

РЕКОМЕНДАЦИЯ КОЛЛЕГИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

29 января 2019 г. № 3

г. Москва

**О Руководстве по производству готовых
лекарственных форм лекарственных препаратов**

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года,

в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств для устранения различий в требованиях, предъявляемых к процессам производства готовых лекарственных форм лекарственных препаратов,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при детализации информации, содержащей описание процесса производства готовых лекарственных форм лекарственных препаратов в целях их регистрации в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, а также при внесении изменений в регистрационные досье лекарственных препаратов и приведении регистрационных досье лекарственных препаратов в соответствие с указанными Правилами применять Руководство по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов согласно приложению. При этом исходить из того, что в случае, если реализация положений указанного Руководства осуществляется в соответствии с актами Евразийской экономической комиссии, применение таких положений осуществляется с даты начала применения соответствующих актов.

**Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии**

Т.Саркисян

Приложение
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 29 января 2019 г. № 3

**РУКОВОДСТВО
по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов**

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано в целях установления единых требований к представлению информации о процессе производства готовых лекарственных форм в разделе 3.2.Р.3 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата (далее – модуль 3 регистрационного досье), структура которого регламентирована Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила).

2. Основные положения настоящего Руководства гармонизированы с порядком представления информации о производстве готовых лекарственных форм в регистрационном досье лекарственного препарата в формате общего технического



документа с учетом современных технологий производства и различных подходов к производству.

3. Настоящее Руководство разработано с учетом требований Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики), учитывает требования руководства по фармацевтической разработке лекарственных средств, утверждаемого Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия), и принципы управления рисками для качества, предусмотренные Правилами надлежащей производственной практики.

4. Цель настоящего Руководства – отметить все аспекты процесса производства, которые имеют важное значение для заявителя и уполномоченных органов (экспертных организаций) в сфере обращения лекарственных средств государств – членов Евразийского экономического союза, разъяснить вид и степень детализации информации, которая содержит описание процесса производства готовых лекарственных форм лекарственных препаратов и которую необходимо включить в модуль 3 регистрационного досье, прилагаемого к заявлению о регистрации.

5. В настоящем Руководстве также рассматривается применение требований Правил надлежащей производственной практики с точки зрения производства и системы поставок лекарственных препаратов с учетом нескольких (в том числе международных) производственных площадок.

6. Настоящее Руководство не устанавливает новые требования к зарегистрированным лекарственным препаратам. После регистрации держатель регистрационного удостоверения в соответствии с пунктом 147 Правил в отношении методов производства и контроля качества обязан учитывать современные научные данные, достижения в области технического прогресса и своевременно вносить изменения, которые могут потребоваться для обеспечения соответствия процесса производства и контроля качества лекарственных препаратов этим данным и достижениям.

7. Положения настоящего Руководства распространяются на изменения, вносимые в регистрационное досье зарегистрированных лекарственных препаратов в случае, если такие изменения в процессе производства лекарственных препаратов влияют на содержание регистрационного досье.

8. В соответствии с требованиями приложения № 1 к Правилам в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть представлено описание способа производства (технологического процесса). Требования, предъявляемые к описанию способа производства (технологического процесса) в модуле 3 регистрационного досье, подробно изложены в настоящем Руководстве и дополняют приложение № 1 к Правилам.

9. В настоящем Руководстве также рассматриваются вопросы, связанные с аутсорсингом и такими новыми производственными практиками, как сложные производственные цепочки, а также вопросы, касающиеся длительных перерывов между технологическими стадиями и условиями транспортировки. Подробная информация о требованиях к процессам стерилизации приводится в руководстве по асептическим процессам в производстве, утверждаемом Комиссией.

10. Настоящее Руководство применяется в отношении производства готовых лекарственных форм лекарственных препаратов химического и растительного происхождения для их последующей регистрации.

11. Приведенные в настоящем Руководстве принципы описания способа производства (технологического процесса) готовых лекарственных форм лекарственных препаратов при формировании модуля 3 регистрационного досье также в целом применимы к биологическим лекарственным препаратам.

