурную формулу, молекулярную массу, хиральность и (или) стереохимические особенности молекулы.

19. В отношении радионуклидов или радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе клинических исследований с участием человека для разработки нерадиоактивного исследуемого лекарственного средства, следует представить структурную формулу до и, если она известна, после введения радиоактивной метки. В отношении наборов для радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств представляется структурная формула лиганда до и, если она известна, после введения радиоактивной метки.

20. Кроме того, для лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств следует указать физическое состояние, тип экстракта, если известно – компонент (компоненты), значимый для терапевтической активности или использованное аналитическое маркерное вещество (вещества), а также информацию о вспомогательных веществах в готовом исследуемом лекарственном растительном средстве.

2.1.S.1.3 Общие свойства активной фармацевтической субстанции

21. Следует представить перечень физико-химических и иных значимых свойств активной фармацевтической субстанции, в том числе физико-химические свойства, которые могут повлиять на фармакологическую или токсикологическую безопасность, такие как растворимость, показатель константы ионизации (pK_a), полиморфизм, изомерия, липофильность ($\log P$), проникающая способность и т. д.

22. Следует указать ядерные и радиофизические свойства радионуклидов и их источник (например, вызывающий деление и не вызывающий деления).

2.1.S.2 Процесс производства активной фармацевтической субстанции

2.1.S.2.1 Производители

23. Следует представить наименование, адрес и ответственность каждого производителя, включая контрактных, а также каждой производственной площадки, вовлеченной в производство и исследования активной фармацевтической субстанции.

24. Следует указать производителя радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе клинических исследований с участием человека в целях разработки нерадиоактивного исследуемого лекарственного средства.

25. Следует указать производителя радиофармацевтических прекурсоров и нерадиоактивных прекурсоров радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств, а также источник любых материалов-мишеней для циклотронного облучения и производственную площадку, на которой происходит облучение.

2.1.S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля

26. В отношении химических веществ следует представить:

краткое резюме процесса их синтеза;

блок-схему последовательности стадий синтеза, включая исходные материалы;

промежуточные продукты;

растворители;

катализаторы и ключевые реагенты каждой стадии.

Процесс производства активной фармацевтической субстанции описывается в программе разработки исследуемого лекарственного средства в такой степени, чтобы было понятно, как в этот процесс вводятся примеси, и почему предложенная стратегия контроля производственного процесса подходит.

27. Следует указать все значимые контроли производственного процесса. Если выявлены критичные стадии синтеза, следует описать их

более подробно. При необходимости следует предоставить сведения о стереохимических свойствах исходных материалов. Допускается ссылаться на фармакопейные статьи, для химических веществ, которые соответствуют требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопеям государств-членов. В этом случае дополнительно следует обосновать пригодность упоминаемой фармакопейной статьи для надлежащего контроля качества активного вещества (профиль примесей) в том числе и путем представления необходимого объема информации о производственном процессе активной фармацевтической субстанции.

28. В отношении радионуклидов следует описать ядерные реакции, включая потенциальные нежелательные ядерные реакции и условия облучения. А также указать процессы очистки и сегрегации радиофармацевтического исследуемого лекарственного средства и органических химических прекурсоров.

29. В отношении лекарственного растительного сырья и исследуемых лекарственных растительных средств следует представить краткое резюме процесса производства и блок-схему последовательности стадий, начиная с выращивания растений или их сбора. Следует документировать использованные внутрипроизводственные контроли и обозначить основные производственные стадии.

2.1.S.2.3 Контроль исходных материалов

30. Следует перечислить исходные материалы, использованные в производстве активной фармацевтической субстанции (например, сырье, исходные материалы, растворители, реагенты, катализаторы), а также краткое резюме по качеству и контролю всех показателей,

рассматриваемых в качестве ключевых (критических), в том числе таких как необходимость контроля в целях ограничения содержания примесей в действующем веществе (например, хиральный контроль, контроль металлических катализаторов или контроль прекурсоров потенциально генотоксичных примесей).

31. Следует указать детали материалов мишеней для радионуклеотидов.

2.1.S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточной продукции

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

2.1.S.2.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

33. Валидация производственного процесса в отношении активных фармацевтических субстанций, подлежащих использованию в клинических исследованиях, не проводится.

2.1.S.2.6 Разработка производственного процесса

34. Если производственный процесс, существенно отличается от производственного процесса серий, использованных в доклинических исследованиях, следует указать об этом. В этом случае следует представить блок-схему процесса производства активной фармацевтической субстанции, использованной в доклинических исследованиях.

35. Следует представить анализ всех существенных изменений в производственном процессе (например, изменение пути синтеза), которые могут повлиять на качество.

2.1.S.3 Описание характеристик активной фармацевтической субстанции

2.1.S.3.1 Подтверждение структуры и других характеристик

36. Следует представить соответствующие данные подтверждающие структуры химических субстанций, используя подходящую методику.

37. В целях определения структуры радиофармацевтических веществ следует использовать аналогичные нерадиоактивные вещества. В наборе для приготовления радиофармацевтического исследуемого лекарственного средства там где это представляется возможным, следует привести описание структуры меченых радиоактивным изотопом субстанций.

38. Следует представить сведения об установлении ботанических, макро- и микроскопических и фитохимических характеристик лекарственного растительного сырья. По возможности, следует представить сведения о биологической активности лекарственного растительного сырья.

39. Следует представить сведения об установлении физических и фитохимических характеристик исследуемых лекарственных растительных средств. По возможности, следует представить сведения о биологической активности исследуемых лекарственных растительных средств.

2.1.S.3.2 Примеси

40. Допускается не включать подробные сведения об активных фармацевтических субстанциях соответствующих статье Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствующих статьях фармакопей государств-членов, если ранее подтверждалась пригодность данной статьи для приемлемого контроля качества активной фармацевтической субстанции.

41. При невозможности сослаться на фармакопейную статью, следует указать примеси, продукты деградации и остаточные растворители, образующиеся в процессе производства или из исходных материалов, релевантных для активной фармацевтической субстанции, используемой в клиническом исследовании.

42. Следует указать наличие (потенциальных) мутагенных примесей (структура, происхождение, предельное обоснование). Необходимый уровень детализации зависит от фазы клинического исследования. Следует обосновать отсутствие рутинного контроля растворителей и катализаторов, используемых в процессе производства.

43. В отношении радионуклидов и радиоактивно меченых веществ, используемых в I фазе клинических исследований с участием человека в целях разработки нерадиоактивного исследуемого лекарственного средства следует описать радиохимическую и химическую чистоту с указанием всех сделанных допущений (например, вследствие определения чистоты до разведения с холодным материалом). Следует описать радионуклидную, радиохимическую и химическую чистоту радиофармацевтических веществ.

44. Следует представить данные о потенциальной контаминации микроорганизмами, продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, пестицидами, токсическими металлами, радиоактивными контаминантами, фумигантами лекарственного растительного сырья и растительных препаратов. Следует подтвердить соблюдение общих требований Фармакопеи Союза в отношении данной группы показателей.

2.1.S.4 Контроль качества активной фармацевтической субстанции

2.1.S.4.1 Спецификации

45. В отношении серии (серий) активной фармацевтической субстанции, используемой в клиническом исследовании, следует составить спецификации, используемые показатели, а также критерии их приемлемости. Испытания на подлинность и количественное определение обязательны. Следует установить верхние пределы содержания примесей (принимая во внимание вопросы безопасности). В ходе последующей разработки они могут пересматриваться и корректироваться. Предельные значения должны поддерживаться профилями примесей серий активной фармацевтической субстанции, используемой в доклинических (неклинических) и клинических исследованиях. Если установленные пределы содержания примесей соответствуют требованиям актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, дальнейшего обоснования предельных значений примесей не требуется.

46. В тех случаях, когда в составе исследуемого лекарственного средства устанавливаются мутагенные примеси (потенциальные мутагенные примеси), следует привести информацию об их контроле

(нормировании) с учетом указаний актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

47. Следует указать критерии приемлемости микробиологической чистоты активной фармацевтической субстанции, входящей в состав асептически производимых исследуемых лекарственных средств.

48. В отношении веществ, соответствующих требованиям статьи (статей) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующих статей фармакопей государств-членов, достаточно указать ссылки на соответствующую статью, если имеются данные подтверждающие ее пригодность для надлежащего контроля качества активной фармацевтической субстанции, полученной из определенного источника. В спецификацию следует включить критерии приемлемости для каждого потенциально присутствующего в ней остаточного растворителя и катализатора.

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

50. Дополнительно для II и III фазы клинических исследований следует пересмотреть и, при необходимости, исправить в соответствии с текущим этапом разработки спецификации и критерии приемлемости, установленные для предыдущих I или II фаз клинических исследований.

2.1.S.4.2 Аналитические методики

51. Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, обращено-фазная ВЭЖХ, потенциометрическое титрование, парофазная газовая хроматография и т. д.), следует описать аналитические методики,

использованные в отношении активной фармацевтической субстанции. Представлять подробное описание аналитических методик не требуется.

