

**Лекарственные средства.
РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (ХИМИЧЕСКИЕ
И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ/ БИОЛОГИЧЕСКИЕ
СУБСТАНЦИИ)**

**Лекавыя сродкі.
РАСПРАЦОЎКА І ВЫТВОРЧАСЦЬ
ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ СУБСТАНЦЫЙ (ХІМІЧНЫЯ І
БІЯТЭХНАЛАГІЧНЫЯ/БІЯЛАГІЧНЫЯ СУБСТАНЦЫІ)**

Издание официальное

**Министерство здравоохранения
Республики Беларусь**

Минск

Ключевые слова: критический показатель качества, лекарственное средство, расширенный подход, традиционный подход, фармацевтическая разработка, фармацевтическая субстанция

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2016 г. № 133

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

	Введение.....	IV
1	Область применения.....	1
2	Нормативные ссылки.....	1
3	Термины и определения.....	1
4	Разработка производственного процесса.....	2
5	Описание процесса производства и контроля процесса.....	7
6	Выбор источников и исходных материалов.....	7
7	Стратегия контроля.....	9
8	Валидация (оценка) процесса.....	10
9	Представление разработки процесса и связанной с ним информации в формате общего технического документа (CTD).....	11
10	Управление жизненным циклом.....	12
	Приложение А (справочное) Примеры.....	14
	Библиография.....	23

Введение

Настоящий технический кодекс установившейся практики соответствует [1] с изменениями, обусловленными законодательством Республики Беларусь, требованиями к содержанию и оформлению технических нормативных правовых актов, а также принятой в сфере обращения лекарственных средств Республики Беларусь терминологией.

В настоящем техническом кодексе изложены подходы к разработке и пониманию процесса производства фармацевтических субстанций, включая рекомендации по составу информации, требуемой для предоставления в разделы 3.2.S.2.2 –3.2.S.2.6 (готовое лекарственное средство) модуля 3 в формате общего технического документа (CTD) (ICH M4Q) [2].

В настоящем техническом кодексе рассматриваются аспекты, связанные с разработкой и производством фармацевтических субстанций, включая меры, направленные на снижение содержания примесей. Данные аспекты рассматриваются на основе концепции и принципов, принятых в Руководствах ICH¹⁾ по фармацевтической разработке (Q8) [3], управлению рисками для качества (Q9) [4] и фармацевтической системе качества (Q10) [5], поскольку все они имеют отношение к разработке и производству фармацевтических субстанций. В соответствии с [1] возможные подходы с целью отличия одного от другого определены как «традиционный подход» и «расширенный подход».

При традиционном подходе используются заданные значения и рабочие диапазоны параметров процесса, а стратегия контроля фармацевтической субстанции, как правило, основана на подтверждении воспроизводимости процесса и удовлетворении в ходе испытаний выработанных критериев приемлемости. При расширенном подходе более активно используются управление рисками и научные знания для выявления и понимания параметров процесса и единичных операций, которые влияют на критические показатели качества, и разработка надлежащей стратегии контроля, применимой на протяжении жизненного цикла фармацевтической субстанции, которая может включать создание области(ей) проектных параметров. В соответствии с [3] по отношению к лекарственному средству, лучшее понимание фармацевтической субстанции и процесса ее производства может послужить основой для более гибких регуляторных подходов. Степень регуляторной гибкости, как правило, определяется степенью применимых научных знаний, содержащихся в заявлении на регистрацию.

Традиционный и расширенный подходы не исключают друг друга. Производитель может выбрать различные подходы при разработке фармацевтической субстанции, включая их комбинацию.

В целом настоящий технический кодекс установившейся практики имеет следующие отличия от [1]:

- в наименование добавлены слова «Лекарственные средства»;
- дополнительно введены и обозначены номерами 1-3 структурные элементы «Область применения», «Нормативные ссылки», «Термины и определения»;
- изменена нумерация разделов – раздел 3 «Разработка производственного процесса» обозначен номером 4, разделы 5-9 соответственно номерами 6-10;
- включено приложение А «Примеры» вместо раздела 10.

¹⁾ ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека).