12. В соответствующих случаях положения настоящего Руководства могут применяться к радиофармацевтическим препаратам и исследуемым лекарственным препаратам химического происхождения.

II. Определения

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

«время хранения (перерыва) между операциями» – установленный период времени, в течение которого материалы (исходное сырье, промежуточные продукты и нерасфасованная продукция перед ее заключительной упаковкой) могут храниться при заданных условиях хранения в ожидании очередной технологической стадии, при этом качество указанных материалов остается в пределах спецификации;

«испытания в режиме реального времени» – тесты, способные оценивать и обеспечивать качество продукции в процессе производства и (или) готовой продукции на основании данных технологического процесса, которые, как правило, включают в себя достаточно надежное сочетание определенных характеристик материалов и методов внутрипроизводственного контроля.

Иные понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, установленных Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения».

III. Производство

14. В описании процесса производства должны отражаться данные о критических стадиях и промежуточной продукции и проследиваться связь между фармацевтической разработкой, предложенной стратегией контроля и валидацией процесса. Разделы настоящего Руководства соответствуют структуре раздела 3.2.P.3 модуля 3 регистрационного досье:

- а) «3.2.P.3.1. Производители»;
- б) «3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)»;
- в) «3.2.P.3.3. Описание производственного процесса и его контроля»;
- г) «3.2.P.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции»;
- д) «3.2.P.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка».

15. В регистрационном досье регистрируемого лекарственного препарата должны быть представлены сведения о деталях производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата. Не следует указывать общую информацию, относящуюся к Правилам надлежащей производственной практики.

1. Производители

16. По каждой стадии процесса производства (включая упаковывание) необходимо представить сведения о всех участвующих производственных площадках (в том числе принадлежащих одному производителю) и испытательных лабораториях, включая контрольно-аналитические лаборатории (лаборатории по контролю качества). Необходимо указать следующую информацию:

- а) наименование и адрес юридического лица;
- б) наименование и фактический адрес производственной площадки;
- в) сфера ответственности каждого производителя, включая контрактные производства;
- г) информация о производителе, ответственном за выпуск продукции на рынок;
- д) информация только о площадках, участвующих в производстве и контроле готовой продукции до выпуска.

2. Состав на серию (производственная рецептура)

17. Необходимо указать состав серии лекарственного препарата, соответствующий размеру этой серии. При наличии нескольких серий разного размера указывается по меньшей мере состав наибольшей и наименьшей серий планируемого размера (объема). Если планируется производство серий разного размера, указываются по меньшей мере составы наибольших и наименьших серий.

18. Использование нескольких размеров серий необходимо в достаточной степени обосновать с точки зрения отсутствия нежелательного влияния на критические показатели качества готового лекарственного препарата в соответствии с Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения».

19. Если нерасфасованная продукция комплектуется в разных формах выпуска или упаковках, размер серии продукции должен определяться по первоначальному нерасфасованному количеству продукции до ее разделения. Если продолжительность последующих процессов и упаковывания считается критической (например, если речь идет об асептическом розливе произведенной продукции), необходимо указать наихудший сценарий схемы разделения продукции (например, по отношению к общему времени наполнения).

20. Размер серии продукции, подлежащей выпуску на рынок, должен соизмеряться с производственными мощностями оборудования. Оборудование должно быть достаточно для производства необходимого количества продукции в соответствии с технологическими возможностями. Например, размер промышленной серии твердых дозированных лекарственных форм должен составлять не менее 100 000 единиц, если не представлено обоснование иного размера (например, при производстве орфанных лекарственных препаратов).

21. При наличии подсерий, сформированных и объединенных для последующей обработки, необходимо подтвердить соблюдение требования однородности серий, указать их состав и номер каждой серии соответствующего размера, число подсерий на серию планируемого размера (объема). Кроме того, если серия была разделена в конце процесса производства с целью учета производственной мощности оборудования, это должно быть четко указано (например, для твердых лекарственных форм, произведенных из подсерий в связи с возможностями технологического оборудования). Число подсерий каждой серии соответствующего размера должно быть обосновано.