52. Следует описать метод измерения радиоактивности радиофармацевтических веществ.

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

2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

54. Для I фазы клинических исследований следует 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 следует представить в табличной форме.

Сведения для II – III фаз клинических исследований

55. Следует подтвердить пригодность использованных аналитических методик, а также 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.

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

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

2.1.S.4.4 Анализы серий (результаты анализа серий)

58. Следует представить сертификаты анализов или результаты анализа серии, используемой 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.

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

60. Используемый для производства каждой серии процесс подлежит описанию в соответствии разделом 2.1.S.2.2 досье.

2.1.S.4.5 Обоснование спецификации

61. Основываясь на данных безопасности и токсичности, а также методах, использованных для контроля примесей, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в пунктах 45 – 50 настоящего Руководства, следует представить краткое описание спецификаций и критериев приемлемости примесей и иных параметров, которые могут оказаться значимыми для функциональных характеристик исследуемого лекарственного средства. Следует учесть растворители и катализаторы, использованные при синтезе.

2.1.S.5 Стандартные образцы или материалы

62. В соответствующих случаях следует представить параметры, описывающие свойства серии активной фармацевтической субстанции, выбранной в качестве стандартного образца или материала.

63. В отношении радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств следует представить данные об использованных для калибровки стандартов и нерадиоактивных (холодных) стандартов.

64. Следует представить параметры, описывающие свойства первичных стандартных образцов исследуемых лекарственных растительных средств. Если лекарственное растительное сырье не описано в статье Фармакопеи Союза или других фармакопеях в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей, следует представить описанный образец гербария.

2.1.S.6 Система упаковка (укупорка)

65. Следует указать материал первичной упаковки активной фармацевтической субстанции. Если используются нестандартные материалы, следует представить описание и спецификации таких материалов.

2.1.S.7 Стабильность

66. Обобщенные данные о стабильности, имеющиеся на соответствующем этапе разработки приводятся в табличной форме. Следует предоставить данные исследований стабильности для серии, изготовленной в соответствии с типичным процессом серийного промышленного производства (близкий или очень подобный синтез, производство серии сопоставимого размера) и могут поддерживаться данными из серии, изготовленной по предыдущим способам. Следует указать параметры, являющиеся ключевыми (критичными) для стабильности активной фармацевтической субстанции, то есть химическую и физическую чувствительность, например, фоточувствительность, гигроскопичность. Следует описать потенциальные пути деградации активной фармацевтической субстанции. Если активная фармацевтическая субстанция полностью соответствует частной фармакопейной статье Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – частным фармакопейным статьям фармакопей государств-членов, описанной в фармакопейной статье, допускается представление протокола анализа о соответствии активной фармацевтической субстанции спецификациям на выпуск.

67. Следует определить и указать срок повторной проверки качества активной фармацевтической субстанции на основе имеющихся данных о стабильности. Для лекарственных средств, на которые имеется Сертификат соответствия требованиям Европейской фармакопеи (СЕР) без указания даты повторной проверки качества, следует предоставить данные о стабильности и период до проведения повторной проверки. В случае если срок повторной проверки качества не определен, следует указать, что активная фармацевтическая субстанция проверяется непосредственно перед изготовлением лекарственного средства.

68. При наличии обоснований допускается не представлять результаты испытаний при стрессовых условиях исследуемых лекарственных растительных средств.

2.1.Р Исследуемое лекарственное средство

2.1.Р.1 Описание и состав исследуемого лекарственного средства

69. Следует указать полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного средства. Для запатентованных компонентов лекарственного средства, таких как компоненты лекарственной формы (например, оболочки капсул, смеси пленочных покрытий), ароматизаторы и смеси наполнителей достаточно указать их качественный состав. Следует включить в раздел досье краткое описание или таблицу с указанием состава лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества. Следует использовать наименование лекарственной формы, соответствующее Номенклатуре лекарственных

форм, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172, если применимо.

70. Кроме того, в отношении радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств следует указать радиоактивность на единицу лекарственной формы. Единица измерения радиоактивности указывается исключительно в Беккерелях на определенную дату и, если необходимо, определенное время калибровки. Если указано время калибровки, следует дополнительно указать часовой пояс (например, используя значения GMT или CET).

2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

71. Следует представить краткое описание разработки состава лекарственного средства, включая обоснование каждой новой лекарственной формы или вспомогательного вещества.

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

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

74. Если применимо, следует подтвердить совместимость лекарственного средства с растворителями, используемыми для восстановления, разведения и смешивания. В отношении лекарственных средств, приготовляемых *ex temporo* (например, лекарственных средств, подлежащих восстановлению или разведению перед их введением), следует кратко описать метод приготовления и сделать ссылку на полное его описание в протоколе клинического исследования.

75. В отношении наборов радиофармацевтических лекарственных средств следует подтвердить пригодность метода, использованного для введения радиоактивной метки, для своего целевого назначения (включая результаты физиологического распределения радиоактивно меченного исследуемого лекарственного средства у крыс или других грызунов). Следует подтвердить пригодность среды элюирования радионуклидных генераторов. В отношении радиофармацевтических лекарственных средств следует подтвердить, что целевая радиоактивная концентрация не приводит к радиолизу.

76. Дополнительно для II – III фазы клинических исследований следует описать пригодность использования экспериментальных данных полученных в более ранних клинических исследованиях для предыдущего состава (лекарственной формы) по отношению к настоящему исследуемому лекарственному средству, если за истекший период времени в процессе фармацевтической разработки осуществлялись изменения состава или лекарственной формы исследуемого лекарственного средства. Следует детально проанализировать специфичные для лекарственных форм изменения показателей качества с потенциальной клинической значимостью (например, скорость растворения исследуемого лекарственного средства *in vitro*).

2.1.P.2.1 Разработка процесса производства исследуемого лекарственного средства

77. Следует объяснить изменения текущего процесса производства по сравнению с процессом производства использованным в I и II фазы клинических исследований. Следует детально проанализировать

специфичные для лекарственных форм изменения показателей качества с потенциальной клинической значимостью (например, скорость растворения исследуемого лекарственного средства *in vitro*).

2.1.P.3 Процесс производства исследуемого лекарственного средства

2.1.P.3.1 Производители

78. Следует представить наименование, адреса и перечислить обязанности всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и исследования лекарственного средства. Если в производстве исследуемого лекарственного средства участвуют несколько производителей, следует четко описать обязанности каждого из них, а также указать производственную площадку ответственную за ввоз лекарственного средства на таможенную территорию Союза и (или) уполномоченное лицо ответственное за качество.

79. Если переупаковка и изменение маркировки исследуемого лекарственного средства осуществляется в стационаре, медицинском центре или клинике, при этом такое лекарственное средство будет применяться исключительно в этом учреждении и получения лицензии на производство для данных операций не требуется в соответствии с законодательством государства-члена, то указывать в настоящем разделе досье наименования и адреса таких учреждений не требуется. Достаточно указания о факте осуществления таких производственных операций.

2.1.P.3.2 Состав на серию исследуемого лекарственного средства (производственная рецептура)

80. Следует представить состав на серию (производственную рецептуру) лекарственного средства, подлежащую использованию в клинических исследованиях. Допускается указывать диапазон размеров серии (если применимо).

2.1.P.3.3 Описание производственного процесса и его контроля

81. Следует представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии, включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, следует включить краткое повествовательное описание производственного процесса.

82. Нестандартные процессы производства или новые технологии и новые упаковочные процессы следует детально описать.

2.1.P.3.4 Контроль критических стадий производственного процесса и промежуточной продукции

83. Для I и II фаз клинических исследований сведения предоставления сведений о контроле критических стадий и промежуточных продукции не требуются, за исключением:

нестандартных производственных процессов;

производственных процессов стерильных лекарственных средств.

Дополнительные сведения для III фазы клинических исследований

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

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

2.1.P.3.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

86. На этапе разработки (то есть во время I – III фазы) предоставление данных о валидации производственного процесса и (или) его оценки не требуется, за исключением:

нестандартных процессов стерилизации, не описанных в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, Фармакопее Союза или фармакопеех государств-членов;

нестандартных производственных процессов.

Для указанных выше случаев следует привести описание критических стадий производства, валидацию производственного процесса, а также описание использованных внутрипроизводственных контролей.

2.1.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ

2.1.P.4.1 Спецификации

87. В спецификации следует указать ссылки на статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующие статьи фармакопей государств-членов. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из указанных фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие статьи иных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей или документы Союза в сфере обращения пищевых продуктов. В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ (например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия), достаточно представить общую спецификацию на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не включенных ни в один из перечисленных нормативных актов, следует представить собственную спецификацию.

2.1.P.4.2 Аналитические методики

88. Если используемые аналитические методики не включены в статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государств-членов, следует полностью описать такие использованные аналитические методики.

2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

89. Допускается не представлять сведения о валидации аналитических методик.

2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

90. Обоснование спецификаций допускается не предоставлять.