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

**Лекарственные средства.
РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ (ХИМИЧЕСКИЕ
И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ/БИОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ)**
**Лекавыя сродкі.
РАСПРАЦОЎКА І ВЫТВОРЧАСЦЬ ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ СУБСТАНЦЫЙ (ХІМІЧНЫЯ І
БІЯТЭХНАЛАГІЧНЫЯ/БІЯЛАГІЧНЫЯ СУБСТАНЦЫІ)**
**Pharmaceutical products.
Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and
Biotechnological/Biological Entities)**

Дата введения 2017-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) определяет единые подходы, применимые при разработке и производстве фармацевтических субстанций (химических и биотехнологических/биологических субстанций). Положения настоящего технического кодекса применимы при подготовке информации, которая должна содержаться в разделах 3.2.S.2.2 - 3.2.S.2.6 (готовое лекарственное средство) модуля 3 Общего технического документа [2].

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом, следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 030, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 критический показатель качества (critical quality attribute): Физические, химические, биологические, микробиологические характеристики или свойства, которые для обеспечения требуемого качества продукта должны находиться в пределах соответствующих диапазонов величин [3].

3.2 область проектных параметров (design space): Комбинация взаимодействующих входных переменных (например, показателей материалов) и параметров процесса, демонстрирующая обеспечение качества.

3.3 опыт производства (platform manufacturing): Подход к разработке производства нового препарата, основанный на применении способа производства, успешно применяемого для изготовления других препаратов того же типа (например, производство моноклональных антител с использованием заданных клетки-хозяина, клеточных культур и процессов очистки, для которых уже имеется значительный опыт).

 Издание официальное

3.4 целевой профиль качества продукта (quality target product profile): Обзор предполагаемых характеристик качества лекарственного продукта, в идеале гарантирующих требуемое качество с учетом безопасности и эффективности.

3.5 стадия химической трансформации (chemical transformation step): Стадия синтеза структуры фармацевтической субстанции из молекулярных фрагментов веществ-предшественников, включающая, как правило, образование или разрыв С-Х или С-С связей.

3.6 стратегия контроля (control strategy): Запланированный набор элементов контроля, выбираемых в соответствии с текущим пониманием продукта и процесса и обеспечивающий качество продукции и воспроизводимость процесса.

4 Разработка производственного процесса

4.1 Общие принципы

Целью разработки производственного процесса является создание процесса, способного постоянно производить фармацевтические субстанции требуемого качества.

4.1.1 Связь качества фармацевтической субстанции и готового лекарственного средства

Требования к качеству фармацевтической субстанции должны определяться исходя из ее назначения в лекарственном средстве с учетом знания и понимания физических, химических, биологических и микробиологических свойств или характеристик, которые могут повлиять на разработку лекарственного средства (например, растворимость фармацевтической субстанции может повлиять на выбор лекарственной формы). Потенциальные критические показатели качества фармацевтической субстанции могут помочь выявить профиль качества целевого продукта и потенциальные критические показатели качества лекарственного средства [3] на основе предшествующего опыта для аналогичных продуктов. Знание и понимание критических показателей качества может развиваться в ходе разработки.

4.1.2 Средства разработки процесса

Для оценки вариантов при разработке производственного процесса, оценки показателей качества и параметров производственного процесса, а также для повышения уверенности в постоянном производстве серий требуемого качества может быть использован процесс управления рисками [4]. В начале разработки может быть проведена оценка риска, которую потом можно повторить при появлении новых знаний и понимания процесса. Могут быть использованы признанные формальные или неформальные инструменты управления рисками, включая внутренние процедуры. Разработке производственного процесса также может способствовать наличие процесса управления знаниями [5]. В этом контексте потенциальным источником информации могут быть первоначальные знания и исследования по разработке. Первоначальные знания могут включать в себя известные биологические, химические и инженерные решения и опыт производства других продуктов того же типа. Полученные данные, в том числе имеющаяся производственная база, могут быть использованы в разработке коммерческого процесса и для ускорения его научного понимания.

4.1.3 Подходы к разработке

Подходы и стратегии разработки продукта могут варьироваться от производителя к производителю и от продукта к продукту. Эти понятия в равной степени относятся к разработке процесса производства фармацевтической субстанции. Производитель может выбрать традиционный подход, расширенный подход или сочетание того и другого. Разработка процесса производства должна включать, как минимум, следующие элементы:

- идентификацию потенциальных критических показателей качества фармацевтической субстанции, и связанных с ними характеристик, влияющих на качество лекарственного средства;
- определение производственного процесса;
- определение стратегии контроля для обеспечения качества фармацевтической субстанции и воспроизводимости процесса.