22. При непрерывном производстве сведения о размере серии в традиционном понимании могут оказаться неприменимыми, однако следует определить, что подразумевается под серией (например, продолжительность времени или количество произведенной продукции (допускается указание значений этих параметров в виде диапазона значений)).

23. Кроме того, следует указать наименования, содержание всех ингредиентов, используемых в ходе производства, а также применяемые к ним стандарты качества. Ингредиенты, которые удаляются из продукта во время процесса производства (например, гранулирующие жидкости, растворители и газы), также должны быть указаны, но их содержание может быть указано в виде диапазона значений.

24. Следует также указать ингредиенты, которые используются по мере необходимости (например, кислоты и щелочи для корректировки величины pH). Избыток закладываемых ингредиентов необходимо четко указать в количественном выражении и обосновать в разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье. При наличии соответствующего обоснования могут указываться верхний и нижний допустимые пределы (критерии приемлемости) фактического количества того или иного ингредиента (как активных фармацевтических субстанций, так и вспомогательных веществ). Если используемое количество активной фармацевтической субстанции рассчитывается из действительного количественного содержания данной активной фармацевтической

субстанции в партии (факторизация), то такие данные должны быть указаны и обоснованы. Если для того чтобы общая масса серии была равна массе, предусмотренной в составе серии, используется другой ингредиент, то это также должно быть указано.

3. Описание процесса производства и контроль качества лекарственного препарата

Общие положения

25. Необходимо дать полное описание процесса производства лекарственного препарата и приложить к нему схему, на которой будет приведена каждая стадия процесса с соответствующим внутривыпускным контролем (при необходимости), а также указана (обозначена) каждая стадия, на которой материалы вводятся в производство. Если предлагается использовать в процессе контроля производства проектное поле, то это необходимо однозначно указать в описании процесса производства.

26. Описание производственного процесса должно быть надлежащим образом обосновано в разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье данными по разработке (в частности, в отношении всех рабочих условий процесса производства и диапазонов значений параметров для этого процесса производства). Описание процесса производства с широкими диапазонами (шире, чем обычно принимается в качестве нормальных рабочих диапазонов) или условиями, заданными только верхним либо нижним пределом, как правило, требует более детального описания и (или) научного обоснования в разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье. Валидация полномасштабного процесса производства определенных видов лекарственных препаратов на момент подачи заявления не требуется. Если результаты такого полномасштабного исследования отсутствуют в момент подачи регистрационного досье, в описании процесса производства необходимо указать значения параметров процесса производства, установленные во время разработки процесса производства. В случае возникновения необходимости внесения изменений в утвержденные параметры процесса производства по результатам проведенных в рамках валидации исследований полномасштабного производства эти изменения необходимо представлять в соответствии с приложением № 19 к Правилам.

27. Необходимо определить производственные стадии и критические точки, на которых проводятся:

- а) контроль производства;
- б) промежуточные испытания;
- в) контроль готовой продукции.

28. В разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье необходимо привести сведения, которые позволяют установить, в какой степени обеспечение качества готового лекарственного препарата внедрено в процесс производства. Процесс производства каждого готового лекарственного препарата должен иметь связанную с ним общую стратегию контроля, соответствующую его целевому назначению. Исходя из результатов исследований по разработке лекарственного препарата необходимо описать и критически оценить производственные процессы и контроль этих процессов с точки зрения общей стратегии контроля процесса производства. При этом следует предложить разные стратегии контроля в случаях:

- а) выпускающих испытаний в режиме реального времени;
- б) использования проектного поля;
- в) осуществления непрерывного производства;
- г) стандартного процесса производства.

29. Необходимо указать в разделе 3.2.P.2 модуля 3 регистрационного досье, насколько степень обеспечения качества лекарственного препарата обеспечивается самим производственным процессом. Необходимо описать и критически оценить контроль процесса производства лекарственного препарата в рамках общей стратегии контроля процесса производства. Допускается использовать разные стратегии контроля в случаях:

проведения испытаний готовой продукции в режиме реального времени;
применения стратегии использования проектного поля;
использования стандартного процесса производства.

Описание элементов приведено в части I Правил надлежащей производственной практики и в руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств, утверждаемом Комиссией.