2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества (материалы) человеческого или животного происхождения

91. Следует перечислить и описать все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства активной фармацевтической субстанции и исследуемого лекарственного средства, а также материалы данной группы, контактирующие с действующим веществом или исследуемым лекарственным средством в ходе производственного процесса. В настоящем разделе следует представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации исследуемого лекарственного средства посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

92. В отношении новых вспомогательных веществ следует представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности исследуемого лекарственного средства. В разделе 2.1.A.3 досье следует представить сведения, указанные в разделе 3.2.S регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с фазой клинических исследований (например, о производственном процессе, установлении характеристик, стабильности).

2.1.P.5 Контроль качества исследуемого лекарственного средства

2.1.P.5.1 Спецификации

93. Следует представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности (срока хранения) исследуемого лекарственного средства, включая методы испытаний и критерии приемлемости. Испытания на идентификацию, количественное определение и определение продуктов деградации должны быть включены в спецификацию для любой лекарственной формы.

94. Верхние пределы критериев приемлемости допускается устанавливать для отдельных продуктов деградации, и для их суммарного содержания. При установлении верхних пределов критериев приемлемости следует учитывать вопросы безопасности примесей и обосновывать критерии приемлемости профилями примесей серий активной фармацевтической субстанции, использованной в доклинических и (или) клинических исследованиях. Спецификации и критерии приемлемости требуют пересмотра и коррекции в ходе последующей разработки исследуемого лекарственного средства.

95. Специфические для исследуемого лекарственного средства показатели и критерии приемлемости включают в спецификации в соответствии с используемой фармацевтической формой (например, растворение или распадаемость для твердых пероральных лекарственных форм, однородность дозированных единиц или рН, бактериальные эндотоксины и стерильность для парентеральных лекарственных форм).

96. Следует обосновать отсутствие конкретных показателей в спецификации на исследуемые лекарственные средства.

97. В отношении радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств, следует указать какие исследования проводятся до выпуска серий и какие исследования проводятся ретроспективно. В отношении наборов радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств следует указать соответствующие исследования после введения радиоактивной метки.

98. В отношении исследуемых лекарственных средств, которые необходимо развести или разбавить до их использования, следует указать критерии приемлемости показателей качества после приготовления исследуемого лекарственного средства, представив документальное подтверждение оценки их пригодности в ходе фармацевтической разработки исследуемого лекарственного средства.

99. Дополнительно для II – III фазы клинических исследований следует пересмотреть и, при необходимости, исправить в соответствии с текущим этапом разработки спецификации и критерии приемлемости, установленные для предыдущих I или II фаз клинических исследований.

2.1.P.5.2 Аналитические методики

100. Для всех исследований, включенных в спецификацию (например, метод исследования на растворение), следует указать аналитические методы. Подробное описание аналитических методик предоставлять не требуется.

101. В отношении сложных или инновационных лекарственных форм исследуемых лекарственных средств может потребоваться представление полного объема сведений о проведенных исследованиях.

2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

102. Для I фазы клинических исследований следует подтвердить пригодность использованных аналитических методик. Пределы приемлемости (например, пределы приемлемости определения содержания примесей, если применимо) и параметры (специфичность, линейность, аналитический диапазон, точность, прецизионность, пределы количественного определения и обнаружения) проведения валидации аналитических методик представляются в виде таблиц.

103. Дополнительно для II – III фазы клинических исследований следует подтвердить пригодность использованных аналитических методик и представить резюме результатов проведенной валидации в виде таблиц (например, результаты или значения специфичности, линейности, аналитический диапазон точности, прецизионности, предела количественного определения и обнаружения). Полный отчет по валидации аналитических методик представлять не требуется.

2.1.P.5.4 Результаты анализа серий

104. Следует представить результаты в виде таблицы или сертификаты анализа для репрезентативных серий (аналогичный производственный участок, аналогичный производственный процесс, одинаковый состав и сопоставимый размер серии лекарственного

средства), если отсутствует должное обоснование, подлежащий применению в клиническом исследовании.

105. Следует указать номер и размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты исследований.

106. При наличии более чем одной площадки производства нерасфасованного продукта (балк-продукта), следует предоставить результаты серий, которые были произведены на каждом из участков производства нерасфасованного продукта (балк-продукта), имеющих отношение к текущему исследованию, если иное не предоставлено (например, если одно юридическое лицо имеет несколько производственных площадок в одной стране, тогда будет достаточно результатов анализа серии с одной площадки).

107. Результаты анализа серий исследуемого лекарственного средства, контролируемых в соответствии с предыдущими версиями спецификаций, содержащих более широкий перечень показателей качества является приемлемым, если они соответствуют спецификациям исследуемого лекарственного средства для запланированного клинического исследования.

2.1.P.5.5 Характеристика примесей

108. Следует дополнительно указать примеси и (или) продукты деградации, обнаруженные в исследуемом лекарственном средстве, которые не были установлены в разделе 2.1.S.3.2 досье.

2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

109. В отношении исследуемого лекарственного средства в I фазе клинических исследований достаточно кратко обосновать спецификации и критерии приемлемости продуктов деградации и иных параметров, которые могут быть значимыми для функциональных характеристик исследуемого лекарственного средства. В соответствующих случаях предоставляется токсикологическое обоснование критериев приемлемости продуктов деградации.

110. Дополнительно для II – III фазы клинических исследований следует кратко обосновать выбор спецификаций и критериев приемлемости параметров, способных повлиять на безопасность или эффективность исследуемого лекарственного средства.

2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

111. Следует представить параметры, описывающие стандартный образец и материалы, если они применяются. При описании стандартных образцов и материалов в данном разделе досье применяются указания приведенные для раздела 2.1.S.5 досье.

112. Для радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств информация предоставляется на основании стандартов радиофармацевтических лекарственных препаратов, используемых при калибровке оборудования для измерения радиоактивности.

2.1.P.7 Система упаковки (укупорки)

113. Следует указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества исследуемого лекарственного средства, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании. В соответствующих случаях следует сослаться на применимую статью Фармакопеи Союза или при отсутствии в ней – статьи фармакопей государств-членов. Если лекарственный препарат помещен в изделие для нестандартного введения или используются нефармакопейные упаковочные (укупорочные) материалы, следует представить их описание и спецификации. В отношении лекарственных форм, обладающих повышенным потенциалом взаимодействия между содержимым и упаковочной системой контейнера (например, парентеральные, офтальмологические исследуемые лекарственные средства, растворы для приема внутрь) могут потребоваться дополнительные сведения. В отношении лекарственных форм с низким потенциалом взаимодействия, (например, твердых лекарственных форм для приема внутрь), достаточно приведения в досье обоснования отсутствия сведений.

2.1.P.8 Стабильность исследуемого лекарственного средства

114. Срок годности (срок хранения) и условия хранения исследуемого лекарственного средства следует определять, основываясь на профиле стабильности активной фармацевтической субстанции и имеющихся данных об исследуемом лекарственном средстве. Следует предоставить в виде таблицы результаты исследований стабильности репрезентативной серии. Допускается экстраполяция срока годности

(срока хранения) при условии проведения исследований стабильности параллельно с клиническими исследованиями, на всем их протяжении. Экстраполяция срока годности (срока хранения) производится при следующих условиях:

наличие результатов долгосрочного и ускоренного исследования стабильности при хранении;

отсутствие значительных изменений в показателях при наблюдении за стабильностью лекарственного препарата. При выявлении изменений показателей следует предоставить обоснование;

предоставление протокола исследований стабильности, который охватывает предлагаемый срок годности (срок хранения);

четкое определение критериев, используемых для экстраполяции данных.

При наличии обоснования допускается использование иных подходов к экстраполяции срока годности (срока хранения) лекарственного препарата.

115. При достаточном обосновании в отношении исследуемого лекарственного средства допускается проведение при изучении стабильности исследований крайних вариантов и матричный дизайн. Качество серии лекарственного препарата должно оставаться удовлетворяющим требованиям спецификации на протяжении всего срока годности (срока хранения). При возникновении отклонений, следует уведомить об этом уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена вместе с предлагаемым планом действий. Следует предоставить соответствующие данные о стабильности, а также о сроке годности (сроке хранения), условиях хранения и упаковочном материале

для нерасфасованной продукции (балк-продукта), если исследуемое лекарственное средство хранится как нерасфасованная продукция (балк-продукт) в течение значительного периода времени. Следует четко указать и обосновать, причину по которой окончательный срок годности (срок хранения) лекарственного препарата рассчитывается не от первой производственной операции с активной фармацевтической субстанцией, а со времени упаковки препарата в первичную упаковку,

116. Любое предложение о возможном продлении срока годности (срока хранения) без существенных изменений должно быть указано в досье исследуемого лекарственного средства. В случае негативной тенденции заявитель или спонсор предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена протокол исследований стабильности, план продления срока годности (срока хранения) и заявление о продлении срока годности (срока хранения) исследуемого лекарственного средства. Протокол исследований стабильности должен охватывать максимальный запланированный срок годности (срок хранения) исследуемого лекарственного средства.