Расширенный подход к разработке процесса производства предполагает применение системного подхода к оценке, пониманию и уточнению производственного процесса, включая следующее:

- использование предварительных знаний, результатов исследований и оценки рисков для определения показателей и свойств материалов (например, сырья, исходных веществ, реагентов, растворителей, технологических добавок, промежуточных продуктов) и технологических параметров, которые могут оказать влияние на критические показатели качества фармацевтической субстанции;

– установление функциональных связей между показателями и свойствами материалов, технологическими параметрами процесса и критическими показателями качества фармацевтической субстанции;

– использование расширенного подхода (в сочетании с управлением рисками для качества) для создания соответствующей стратегии контроля, которая может включать, например, предложения по области проектных параметров.

Повышение уровня знаний и понимания, полученное производителем в результате принятия расширенного подхода, может способствовать постоянному совершенствованию и инновациям на протяжении всего жизненного цикла продукции [5].

4.1.4 Критические показатели качества фармацевтической субстанции

Критическими показателями качества фармацевтической субстанции являются физические, химические, биологические, микробиологические характеристики или свойства, которые для обеспечения требуемого качества продукта должны находиться в рамках соответствующих допустимых диапазонов или распределений. Потенциальные критические показатели качества фармацевтической субстанции используются для управления процессом разработки. По мере повышения знания и понимания фармацевтической субстанции и процесса перечень потенциальных критических показателей качества может быть изменен. К критическим обычно относят те свойства и характеристики фармацевтической субстанции, которые влияют на ее подлинность, чистоту, биологическую активность и стабильность. Если для производства или воспроизводимости процесса производства лекарственного средства важны именно физические свойства фармацевтической субстанции, то они также могут быть идентифицированы как критические показатели качества. Для биотехнологических/биологических продуктов большинство критических показателей качества лекарственного средства связаны с фармацевтической субстанцией и, следовательно, являются прямым результатом строения фармацевтической субстанции или процесса ее производства.

Важным классом потенциальных критических показателей качества фармацевтической субстанции являются примеси из-за их потенциального влияния на безопасность лекарственного средства. Фармацевтические субстанции химического происхождения могут включать органические примеси (в том числе потенциально мутагенные примеси), неорганические примеси, например остатки соединений металлов и остаточные растворители [6], [7].

Для биотехнологических/биологических продуктов примеси могут быть связаны как с процессом, так и с продуктом [8]. К примесям, связанным с процессом, относят следующие:

- полученные из клеточного субстрата (например, белки клетки-хозяина и ДНК);
- образующиеся в процессе культивирования клеток (например, компоненты питательной среды);
- полученные при последующих производственных операциях (например, за счет выщелачивания колонки).

Для биотехнологических/биологических продуктов также следует рассмотреть возможность попадания в производственный процесс случайных загрязнений [8], в том числе при введении в процесс незапланированных материалов (например, возможность загрязнения вирусами, бактериями или микоплазмами).

Для комплексных продуктов идентификация критических показателей качества может быть затруднительна. Как правило, для биотехнологических/биологических продуктов характерно наличие настолько большого количества показателей качества, что полная оценка влияния каждого из них на безопасность и эффективность лекарственного средства может быть затруднена. Для ранжирования и определения приоритетности показателей качества может быть выполнена оценка рисков. Первоначальные знания, использованные для оценки в начале разработки, могут многократно обновляться по мере появления данных в процессе разработки (включая данные доклинических и клинических исследований) в течение всего жизненного цикла. Знания о механизме действия и биологических характеристиках, например, исследования, оценивающие структурно-функциональные связи, могут способствовать оценке риска для некоторых характеристик продукта.

4.1.5 Связь показателей материалов и параметров процесса с критическими показателями качества фармацевтической субстанции

Программа разработки производственного процесса должна идентифицировать те показатели материалов (например, сырья, исходных веществ, реагентов, растворителей, технологических добавок промежуточных продуктов) и параметры процесса, которые следует контролировать. Для определения показателей материалов и параметров процесса, потенциально влияющих на

критические показатели качества фармацевтической субстанции, может использоваться оценка риска. Показатели материалов и параметры процесса, которые определены как важные для качества фармацевтической субстанции, должны быть учтены при разработке стратегии контроля.