Ожидаемая степень детализации при описании процесса производства

30. Процесс производства необходимо описать достаточно детально, поскольку постоянство качества лекарственного препарата невозможно обеспечить только с помощью испытаний конечного продукта.

31. Несмотря на то что описание процесса производства включается в стратегию контроля, оно должно быть представлено в виде подробного описания, поскольку использование в стратегии контроля только испытания готовой продукции не может гарантировать устойчивое качество этой продукции.

32. Необходимо, чтобы описание процесса производства было всесторонним, включая последовательное указание стадий процесса производства, с указанием размера серии, принципа работы и вида оборудования для каждой единичной операции (простого указания «соответствующее оборудование» недостаточно; и, наоборот, такие сведения, как серийный номер и модель, не требуются). При необходимости следует указать рабочие возможности оборудования. Чтобы обеспечить полное понимание процесса производства и позволить провести оценку пригодности процесса, стадии процесса должны быть достаточно детализированными с точки зрения соответствующих технологических параметров вместе с их целевыми значениями или диапазонами (неприемлемо простое указание «типичные заданные значения»). При присвоении технологическим параметрам критичности их описание недопустимо ограничивать только критическим технологическим процессом, необходимо также указать параметры, важные для постоянства процесса производства. Необходимо детально описать некритические технологические параметры, а также параметры, влияние которых на показатель качества исключить невозможно и которые рассматриваются как важные для осуществления и (или) стабильной работы как отдельной технологической стадии процесса производства, так и впоследствии всего процесса производства. Описание процесса производства должно позволить сделать вывод о том, какие сведения (параметры) являются критическими для процесса производства, а какие имеют вспомогательный характер. Все сведения (параметры), расцениваемые как вспомогательные, необходимо обосновать и четко обозначить при их описании.

33. Важными критериями описания процессов производства являются полнота, указание необходимых деталей и последовательная характеристика стадий процесса производства, включая размер серии и тип (размер) оборудования (при необходимости). Описание процесса непрерывного производства должно быть представлено аналогичным образом. Особое внимание следует уделить частоте проведения внутрипроизводственного контроля, а также следует обозначить сроки проведения выпускающих испытаний готовой продукции.

34. Независимо от подхода к разработке (то есть если препарат разработан с помощью минимального (традиционного) или углубленного подхода) к степени детализации при описании процесса производства предъявляются одинаковые требования.

35. В случае непрерывного производства описание процесса производства необходимо представить в такой же форме.

36. Описание процесса производства лекарственного препарата приведено в качестве примера согласно приложению.

Технологические модификации, вносимые в процесс производства

37. Независимо от числа производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата, для производства этого лекарственного препарата следует использовать единый процесс производства. Вместе с тем, если предусматривается участие в процессе производства лекарственного препарата нескольких производителей или производственных площадок, может возникнуть потребность введения некоторых технических модификаций в единый процесс производства. При этом одинаково приемлемыми при наличии обоснования являются технологические модификации, выполненные как на уровне одного производителя, так и на уровне отдельной производственной площадки. В зависимости от доступности оборудования на одинаковой стадии процесса производства могут использоваться разные виды оборудования.

38. Если предлагаются технологические модификации процесса производства, их необходимо полностью обосновать и сопроводить данными, подтверждающими, что все предлагаемые модификации процесса производства позволят на постоянной основе получать промежуточный продукт и лекарственный препарат, соответствующий критериям приемлемости показателей внутрипроизводственного контроля и спецификаций лекарственного препарата. Независимо от любых различий в процессе производства готовый лекарственный препарат должен соответствовать одним и тем же спецификациям на выпуск и срок годности.

39. Обоснованные технологические модификации различных стадий процесса производства одного или более производителей и соответствующий им внутрипроизводственный контроль необходимо также подтвердить с помощью отдельных схем. При представлении отдельных схем в регистрационном досье лекарственного препарата заявитель обязан указать разные производственные стадии и сравнить технологические модификации друг с другом. Заявитель обязан обосновать, основываясь на использовании разных видов оборудования, что технологическая модификация не оказывает существенного влияния на качество готовой формы, что необходимо подтвердить соответствующими данными. Если влияние внутрипроизводственного контроля (контролей) и соответствующих критериев приемлемости является значимым для качества лекарственного препарата, их следует также описать. Если предлагаются какие-либо технологические модификации на разных производственных площадках, сведения представляются в одном и том же разделе модуля 3 регистрационного досье, но при необходимости с дифференциацией по каждой производственной площадке.