117. В отношении исследуемых лекарственных средств, предназначенных для применения после восстановления, разведения или смешивания, а также исследуемых лекарственных средств в многодозных контейнерах, за исключением пероральных твердых лекарственных форм следует представить данные по стабильности готового лекарственного препарата. Данные по стабильности готового лекарственного препарата должны включать в себя стабильность лекарственного препарата восстановленного по технологии, описанной в протоколе клинического исследования. Следует контролировать соответствующие параметры в

рамках исследований стабильности готового лекарственного препарата (например, физические свойства, анализ, примеси, видимые и невидимые частицы, микробиологическую чистоту). Следует определить срок годности (срок хранения) и условия хранения исследуемого лекарственного средства после первого вскрытия и (или) после восстановления и (или) разбавления. Проведение таких исследований не требуется, если исследуемое лекарственное средство подлежит немедленному после вскрытия и (или) восстановления применению и если заявителем документально подтверждено, что негативное влияние на его качество вследствие нестабильности не ожидается.

118. В отношении радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств следует указать время калибровки, поскольку стабильность также зависит от периода полураспада радиоактивного изотопа.

119. В случае применения препарата сравнения в различных условиях, как указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (в соответствии с протоколом клинических исследований), и если отсутствуют другие обоснования следует предоставить результаты исследований стабильности готового препарата сравнения.

120. Дополнительно для I фазы клинических исследований следует подтвердить, что текущая программа исследований стабильности будет проведена с релевантной серией (сериями) и, что до начала клинического исследования будут начаты, по меньшей мере, исследования ускоренного и долгосрочного хранения. При наличии, результаты таких исследований следует обобщить и представить в форме таблицы, также обобщить

вспомогательные данные, полученные в исследованиях разработки. Следует представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности (срока хранения), устанавливаемого заявителем для исследуемого лекарственного средства в клиническом исследовании.

Дополнительные сведения
для II – III фаз клинических исследований

121. Имеющиеся к началу II – III фазы клинических исследований данные по стабильности следует представить в виде таблиц. Следует представить анализ имеющихся данных и обоснование предлагаемого срока годности (срока хранения), устанавливаемого для исследуемого лекарственного средства в клиническом исследовании, включающие в себя результаты исследований ускоренного и долгосрочного хранения.

122. В отношении радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств указывается время калибровки. Общие указания по изучению стабильности не всегда в полной мере применимы для готовых к использованию радиофармацевтических исследуемых лекарственных средств, радионуклидных генераторов и радиоактивных прекурсоров, поэтому при наличии соответствующего обоснования в досье допускается использовать иные программы исследований стабильности.

2. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве, применяющиеся в отношении зарегистрированных не модифицированных исследуемых лекарственных препаратов и препаратов сравнения

123. В отношении исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения, подлежащих применению в клинических исследованиях, которые ранее были зарегистрированы в Союзе или в одном из регионов ИСН в качестве обоснования регистрации достаточно указать наименование держателя и номер регистрационного удостоверения (с приложением инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата или соответствующих указания по применению лекарственного препарата).

124. Заявитель или спонсор клинического исследования обеспечивают стабильность исследуемого лекарственного средства в течение, по меньшей мере, предполагаемой продолжительности клинического исследования, в котором он будет применяться. В отношении зарегистрированных лекарственных препаратов достаточно указать соответствующую дату истечения срока годности (срока хранения), указанную производителем.

125. В отношении исследуемых лекарственных средств, полученных из третьих стран, или стран не входящих в регион ИСН, следует подать полную документацию в соответствии с указаниями подраздела 1 настоящего раздела Руководства.

3. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве, применяющиеся в отношении зарегистрированных, модифицированных препаратов сравнения

126. При подготовке лекарственных препаратов для клинических исследований заявители вправе модифицировать или перерабатывать ранее зарегистрированные лекарственные препараты в целях использования их в качестве исследуемых лекарственных средств или препаратов сравнения в слепых исследованиях.

127. Поскольку держатель регистрационного удостоверения зарегистрированного лекарственного препарата является единственным лицом ответственным за качество, безопасность и эффективность исходного зарегистрированного лекарственного препарата в его предусмотренной регистрационным досье и одобренной уполномоченным органом упаковке, заявителю следует представить доказательства, что качество этого препарата не нарушено путем произведенной заявителем или спонсором клинического исследования модификации с учетом биофармацевтических свойств такого лекарственного препарата.

2.1.Р Модифицированный лекарственный препарат сравнения

2.1.Р.1 Описание и состав лекарственного препарата сравнения

128. Если произведена какая-либо модификация зарегистрированного лекарственного препарата (не считая переупаковки), следует указать полный количественный состав этого препарата, а также перечислить все дополнительно введенные в зарегистрированный лекарственный препарат вещества или материалы со ссылкой на статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующие статьи фармакопей государств-

членов или собственные спецификации. В модуле 1 досье препарата сравнения достаточно указать наименование держателя и номер регистрационного удостоверения, а также приложить копию инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш).

2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

129. Следует описать модификации, произведенные в отношении зарегистрированного лекарственного препарата, 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, а также подтвердить, что эти параметры остаются сопоставимыми с такими же параметрами немодифицированного лекарственного препарата.

130. Следует отразить совместимость с другими растворителями (которые не указаны в зарегистрированной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата), используемые для разведения и разбавления лекарственного препарата. Исследования совместимости, отражающие технологию, описанную в протоколе клинического исследования (например, диспергирование таблетки или содержание твердой капсулы в воде (соке, пище)), должны проводиться в случае нестабильности лекарственных препаратов и (или) в случае предварительной подготовки.

131. В отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь следует представить сравнительные профили растворения исходного (немодифицированного) лекарственного препарата и препарата сравнения,

полученного путем его модификации, чтобы обеспечить неизменность биофармацевтических свойств. Если сопоставимость *in vitro* подтвердить невозможно, могут потребоваться дополнительные клинические данные, обосновывающие эквивалентность.

2.1.P.3 Процесс производства лекарственного препарата

2.1.P.3.1 Производители, выполняющие модификацию

132. Следует представить наименование, адрес и указать функции всех производителей, включая контрактных, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в модификацию и исследования модифицированного лекарственного препарата. Если в производстве такого препарата сравнения участвует несколько производителей, следует четко описать обязанности каждого из них. Следует указать площадку, ответственную за выпуск серии и (или) уполномоченное лицо ответственное за качество.

133. Если переупаковка и изменение маркировки осуществляется в стационаре, медицинском центре или клинике, при этом препарат сравнения будет применяться исключительно в этом учреждении и получения лицензии на фармацевтическое производство для таких операций – не требуется, в настоящем разделе допускается не указывать наименования и адреса таких учреждений. Достаточно указания о факте осуществления таких производственных операций.

2.1.P.3.2 Состав на серию (производственная рецептура)

134. Следует представить состав на серию (производственную рецептуру), подлежащую использованию в клинических исследованиях. Это не относится к зарегистрированным лекарственным препаратам, которые подверглись только переупаковке.

2.1.P.3.3 Описание производственного процесса и его контроля

135. Следует описать все стадии модификации зарегистрированного лекарственного препарата, включая внутрипроизводственные контроли, в соответствии пунктами 81-82 настоящего Руководства.

2.1.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ

2.1.P.4.1 Спецификации

136. В спецификации следует указать ссылки на статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующие статьи фармакопей государств-членов. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из указанных фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие статьи иных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей или документы Союза в сфере обращения пищевых продуктов. В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ (например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия), достаточно представить общую спецификацию на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не включенных ни в

один из перечисленных нормативных актов, следует представить собственную спецификацию.

Следует указать в спецификации требования к оболочкам капсул и иным частям лекарственной формы, используемым в качестве упаковки модифицированного препарата сравнения.

2.1.P.4.2 Аналитические методики

137. Если используемые аналитические методики не включены в статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государств-членов, следует полностью описать такие использованные аналитические методики.

2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

138. Допускается не представлять сведения о валидации аналитических методик.

2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

139. Обоснование спецификаций допускается не предоставлять.

2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества (материалы) человеческого или животного происхождения

140. Следует перечислить и описать все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства активной фармацевтической субстанции и модифицированного препарата сравнения, а также материалы данной группы, контактирующие с действующим веществом или исследуемым лекарственным средством в ходе производственного процесса. В настоящем разделе следует

представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации модифицированного препарата сравнения посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

2.1.P.5 Контроль качества модифицированного препарата сравнения

2.1.P.5.1 Спецификации

141. Следует представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности (срока хранения) модифицированного препарата сравнения, включая методы испытаний и критерии приемлемости. Как правило, они 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 указать в спецификации и исследовать дополнительные показатели качества, например, определение активной фармацевтической субстанции и примесей или продуктов деградации.

2.1.P.5.2 Аналитические методики

142. В отношении параметров, значимых для функциональных свойств модифицированного препарата сравнения (например,

растворения), следует описать аналитические методики. Подробное описание аналитических процедур предоставлять не требуется.

2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

143. Следует подтвердить пригодность использованных аналитических методик. Следует представить резюме результатов проведенной валидации в виде таблиц (например, результаты или значения специфичности, линейности, аналитической области, точности, прецизионности, предела количественного определения и обнаружения). Полный отчет по валидации аналитических методик представлять не требуется.

2.1.P.5.4 Результаты анализа серий

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

145. При наличии более чем одной производственной площадки нерасфасованного продукта (балк-продукта) следует предоставить результаты анализа серий, которые были произведены на каждом из участков производства нерасфасованного продукта (балк-продукта), имеющих отношение к текущему исследованию, если иное не предоставлено (например, если одно юридическое лицо имеет несколько площадок в одной стране, тогда будет достаточно результатов анализа серии с одной производственной площадки).

146. Следует перечислить номер и размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты исследований.

2.1.P.5.5 Характеристика примесей

147. Если зарегистрированный лекарственный препарат подвергся спонсором значительной модификации (например, в лекарственный препарат включено вспомогательное вещество, которого не было в его составе), с потенциальным влиянием на стабильность препарата, а о стабильности в нормальных условиях исходного препарата неизвестно, следует отдельно подтвердить, 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 причин не проведения количественного определения примесей. Обоснования не требуется в отношении зарегистрированных лекарственных препаратов, которые подверглись исключительно переупаковке.

2.1.P.5.6 Обоснование спецификаций

148. Обоснование спецификации предоставляется только в тех случаях, если значительная модификация зарегистрированного препарата сравнения может повлиять на функциональные характеристики или безопасность модифицированного препарата сравнения.

2.1.P.7 Система упаковки (укупорки)

149. Следует указать вид первичной упаковки, материал и размер упаковки (упаковок). Если используются незарегистрированные материалы, следует представить их описание и спецификации. В соответствующих случаях следует сослаться на применимую статью Фармакопеи Союза или при отсутствии в ней – статьи фармакопей государств-членов. Если лекарственный препарат помещен в изделие для нестандартного введения или используются нефармакопейные упаковочные (укупорочные) материалы, следует представить их описание и спецификации.

2.1.P.8 Стабильность модифицированного препарата сравнения

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

151. При любой модификации, в целях оценки влияния модификаций на безопасность и стабильность лекарственного препарата, следует располагать минимальными данными по стабильности модифицированного препарата сравнения, в зависимости от продолжительности планируемого клинического исследования, до его начала. Полученные данные по стабильности представляются в виде таблиц. Следует представить анализ полученных данных и обоснование предлагаемого срока годности (срока хранения), присваиваемого модифицированному препарату сравнения в клиническом исследовании.

Не допускается, чтобы любая экстраполяция превышала срок годности (срок хранения), изначально установленный держателем регистрационного удостоверения для отдельной серии исходного зарегистрированного лекарственного препарата.

152. Продление срока годности (срока хранения) без существенных внесенных изменений в досье исследуемого лекарственного препарата может быть одобрено в условиях, которые приведены в пунктах 114 – 122 настоящего Руководства.

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

4. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве, применяющиеся в отношении исследуемых лекарственных средств, содержащих известные активные фармацевтические субстанции, при исследованиях биоэквивалентности

154. Настоящий раздел применяется исключительно в отношении исследуемого лекарственного препаратов. Сведения о препарате сравнения, подлежащие включению в досье исследуемого лекарственного средства, должны удовлетворять требованиям, изложенным в подразделах 2 и 3 настоящего раздела Руководства.

2.1.S Активная фармацевтическая субстанция

155. Допускается приводить в данном разделе ссылки на мастер-файл активной фармацевтической субстанции или сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи. Процедура работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию описана в

приложении № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 даже если отсутствует ссылка на ее применение в клинических исследованиях.

156. Ссылки на фармакопейные статьи приводятся в соответствии с разделом II настоящего Руководства.

157. Если применяемая активная фармацевтическая субстанция входит в состав зарегистрированного лекарственного препарата, следует сделать ссылку на действующее регистрационное удостоверение. Следует отразить, что активная фармацевтическая субстанция имеет такие же требования к качеству, как и в зарегистрированном лекарственном препарате.

158. Следует указать наименование лекарственного препарата, номер регистрационного удостоверения (или иного документа, разрешающего выпуск лекарственного препарата), держателя регистрационного удостоверения и страну, выдавшую регистрационное удостоверение.

2.1.S.1 Общая информация относительно исходного сырья и материалов

2.1.S.1.1 Информация о наименовании активной фармацевтической субстанции

159. Следует представить сведения о наименовании активной фармацевтической субстанции (например, рекомендуемое международное непатентованное наименование (МНН), фармакопейное и химическое наименование, код, другие наименования при наличии).

2.1.S.1.2 Структура активной фармацевтической субстанции.

160. Следует представить структурную формулу активной фармацевтической субстанции.

2.1.S.1.3 Общие свойства активной фармацевтической субстанции.

161. Следует представить основные физико-химические и иные значимые свойства активной фармацевтической субстанции.

2.1.S.2 Процесс производства активной фармацевтической субстанции

2.1.S.2.1 Производитель

162. Следует представить наименование, адрес места нахождения и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и исследования.

2.1.S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля

163. Допускается ссылаться на фармакопейные статьи, для химических веществ, которые соответствуют требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопеям государств-членов. В этом случае дополнительно следует обосновать пригодность упоминаемой фармакопейной статьи для надлежащего контроля качества активного вещества (профиль примесей) в том числе и путем представления необходимого объема информации о производственном процессе активной

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

2.1.S.3 Описание характеристик активной фармацевтической субстанции

2.1.S.3.2 Примеси

164. Допускается не включать подробные сведения об активных фармацевтических субстанциях соответствующих статье Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствующих статьях фармакопей государств-членов, если ранее подтверждалась пригодность данной статьи для приемлемого контроля качества активной фармацевтической субстанции.

165. При невозможности сослаться на фармакопейную статью, следует указать примеси, продукты деградации и остаточные растворители, образующиеся в процессе производства или из исходных материалов, релевантных для активной фармацевтической субстанции, используемой в исследовании биоэквивалентности.

166. Следует указать наличие (потенциальных) мутагенных примесей (структура, происхождение, предельное обоснование), если это применимо. Следует обосновать отсутствие рутинного контроля растворителей и катализаторов, используемых в процессе производства.

2.1.S.4 Контроль качества активной фармацевтической субстанции

2.1.S.4.1 Спецификации

167. Следует указать критерии приемлемости микробиологической чистоты активной фармацевтической субстанции, входящей в состав асептически производимых исследуемых лекарственных средств.

168. В отношении веществ, соответствующих требованиям статьи (статей) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующих статей фармакопей государств-членов, достаточно указать ссылки на соответствующую статью, если имеются данные подтверждающие ее пригодность для надлежащего контроля качества активной фармацевтической субстанции, полученной из определенного источника. В спецификацию следует включить критерии приемлемости для каждого потенциально присутствующего в ней остаточного растворителя и катализатора.

169. При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в пункте 168 настоящего Руководства, в отношении серии активной фармацевтической субстанции предназначенной для использования в исследовании биоэквивалентности, следует представить использованные спецификации, результаты предшествующих исследований а также критерии приемлемости. Испытания на подлинность и количественное определение обязательны. Следует установить верхние пределы содержания примесей (исходя из аспектов их безопасности) В тех случаях, когда устанавливаются критерии приемлемости для (потенциальных) мутагенных примесей, следует руководствоваться

положениями Руководства по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. № 23).

2.1.S.4.2 Аналитические методики

170. При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в пункте 168 настоящего Руководства, следует представить общее описание аналитических методов использованных, в отношении активной фармацевтической субстанции (например, обращено-фазная ВЭЖХ, потенциометрическое титрование, парофазная газовая хроматография и др.). Представлять подробное описание аналитических методик не требуется.

2.1.S.4.3 Валидация аналитических методик

171. При невозможности сослаться на фармакопейную статью, указанную в пункте 168 настоящего Руководства, следует подтвердить пригодность аналитических методик. Резюме результатов валидации аналитических методик (например, значения повторяемости, предела количественного определения и т.д.) предоставляются в виде таблиц. Полный отчет о валидации представлять не требуется.

2.1.S.4.4 Анализы серий (результаты анализа серий)

172. Следует представить сертификаты анализов или результаты анализа серии, предназначенной к использованию в планируемом

исследовании биоэквивалентности, или, при их отсутствии, репрезентативных серий. Следует перечислить номер и размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты анализа серий.

2.1.S.4.5 Обоснование спецификации

173. Основываясь на данных безопасности и токсичности, а также методах, использованных для контроля примесей, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в пункте 168 настоящего Руководства, следует представить краткое описание спецификаций и критериев приемлемости примесей и иных параметров, которые могут оказаться значимыми для функциональных характеристик лекарственного препарата. Следует учесть растворители и катализаторы, использованные при синтезе.