40. В отличие от технологических модификаций, указанных в пунктах 37–39 настоящего Руководства, неприемлемым является использование альтернативных процессов производства, основанных на различных принципах, независимо от того, сопровождаются ли они изменениями мер внутрипроизводственного контроля и (или) качества лекарственного препарата. К таким альтернативным процессам относятся в том числе:

а) применение различных процедур стерилизации (терминальной стерилизации готовой продукции и асептического производства с использованием стерильной фильтрации) при использовании контейнеров с разным уровнем термостойкости на разных производственных площадках;

б) влажная грануляция и сухая грануляция на разных производственных площадках.

41. Примеры возможного использования технических модификаций разных технологических стадий производства представлены в пунктах 42 и 43 настоящего Руководства.

42. В отношении твердых лекарственных форм для приема внутрь может использоваться различное оборудование для:

а) влажной грануляции (высокоскоростной смеситель – гранулятор, гранулятор с малым сдвиговым усилием или гранулятор с псевдооживленным слоем);

б) высушивания гранул (например, гранулятор с псевдоожиженным слоем, сушильная камера, система однореакторного синтеза (гранулятор (осушитель) с большим сдвиговым усилием));

в) сухой грануляции (вальцевания или брикетирования);

г) измельчения (просеивания) (вибрационная, шаровая или молотковая мельница);

д) покрытия оболочкой (например, для нанесения покрытия с помощью обволакивающих установок барабанного типа или в псевдоожиженном слое);

е) сухого смешения (например, смеситель с большим сдвиговым усилием, смеситель ингредиентов в емкостном аппарате, конический шнековый смеситель, V-образный смеситель);

ж) таблетирования с помощью таблеточного пресса, оборудованного измерительными приборами или управляемого вручную.

43. В отношении жидких лекарственных форм приготовление растворов может осуществляться в контейнерах из нелегированной нержавеющей стали, оборудованных мешалкой и (или) гомогенизатором или смешивающим (гомогенизирующим) оборудованием, которое может работать в условиях вакуума.

Контроль критических стадий и промежуточной продукции

44. В разделе 3.2.Р.3.4 модуля 3 регистрационного досье необходимо указать все критические стадии и промежуточные продукты, рассматриваемые в качестве таковых во время производства готового препарата, включая все виды внутрипроизводственного контроля, используемые аналитические методики и критерии приемлемости. В случае сложных стратегий контроля (например, использования моделей производственного контроля, непрерывного производства) внимание следует уделить видам внутрипроизводственного контроля, при этом необходимо четко указать порядок принятия решений о выпускающих испытаниях и выпуске препарата. Необходимо представить сведения о порядке выявления и работы с непредвиденными отклонениями от промышленного процесса производства для обеспечения сохранности целевого качества лекарственного препарата. Тот факт, что технологический параметр производственной стадии контролируется и верифицируется как находящийся в пределах диапазона, который не влияет на критический показатель качества, не делает его некритическим по умолчанию. Несмотря на снижение риска, с целью обеспечения достаточного регуляторного надзора в описание необходимо включить мониторинг с установленными критериями приемлемости. Необходимо представить обоснование отнесения стадий к критическим и некритическим, включая ссылку на экспериментальные данные в разделе по фармацевтической разработке (например, таблицу оценки рисков), если применимо.

Хранение нерасфасованного продукта

45. Промежуточный продукт представляет собой продукцию, прошедшую ряд производственных операций, которая должна пройти последующие стадии прежде, чем она станет нерасфасованным продуктом (например, грануляты, таблетки без оболочки и т.д.).

46. Нерасфасованный продукт представляет собой продукт, прошедший все стадии процесса производства, за исключением окончательной упаковки.