2.1.S.5 Стандартные образцы или материалы

174. Для активных фармацевтических субстанций, в отношении которых невозможно сослаться на фармакопейные статьи, перечисленные в пункте 168 настоящего Руководства, следует представить параметры, описывающие свойства серии активной фармацевтической субстанции, выбранной в качестве стандартного образца или материала.

2.1.S.6 Система упаковки (укупорки)

175. Следует указать материал первичной упаковки активной фармацевтической субстанции. Если используются нестандартные

материалы, следует представить описание и спецификации таких материалов.

2.1.S.7 Стабильность

176. Имеющиеся данные о стабильности активной фармацевтической субстанции предоставляются в виде таблицы. Следует определить и четко обозначить срок повторной проверки на основе имеющихся данных о стабильности. Для активных фармацевтических субстанций, на которые представлен сертификат соответствия СЕР, не включающий в себя дату повторной проверки, следует предоставить данные о стабильности и период повторной проверки. Если не определен срок повторной проверки, следует указать, что активная фармацевтическая субстанция проверяется непосредственно перед изготовлением лекарственного препарата.

2.1. Исследуемое лекарственное средство

2.1.P.1 Описание и состав исследуемого лекарственного средства

177. Следует указать качественный и количественный состав исследуемого лекарственного средства. Для запатентованных компонентов лекарственного средства таких как компоненты лекарственной формы (например, оболочки капсул, смеси пленочных покрытий), ароматизаторы и смеси наполнителей достаточно указать их качественный состав. Следует включить в раздел досье краткое описание или таблицу с указанием состава лекарственной формы и назначения каждого вспомогательного вещества. Следует использовать наименование

лекарственной формы соответствующее Номенклатуре лекарственных форм (если применимо).

2.1.P.2 Фармацевтическая разработка

178. Следует представить краткое описание разработки лекарственной формы.

2.1.P.3 Процесс производства исследуемого лекарственного средства

2.1.P.3.1 Производители

179. Следует представить наименование, адреса и перечислить обязанности всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и исследования лекарственного средства. Если в производстве исследуемого лекарственного средства участвуют несколько производителей, следует четко описать обязанности каждого из них, а также указать производственную площадку ответственную за выпуск и (или) уполномоченное лицо ответственное за качество.

180. Если переупаковка и изменение маркировки исследуемого лекарственного средства осуществляется в стационаре, медицинском центре или клинике, при этом такое лекарственное средство будет применяться исключительно в этом учреждении и получения лицензии на производство для данных операций не требуется в соответствии с законодательством государства-члена, то указывать в настоящем разделе досье наименования и адреса таких учреждений не требуется. Достаточно указания о факте осуществления таких производственных операций.

2.1.P.3.2 Состав на серию исследуемого лекарственного средства (производственная рецептура)

181. Следует представить состав на серию (производственную рецептуру) лекарственного средства, подлежащую использованию в клинических исследованиях. Допускается указывать диапазон размеров серии (если применимо).

2.1.P.3.3 Описание производственного процесса и его контроля

182. Следует представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии, включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, следует включить краткое повествовательное описание производственного процесса.

2.1.P.3.4 Контроль критических стадий производственного процесса и промежуточной продукции

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

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

2.1.P.3.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

185. Данные о валидации производственного процесса и (или) его оценка не требуются, за исключением:

нестандартных процессов стерилизации, не описанных в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, Фармакопее Союза или фармакопеех государств-членов;

нестандартных производственных процессов.

Для указанных выше случаев следует привести описание критических стадий производства, валидацию производственного процесса, а также описание использованных внутрипроизводственных контролей.

2.1.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ

2.1.P.4.1 Спецификации

186. В спецификации следует указать ссылки на статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующие статьи фармакопей государств-членов. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из указанных фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие статьи иных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей или документы Союза в сфере обращения пищевых продуктов. В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ (например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия), достаточно представить общую спецификацию на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не включенных ни в

один из перечисленных нормативных актов, следует представить собственную спецификацию.

2.1.P.4.2 Аналитические методики

187. Если используемые аналитические методики не включены в статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государств-членов, следует полностью описать такие использованные аналитические методики.

2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

188. Допускается не представлять сведения о валидации аналитических методик.

2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

189. Обоснование спецификаций допускается не предоставлять.

2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества (материалы) человеческого или животного происхождения

190. Следует перечислить и описать все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства активной фармацевтической субстанции и исследуемого лекарственного средства, а также материалы данной группы, контактирующие с действующим веществом или исследуемым лекарственным средством в ходе производственного процесса. В настоящем разделе следует представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации исследуемого лекарственного средства посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

191. В отношении новых вспомогательных веществ следует представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности исследуемого лекарственного средства. В разделе 2.1.A.3 досье следует представить сведения, указанные в разделе 3.2.S регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с фазой клинических исследований (например, о производственном процессе, установлении характеристик, стабильности).

2.1.P.5 Контроль качества исследуемого лекарственного средства

2.1.P.5.1 Спецификации

192. Следует представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности (срока хранения) исследуемого лекарственного средства, включая методы испытаний и критерии приемлемости. Как минимум, испытания на идентичность, количественное определение и определение продуктов деградации должны быть включены в спецификацию на любую лекарственную форму.

193. Специфические для исследуемого лекарственного средства показатели и критерии приемлемости включают в спецификации в соответствии с используемой фармацевтической формой (например, растворение или распадаемость для твердых пероральных лекарственных форм, однородность дозированных единиц или pH, бактериальные эндотоксины и стерильность для парентеральных лекарственных форм).

194. Следует обосновать отсутствие конкретных показателей в спецификации на исследуемые лекарственные средства.

2.1.P.5.2 Аналитические методики

195. Для всех испытаний, включенных в спецификацию (например, метод испытания на растворение), следует указать аналитические методы. Представлять подробное описание аналитических методик не требуется.

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

2.1.P.5.3 Валидация аналитических методик

197. Следует подтвердить пригодность использованных аналитических методик. Резюме результатов валидации (например, полученные значения специфичности, линейности, аналитической области, точности, прецизионности, пределов количественного определения и обнаружения) представляются в виде таблиц. Полный отчет о валидации представлять не требуется.

2.1.P.5.4 Результаты анализа серий

198. Следует представить результаты в виде таблицы или сертификаты анализа серий, подлежащих применению в планируемом исследовании биоэквивалентности, или, при их отсутствии, репрезентативных серий.

199. Следует указать номер и размер серии, производственную площадку, дату производства, методы контроля, критерии приемлемости и результаты исследований.

2.1.P.5.5 Характеристика примесей

200. Следует дополнительно указать примеси и (или) продукты деградации, обнаруженные в исследуемом лекарственном средстве, которые не были установлены в разделе 2.1.S.3.2 досье.

2.1.P.5.6 Обоснования спецификаций

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

2.1.P.6 Стандартные образцы и материалы

202. При отсутствии фармакопейного стандартного образца следует представить параметры, характеризующие используемый стандартный образец.

203. В соответствующих случаях допускается ссылаться на раздел 2.1.S.5 досье.

2.1.P.7 Система упаковки (укупорки)

204. Следует указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества лекарственного препарата, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании в отношении исследуемого лекарственного средства. В соответствующих случаях следует сослаться на соответствующую статью Фармакопеи

Союза, а при отсутствии в ней – на соответствующую статью фармакопеи государства-члена.. Если лекарственный препарат упакован в изделие для нестандартного введения или используются нефармакопейные материалы, следует представить описание и спецификации таких материалов. В отношении лекарственных форм, обладающих повышенным потенциалом взаимодействия между содержимым и упаковочной системой контейнера (например, парентеральные, глазные лекарственные препараты, растворы для приема внутрь) следует представить расширенные сведения о взаимодействии с материалами системы упаковка (укупорка). В отношении лекарственных форм с низким потенциалом взаимодействия (например, твердых лекарственных для приема внутрь) достаточно обоснования причин непредставления таких сведений.

2.1.P.8 Стабильность исследуемого лекарственного средства

205. При организации исследований биоэквивалентности следует подтвердить, что текущая программа стабильности будет проведена с релевантной серией (сериями) 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 следует обобщить в виде таблиц. В табличном обзоре следует обобщить вспомогательные данные, полученные в исследованиях разработки. Следует представить анализ доступных данных и обоснование предлагаемого срока годности (срока хранения), присваиваемого исследуемому лекарственному средству в

исследовании биоэквивалентности. Допускается экстраполяция при условии взятия обязательства о проведении текущего исследования стабильности параллельно с исследованием биоэквивалентности.

5. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве, в отношении плацебо, применяющегося в клинических исследованиях

206. В досье на плацебо допускается включать только следующие разделы, содержащие документацию по качеству плацебо.

2.1.Р Плацебо для клинических исследований

2.1.Р.1 Описание и состав плацебо

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

2.1.Р.2 Фармацевтическая разработка

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

2.1.P.3 Процесс производства плацебо

2.1.P.3.1 Производители

209. Следует представить наименование, адреса и перечислить обязанности всех производителей, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и исследования. Если в производстве плацебо участвуют несколько производителей, следует четко описать обязанности каждого из них.

210. Если переупаковка и изменение маркировки плацебо осуществляется в стационаре, медицинском центре или клинике, при этом такое плацебо будет применяться исключительно в этом учреждении и получения лицензии на производство для данных операций не требуется в соответствии с законодательством государства-члена, то указывать в настоящем разделе досье наименования и адреса таких учреждений не требуется. Достаточно указания о факте осуществления таких производственных операций.

2.1.P.3.2 Состав на серию плацебо (производственная рецептура)

211. Следует представить состав на серию (производственную рецептуру) плацебо, подлежащую использованию в клинических исследованиях. Допускается указывать диапазон размеров серии (если применимо).

2.1.P.3.3 Описание производственного процесса и его контроля

212. Следует представить блок-схему последовательности стадий, указывая компоненты, использованные на каждой стадии, включая все значимые внутрипроизводственные контроли. Кроме того, следует включить краткое повествовательное описание производственного процесса.

2.1.P.3.4 Контроль критических стадий производственного процесса и промежуточной продукции

213. Сведений допускается не представлять, за исключением сведений о производственных процессах при получении стерильного плацебо.

2.1.P.3.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

214. Предоставление данных о валидации производственного процесса и (или) его оценки не требуется, за исключением случаев нестандартных процессов стерилизации, не описанных в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, Фармакопее Союза или фармакопеех государств-членов. В таких случаях следует описать критические стадии производственного процесса, валидацию процесса производства, а также использованные внутрипроизводственные контроли.

2.1.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ

2.1.P.4.1 Спецификации

215. В спецификации следует указать ссылки на статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующие статьи фармакопей государств-членов. В отношении вспомогательных веществ, не описанных ни в одной из указанных фармакопей, допускается представить ссылки на соответствующие статьи иных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей или документы Союза в сфере обращения пищевых продуктов. В отношении смеси вспомогательных веществ, состоящих из фармакопейных веществ (например, готовой сухой смеси для пленочного покрытия), достаточно представить общую спецификацию на смесь. В отношении вспомогательных веществ, не включенных ни в один из перечисленных нормативных актов, следует представить собственную спецификацию.

2.1.P.4.2 Аналитические методики

216. Если используемые аналитические методики не включены в статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государств-членов, следует полностью описать такие использованные аналитические методики.

2.1.P.4.3 Валидация аналитических методик

217. Допускается не представлять сведения о валидации аналитических методик.

2.1.P.4.4 Обоснование спецификаций

218. Обоснование спецификаций допускается не предоставлять.

2.1.P.4.5 Вспомогательные вещества (материалы) человеческого или животного происхождения

219. Следует перечислить и описать все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства плацебо, а также материалы данной группы, контактирующие с плацебо в ходе производственного процесса. В настоящем разделе следует представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации плацебо посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

2.1.P.4.6 Новые вспомогательные вещества

220. В отношении новых вспомогательных веществ следует представить сведения об их процессе производства, установлении их характеристик и контроле, значимых для безопасности плацебо. В разделе 2.1.A.3 досье следует представить сведения, указанные в разделе 3.2.S регистрационного досье исследуемого лекарственного препарата в соответствии с фазой его клинических исследований (например, о производственном процессе, установлении характеристик, стабильности). Если то же вспомогательное вещество уже описано в досье соответствующего исследуемого препарата, достаточно указания перекрестной ссылки на соответствующий раздел.

2.1.P.5 Контроль качества препарата-плацебо

2.1.P.5.1 Спецификации

221. Следует представить выбранные спецификации на выпуск и на конец срока годности (срока хранения), включая методы испытаний и критерии приемлемости. В спецификации, по меньшей мере, следует включить испытание, позволяющее четко отличить соответствующий исследуемый лекарственный препарат от плацебо.

2.1.P.5.2 Аналитические методики

222. Для всех испытаний, включенных в спецификацию, следует представить указание аналитические методов. Представлять подробное описание аналитических методик не требуется.

2.1.P.7 Система упаковки (укупорка)

223. Следует указать предполагаемую первичную упаковку и дополнительно, если значимо для качества плацебо, вторичную упаковку, используемую в клиническом исследовании для плацебо.

2.1.P.8 Стабильность плацебо

224. Срок годности (срок хранения) и условия хранения плацебо должны быть четко определены. Срок годности (срок хранения) плацебо должен по возможности составлять не менее ожидаемой продолжительности клинического исследования. Исследования стабильности проводятся только в тех случаях, когда имеются обоснованные подозрения, что плацебо подвергнется изменениям

физических характеристик или деградации (например, изменению микробиологической чистоты многодозовых контейнеров, твердости или внешнего вида). Во всех остальных случаях достаточно краткого обоснования выбранного срока годности.

IV. Указания по составлению дополнительных разделов досье

2.1.A.1 Производственные помещения и оборудование

225. Данные о производственных площадках и оборудовании допускается не приводить.

2.1.A.2 Оценка безопасности относительно посторонних агентов

226. Следует перечислить и описать все материалы человеческого или животного происхождения, использованные в процессе производства активной фармацевтической субстанции и исследуемого лекарственного средства, а также материалы данной группы, контактирующие с действующим веществом или исследуемым лекарственным средством в ходе производственного процесса. В настоящем разделе следует представить данные по оценке риска с точки зрения потенциальной контаминации исследуемого лекарственного средства посторонними агентами человеческого или животного происхождения.

Возбудители губчатой энцефалопатии

227. Следует представить подробные сведения по недопущению и контролю возбудителей губчатой энцефалопатии. Такие сведения

включают в себя сертификацию и контроль процесса производства материала, процесса или агента соответственно.

228. Следует представить информацию о выполнении указаний по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

Вирусная безопасность

229. В соответствующих случаях в настоящем разделе досье предоставляются данные по оценке риска с позиций потенциальной вирусной контаминации исследуемого лекарственного средства. Следует оценить риск привнесения вирусов в готовое исследуемое лекарственное средство и способность производственного процесса удалять или инактивировать их.

Прочие посторонние агенты

230. В соответствующих случаях в основных разделах досье следует представить подробные сведения о прочих посторонних агентах, таких как бактерии, микоплазма и грибы.

2.1.A.3 Новые вспомогательные вещества

231. В отношении новых вспомогательных веществ следует представить сведения, указанные в разделе 3.2.S регистрационного досье, в соответствии с фазой клинического исследования.

2.1.А.4 Процесс производства вспомогательного вещества (восстановителя, растворителя, разбавителя, носителя)

232. В отношении растворителей для восстановления и разведения следует представить соответствующие сведения, описанные в разделе 3.2.Р регистрационного досье лекарственного препарата.

V. Указания по составлению разделов о химическом и фармацевтическом качестве в досье, применяющиеся в отношении вспомогательных лекарственных препаратов

233. Для вспомогательных лекарственных препаратов применяются те же требования и принципы к формированию досье, что и для исследуемых лекарственных средств. Объем представляемой информации зависит от вида вспомогательного лекарственного средства: зарегистрированный вспомогательный лекарственный препарат, незарегистрированный вспомогательный лекарственный препарат, модифицированный вспомогательный лекарственный препарат, а также вспомогательный лекарственный препарат не подвергшийся модификации.

VI. Внесение изменений в состав и способ производства исследуемого лекарственного препарата, требующие подачи заявления о внесении существенного изменения в досье исследуемого лекарственного препарата

234. В соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза для каждого исследуемого лекарственного средства или вспомогательного лекарственного препарата на соответствующей производственной площадке следует вести досье на серии этих продуктов и постоянно

обновлять его по мере выполнения фармацевтической разработки, обеспечивая надлежащее прослеживание предыдущих версий досье. Указания, представленные в настоящем разделе касаются изменений в досье о которых следует уведомлять уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов, и сроков в которые следует предоставлять такие уведомления.

235. Заявителям следует уведомлять о произошедших изменениях документов и данных о качестве исследуемого лекарственного средства или вспомогательного лекарственного препарата, если они являются существенными и затрагивают:

а) импорт исследуемого лекарственного средства или вспомогательного лекарственного препарата;

б) изменение наименования или кода исследуемого лекарственного средства;

в) систему упаковки (укупорка) производителя активной фармацевтической субстанции;

г) спецификации на активную фармацевтическую субстанцию;

д) процесс производства активной фармацевтической субстанции;

е) процесс производства исследуемого лекарственного средства;

ж) спецификацию на выпуск и конец срока годности (срока хранения) исследуемого лекарственного средства;

з) спецификации на вспомогательные вещества, если они могут повлиять на функциональные характеристики исследуемого лекарственного средства;

и) срок годности (срок хранения), включая срок годности (срок хранения) исследуемого лекарственного средства после первого вскрытия или восстановления;

к) значимые изменения состава исследуемого лекарственного средства;

л) условия хранения исследуемого лекарственного средства;

м) аналитические методики в отношении контроля качества активной фармацевтической субстанции;

н) аналитические методики в отношении контроля качества исследуемого лекарственного средства;

о) аналитические методики для вспомогательных веществ не включенных в Фармакопею Союза или фармакопеи государств-членов.