47. Процесс производства, как правило, предусматривает серию единичных операций, на которых промежуточный продукт обрабатывается до нерасфасованного продукта.

48. Таким образом, каждый выделенный материал может считаться промежуточным или нерасфасованным продуктом. В некоторых случаях промежуточный продукт допускается хранить и при необходимости транспортировать в соответствующем контейнере перед его дальнейшей обработкой. Он также может подвергаться испытаниям перед продолжением обработки для подтверждения того, что показатели качества не изменились, поэтому необходимо представить все дополнительные данные об испытаниях.

Валидация времени хранения (перерыва) между операциями для промежуточного продукта выполняется в рамках соблюдения Правил надлежащей производственной практики и, как правило, не требует представления в рутинном порядке в заявлении о регистрации. Вместе с тем некоторые специфические виды препаратов (например, стерильные препараты, биологические препараты) могут потребовать представления данных, значимых для вида лекарственного препарата, который следует учитывать в зависимости от характеристик такого препарата.

49. Хранение промежуточного или нерасфасованного продукта – это любая стадия процесса производства любой фармацевтической продукции, на которой промежуточная или нерасфасованная продукция хранится в соответствующей зоне хранения перед дальнейшей обработкой (например, нерасфасованный раствор перед розливом, грануляты, таблетки без оболочки и т.д.).

50. Следует указать, требуется ли выделение времени хранения (перерыва) между операциями для лекарственного препарата перед заключительной упаковкой (если да, то при какой температуре, влажности и других окружающих условиях). Подробность сведений, представляемых в документации, зависит от природы нерасфасованного препарата.

51. В релевантных случаях в разделе 3.2.P.8 регистрационного досье лекарственного препарата следует указать, соответствующим образом обосновать и подтвердить данными максимальное время хранения (перерыва) между операциями для нерасфасованного лекарственного препарата или в качестве альтернативы максимальное время производства серии от начала производства препарата до завершения упаковки в заключительный первичный контейнер для выпуска в обращение на рынке (например, представляя результаты изучения максимального времени перерыва в исследованиях по валидации процесса производства или результаты специальных исследований стабильности при хранении нерасфасованного продукта).

52. Необходимо представить причины увеличения времени хранения (перерыва) между операциями, которые должны соответствовать Правилам надлежащей производственной практики. Необходимо минимизировать предельную продолжительность обработки с обоснованием пределов, которые должны быть достаточны для обеспечения качества лекарственного препарата. По общему правилу под продленным хранением понимается хранение более 30 дней для твердых лекарственных форм для приема внутрь и более 24 часов для стерильных лекарственных препаратов. Если значимо, для обоснования времени хранения (перерыва) между операциями необходимо представить данные стабильности по меньшей мере 2 опытно-промышленных серий. Исследования стабильности необходимо проводить при релевантной температуре и влажности в отношении ожидаемых условий хранения нерасфасованной продукции (если релевантная температура и влажность во время хранения не соответствуют Требованиям к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденным Решением Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69).

53. В соответствующих случаях необходимо представить данные стабильности для обоснования времени хранения (как минимум для 2 опытно-промышленных серий). Испытания стабильности должны проводиться при соответствующей температуре и относительной влажности с учетом предполагаемых условий бестарного хранения (если соответствующая температура и влажность во время хранения не соответствуют условиям, указанным в соответствующем руководстве, то должны применяться другие условия).

54. При бестарном хранении срок годности продукции должен рассчитываться в соответствии с принципами начала отсчета срока годности готовых лекарственных форм. Если предлагаются другие подходы к расчету срока годности, они должны быть описаны и подтверждены путем указания серий, которые отражают предложенные периоды хранения нерасфасованной (промежуточной) продукции в программе испытаний на стабильность готовой продукции.

55. Процедура транспортировки полупродукта и нерасфасованного продукта между производственными площадками должна быть описана и обоснована. Должны учитываться принципы Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 80, и положения приложения № 15 к Правилам надлежащей производственной практики. Результат краткосрочных или продолжительных отклонений от исходных условий хранения должен обсуждаться и при необходимости подтверждаться данными об ускоренных испытаниях стабильности.