236. Изменения, указанные в пункте 235 настоящего Руководства рассматриваются в качестве «существенных», если они способны значимо повлиять на:

а) безопасность, физическое или психическое благополучие пациентов;

б) научную ценность исследования;

в) проведение или администрирование исследования;

г) безопасность или качество любого исследуемого лекарственного средства, используемого в клиническом исследовании.

237. Для признания изменений, перечисленных в пункте 235 настоящего Руководства существенными достаточно соблюдении одного из критериев, указанных в пункте 236 настоящего Руководства. Перечень изменений, указанных в пункте 235 настоящего Руководства не является исчерпывающим. Существенные изменения возникают также в иных

аспектах клинического исследования. Поскольку оценка досье исследуемого лекарственного препарата должна позволять сделать вывод об обеспечении безопасности пациентов в рамках клинического исследования, каждое изменение, включающее новый потенциальный риск, следует рассматривать как существенное. К наиболее критичным изменениям относятся изменения профиля и вида примесей, показателей микробной контаминации, вирусной безопасности, губчатой энцефалопатии и, в определенных случаях, стабильности исследуемого лекарственного средства, если при его хранении могут образоваться потенциально опасные продукты деградации.

238. Отдельное уведомление предоставляется только для изменений, которые вносятся в ранее поданное досье исследуемого лекарственного средства. В случае, если для назначения исследования предоставляется версия досье, которая уже включает в себя одно или несколько существенных изменений, то отдельного уведомления о таких изменениях предоставлять не требуется.

239. При внесении несущественных изменений в досье исследуемого лекарственного средства не требуется особо предоставлять уведомления о таких изменениях, но у заявителя (спонсора исследований) и (при необходимости) в клиническом центре должна быть подготовлена и заархивирована соответствующая внутренняя документация. Во время общего планового обновления досье исследуемого лекарственного средства или внесения существенных изменений в обновленную версию досье исследуемого лекарственного средства следует также включить все произошедшие за данный период незначительные изменения.

240. При подаче изменений в досье исследуемого лекарственного средства определение вида изменений (существенные или несущественные) является ответственностью заявителя или спонсора клинических исследований.

241. Если изменения начинают применяться с начала нового клинического исследования (например, изменение наименования исследуемого лекарственного препарата, новый производственный процесс), уведомление о таком изменении допускается представлять при подаче заявления на проведение нового исследования. В рамках продолжающегося клинического исследования подаются исключительно уведомления о существенных изменениях досье исследуемого лекарственного средства.

242. Примеры изменений в досье исследуемого лекарственного средства, содержащего синтетические или растительные активные фармацевтические субстанции, которые следует предоставлять как уведомления о существенных изменениях, и которые являются изменениями, не требующими уведомления приведены в таблице. Приведенный в таблице перечень примеров не является исчерпывающим. Для каждого изменения в досье исследуемого лекарственного средства заявитель (спонсор клинического исследования) должен установить, следует ли рассматривать это изменение в качестве существенного.

Таблица

Примеры изменений в досье исследуемого лекарственного средства, содержащего синтетические или растительные активные фармацевтические субстанции, требующих уведомления как существенные изменения в досье и изменений в досье, не требующих уведомления

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
Изменение импорта исследуемого лекарственного средства		×		изменение площадки-импортера
Изменение наименования или кода исследуемых лекарственных средств		×		изменение кода компании, международного непатентованного наименования или торгового наименования в ходе исследования (замена маркировки)
Изменение системы упаковки (укупорки) исследуемого лекарственного средства		×	изменение упаковочного материала, являющегося предусмотренной в досье исследуемого лекарственного средства альтернативой (например, замена блистера на ПЭВП-флакон)	введение новой системы упаковки (укупорки) (например, менее защитный материал, иной контейнер и (или) материал для разбавленного продукта)
Повторный анализ		×	продление периода повторного	сокращение периода повторного

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
исследуемого лекарственного средства			анализа на основе схемы, утвержденной в рамках первоначального представления досье исследуемого лекарственного средства	анализа
Изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции		×	<p>а) изменение синтеза на ранней стадии (до исходного материала по Правилам производственной практики¹);</p> <p>б) модификация параметров процесса производства (при этом сам процесс производства и реагенты те же);</p> <p>в) укрупнение процесса производства</p>	<p>а) отличающийся способ синтеза (на заключительной стадии);</p> <p>б) дополнительная или новая примесь²;</p> <p>в) расширение критериев приемлемости;</p> <p>г) изменение физико-химических свойств, влияющих на качество исследуемого лекарственного средства (например, распределения частиц по размеру, замена полиморфной модификации и т.д.);</p> <p>д) изменение процесса производства растительной фармацевтической субстанции или лекарственного растительного препарата</p>

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
Изменение спецификации активной фармацевтической субстанции		×	а) добавление испытаний (не связанных с показателями безопасности); б) сужение критериев приемлемости (не связанных с безопасностью)	а) расширение критериев приемлемости; б) исключение исследований
Изменение производителя активной фармацевтической субстанции		×	исключение производственной, упаковочной или испытательной площадки (не связанное с безопасностью)	а) добавление производственных, упаковочных или испытательных площадок; б) исключение производственной, упаковочной или испытательной площадки (по соображениям безопасности, при несоблюдении Правил производственной практики)
Изменение процесса производства исследуемого лекарственного средства	×		введение альтернативной производственной площадки в одной компании без изменения требований спецификации исследуемого лекарственного препарата	переход к совершенно новому производителю исследуемого лекарственного препарата
Изменение процесса производства		×	а) модификации параметров процесса производства (при этом	существенные изменения процесса производства (например,

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
исследуемого лекарственного средства			сам процесс тот же) б) укрупнение процесса производства	замена сухого прессования на влажную грануляцию, или замена обычной грануляции на грануляцию в псевдооживленном слое)
Изменение спецификации (на выпуск или конец срока годности)		×	а) ужесточение критериев приемлемости (не связанное с безопасностью); б) добавление испытания (не связанное с безопасностью)	а) расширение критериев приемлемости для показателей, имеющих клиническую значимость (например, показателя твердости, влияющего на время распадаемости и (или) растворение <i>in vitro</i>); б) исключение испытаний
Изменение спецификации вспомогательных веществ, если они могут повлиять на функциональные характеристики исследуемого лекарственного средства	×			изменения распределения частиц по размеру, влияющее на растворение <i>in vitro</i>
Изменение срока		×	расширение срока годности (срока	а) сокращение срока годности

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
годности исследуемого лекарственного средства включая срок годности (срок хранения), после первого вскрытия или восстановления			хранения) и (или) условий хранения на основании дополнительных данных с неизменными спецификациями на конец срока годности, при наличии программы исследований по расширению срока годности (срока хранения), определяющей критерии, на основании которых спонсор расширит срок годности (срок хранения) в рамках продолжающегося исследования, в составе первичной подачи досье исследуемого лекарственного средства, при отсутствии замечаний со стороны уполномоченного органа (экспертной организации) (см. пункты 114-119 настоящего Руководства)	(срока хранения), ужесточение условий хранения; б) продление срока годности (срока хранения), при условии что критерии, на основании которых заявитель или спонсор продлит срок хранения в течение текущего клинического испытания, не были представлены или одобрены с первоначальной подачей досье исследуемого лекарственного средства
Значимые изменения состава исследуемого лекарственного средства	×		а) качественно идентичный, но количественно различающийся состав нефункциональной оболочки таблетки;	изменение состава исследуемого лекарственного средства (включая замену вспомогательных веществ на вспомогательные вещества с

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
			б) изменение формы таблеток с немодифицированным высвобождением (например, с круглой на капсуловидную, без какого-либо клинического воздействия (например, профиль растворения новой формы сопоставим со старым))	теми же функциональными характеристиками, (например, разрыхлителя))
Изменение аналитической методики для активной фармацевтической субстанции		×	а) изменение методики, описанной в долье исследуемого лекарственного средства; б) новая методика испытаний валидирована и приводит к сопоставимым или лучшим валидационным результатам	новые методы испытаний (например, спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне вместо ВЭЖХ)
Изменение аналитической методики для исследуемого лекарственного средства		×		
Изменение аналитической методики для нефармакопейных вспомогательных веществ		×		
Сертификат анализа для новой серии		×	новая серия произведена с использованием одобренных	

Характеристика изменения	Влияние на качество и (или) безопасность		Примеры	
	да	возможно	несущественные изменения (уведомление не требуется)	существенные изменения (уведомление требуется)
исследуемого лекарственного средства			процессов и производственных площадок	

¹ Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77

² Расширение критериев приемлемости для примесей следует обосновать результатами токсикологических исследований (данных)