56. Должна быть обоснована пригодность предлагаемой системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции. Вид и объем необходимой информации зависят от природы нерасфасованной продукции. Материалы системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции должны быть описаны в регистрационном досье лекарственного препарата. Для контроля материалов системы упаковки (укупорки) нерасфасованной продукции должны быть представлены спецификации.

Валидация процесса производства и (или) его оценка

57. В разделе 3.2.P.3.5 модуля 3 регистрационного досье должны быть представлены описание, результаты валидации и (или) оценочных исследований и соответствующая документация. Более подробная информация приведена в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения».

Приложение
к Руководству по производству
готовых лекарственных форм
лекарственных препаратов

ОПИСАНИЕ процесса производства готовых лекарственных форм лекарственных препаратов (пример)

I. Общие положения

Настоящий документ содержит пример детализации описания условного процесса производства в зависимости от выбранного подхода к разработке лекарственного препарата. Указанные технологические параметры в данном примере являются условными. Описание реального процесса производства лекарственного препарата необходимо представлять в соответствии с конкретным разработанным и валидированным процессом производства.

В приведенном описании представлены отдельные элементы разработки процесса производства, которые включаются для объяснения сведений, представленных в разделе 3.P.3.3 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата.

В представленной степени детализации с точки зрения стадий и параметров процесса производства, указанных в разделе 3.2.P.3.3 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, применяются одинаковые базовые требования, независимо от подхода к фармацевтической разработке (минимального (традиционного) или углубленного). Вместе с тем в зависимости от глубины понимания процесса производства, полученной во время разработки, а также стратегии контроля способ представления сведений может несколько отличаться от представленного варианта описания, а процесс производства будет отражать всю обоснованную и аргументированную гибкость, если

использовался углубленный подход к разработке (например, широкие диапазоны, установленные на многовариантной основе).

В приведенном описании также приводятся следующие сведения:

принцип процесса производства;

вид используемого оборудования;

технологические параметры (вместе с целевыми значениями или диапазонами), обеспечивающие исчерпывающее описание единичной операции.

В случае наличия данных, позволяющих присвоить статус критичности технологическим параметрам, в описание необходимо включать как критические, так и некритические параметры.

В представленном описании сокращен перечень технологических параметров, по сравнению с «перечнем ранней разработки», поскольку при его составлении исходили из условного примера процесса производства, в котором учтены следующие критерии:

природа действующего вещества (например, действующее вещество химически стабильно, и тем самым нет необходимости описывать окружающую температуру и температуру препарата);

степень сложности лекарственной формы (например, доля действующего вещества в таблетке высока, и тем самым отсутствует необходимость подробно описывать стадию предварительного смешивания);

степень сложности процесса производства (например, просеивание сырья перед обработкой является факультативной стадией, поэтому нет необходимости описывать размер сита для просеивания; приготовление связующего раствора является простой операцией, контроль которой осуществляется простым визуальным осмотром готового раствора, поэтому нет необходимости описывать параметры смешивания; добавление гранулирующего раствора находит должное отражение в выходной скорости потока, поэтому нет необходимости указывать давление жидкости и скорость работы насоса).

II. Пример описания процесса производства

1. Детализация процесса производства в виде перечня

Готовый препарат: 200 мг таблетки.

Технологическая стадия: грануляция.

Принцип работы: влажная грануляция с большим сдвиговым усилием.

Вид оборудования: вертикальный формовочный гранулятор.

Перечень технологических параметров, потенциально учитывающий во время разработки (перечень ранней разработки):

размер ячеек сита;

время размешивания для приготовления гранулирующего раствора;

скорость размешивания для приготовления гранулирующего раствора;

объем наполнения;

время приготовления предварительной смеси;

скорость перемешивания предварительной смеси;

скорость измельчения предварительной смеси;

давление гранулирующего раствора;

скорость нагнетания гранулирующего раствора;

скорость потока гранулирующего раствора;

количество гранулирующего раствора;

скорость вращения мешалки в разные фазы грануляции;

скорость вращения измельчителя в разные фазы грануляции;

время формирования влажной массы;

температура продукции;

размер отверстий в сетке для протирания влажной массы.

Данный перечень ранней разработки не требуется представлять в регистрационном досье лекарственного препарата, если только для процесса производства не заявлена формализованная оценка рисков, вместе с тем во время разработки учитывается множество других параметров, чем представляемые в следующем перечне, который включается в описание процесса производства.

Перечень параметров, в отношении которых во время разработки была определена необходимость осуществления контроля или наблюдения во время единичной операции (перечень заключительной разработки):

- объем наполнения;
- время приготовления предварительной смеси;
- скорость потока гранулирующего раствора;
- количество гранулирующего раствора;
- скорость вращения мешалки в разные фазы;
- скорость вращения измельчителя в разные фазы;
- время формирования влажной массы;
- размер отверстий в сетке для протирания влажной массы.

2. Описание (общее для минимального (традиционного) и углубленного подходов к разработке) процесса производства

Взвесить и просеять требуемое количество действующего вещества и внутризеренных вспомогательных веществ.

Взвесить требуемое количество связующего вспомогательного вещества и очищенной воды, залить очищенную воду в смеситель и растворить связующее вспомогательное вещество, перемешивать до образования прозрачного раствора.

Загрузить лекарственное вещество, внутризеренное вспомогательное вещество 1, внутризеренное вспомогательное вещество 2 и внутризеренное вспомогательное вещество 3 в барабан смесителя-гранулятора с большим сдвиговым усилием.

Перемешивать сухой материал.

Увлажнить сухую смесь (из стадии 4) гранулирующим раствором (из стадии 2) путем мелкого распыления через двойную форсунку.

Перемешивать влажную массу при помощи мешалки в течение 5 минут (требуемая скорость мешалки – 170 об/мин, скорость измельчителя – 2000 об/мин).

Протереть влажную массу через измельчающую сетку, находящуюся в линии, и поместить ее в сушилку с псевдосжиженным слоем.

3. Характеристика технологических параметров (при минимальном подходе к фармацевтической разработке)

Номер и наименование технологической стадии	Параметр	Целевое значение или диапазон
3. Загрузка	объем наполнения	30 об. %
4. Предварительное смешивание	время	2 мин (1–3 мин)
5. Добавление гранулирующего раствора	скорость потока	9 кг/мин
	количество гранулирующего раствора*	15 % по массовой доле
	скорость мешалки	90 об/мин
	скорость измельчителя	0
	время	3 мин (2–4 мин)

6. Формирование влажной массы	скорость мешалки	170 об/мин
	скорость измельчителя	2000 об/мин
	время	5 мин
7. Протираание влажной массы	размер отверстий в сетке	1 мм

* Количество используемой воды рассчитывается в качестве доли от общей массы сухих компонентов внутренней фазы (внутризеренных компонентов). Вода удаляется во время обработки.

4. Характеристика технологических параметров (при углубленном подходе к фармацевтической разработке)

Номер и наименование технологической стадии	Параметр	Критичность	Целевое значение или диапазон*
3. Загрузка	объем наполнения	некритично	30–50 об. %
4. Предварительное смешивание	время	некритично	1–3 мин
5. Добавление гранулирующего раствора	скорость потока	некритично	5–15 кг/мин
	количество гранулирующего раствора**	критично	12–18 % по массовой доле
	скорость мешалки	некритично	80–110 об/мин
	скорость измельчителя	данные критичности отсутствуют	0
	время	некритично	2–4 мин
6. Формирование влажной массы	скорость мешалки	критично	150–190 об/мин
	скорость измельчителя	критично	1800–2500 об/мин
	время	критично	3–7 мин
7. Протираание влажной массы	размер отверстий в сетке	некритично	0,595–1,41 мм

* Диапазоны установлены на основании многовариантной оценки.

** Количество используемой воды рассчитывается в качестве доли от общей массы сухих компонентов внутренней фазы (внутризеренных компонентов). Абсолютный объем используемой воды может варьироваться в пределах 12–18 процентов по массовой доле, что подразумевает переменную концентрацию связующего вещества в гранулирующем растворе в пределах этого диапазона. Вода удаляется во время обработки.