Оценка рисков, используемая для определения элементов стратегии контроля, которые относятся к материалам, предшествующим фармацевтической субстанции, может включать оценку возможностей производственного процесса, показателей выявляемости и серьезности воздействий в той степени, насколько они касаются качества фармацевтической субстанции. Например, при оценке связи между примесями в исходных материалах или промежуточных продуктах и критическими показателями качества фармацевтической субстанции должна быть рассмотрена способность процесса производства удалить примеси или их производные. Риск, связанный с примесями, обычно можно контролировать установлением спецификаций для сырья, промежуточных продуктов и (или) возможностью надежной очистки на последующих стадиях производственного процесса. Оценка риска может также помочь определить те критические показатели качества фармацевтической субстанции, выявление которых затруднено (например, вирусная безопасность). В таких случаях подобные показатели качества следует контролировать на соответствующих предшествующих стадиях процесса.

Для разработки химических субстанций одним из основных направлений является знание о природе примесей и их контроль. Важно понимание появления примесей, их реакционной способности (вступают ли они в реакции и влияют ли тем самым на изменение химической структуры) и удаления (удаляется ли примесь при кристаллизации, экстракции и т.д.), а также оценка вклада в сумму примесей, которые, в конечном итоге, определяются как критические показатели качества фармацевтической субстанции. Все эти факторы должны быть оценены, чтобы установить соответствующие элементы контроля для примесей, если они присутствуют или их количество увеличивается по мере проведения технологических операций.

При использовании традиционного подхода спецификации материалов и диапазоны параметров процесса могут быть обоснованы, прежде всего, исходя из истории серийного производства и однофакторных экспериментов. Расширенный подход может привести к более полному пониманию взаимосвязей и взаимодействия показателей материалов и параметров процесса с критическими показателями качества. На примере А.1 (см. приложение А) показана разработка параметров процесса с использованием основополагающих химических принципов и имеющихся предшествующих знаний.

Оценка риска может быть использована при разработке для выявления тех операций производственного процесса, которые способны повлиять на потенциальные критические показатели качества. Оценка риска может быть использована и для других параметров, чтобы определить те области, где требуется лучшее понимание взаимосвязи между процессом и качеством.

При использовании расширенного подхода определение спецификаций материалов и диапазонов параметров процесса может осуществляться в такой последовательности:

- выявить потенциальные источники вариабельности процесса;
- определить показатели материалов и параметры процесса, которые могут иметь наибольшее влияние на качество фармацевтической субстанции. Это может быть выполнено на основе предшествующих знаний и оценки рисков;
- запланировать и провести исследование (например, для оценки механизма действия или кинетических характеристик, план многофакторного эксперимента, имитацию, моделирование) для идентификации и подтверждения взаимосвязи показателей качества материалов и параметров процесса с критическими показателями качества фармацевтической субстанции;
- проанализировать и оценить данные для установления соответствующих диапазонов, в том числе для установления области проектных параметров, если это необходимо.

Для поддержки исследований при разработке процесса могут быть использованы модели малого масштаба. Разработка модели должна учитывать эффект масштаба и являться репрезентативной для предполагаемого промышленного процесса. Научно обоснованная модель может обеспечить прогноз качества и использоваться для экстраполяции рабочих условий при масштабировании процесса.

4.1.6 Область проектных параметров

Область проектных параметров представляет собой комбинацию взаимодействующих входных переменных (например, показателей материалов) и параметров процесса, демонстрирующую обеспечение качества. Работа в границах области проектных параметров не считается изменением. Перемещение за границы области проектных параметров считается изменением и как правило

требует утверждения изменений, согласованного с регуляторным органом. Область проектных параметров предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению [3].

Соображения, рассматриваемые в [3] для расширенного подхода к разработке лекарственного средства, применимы и к разработке фармацевтических субстанций. Способность точно оценить значимость и влияние изменчивости показателей материалов и параметров процесса на критические показатели качества фармацевтической субстанции и, следовательно, на границы области проектных параметров зависит от степени понимания процесса и продукта.

Область проектных параметров может быть сформирована на основе сочетания предварительных знаний, базовых принципов и (или) эмпирического понимания процесса. Для поддержки области проектных параметров при масштабировании процесса могут быть использованы математические модели (например, качественные или количественные).

Область проектных параметров может быть определена для единичной операции (например, химической реакции, кристаллизации, дистилляции, очистки) или выбранной комбинации отдельных операций. Единичные операции, включаемые в область проектных параметров, в общем случае должны быть выбраны на основе их воздействия на критические показатели качества. Такие единичные операции не обязательно должны следовать одна за другой по ходу процесса. Взаимосвязь между стадиями процесса должна быть оценена с точки зрения того, чтобы, например, совокупное образование и удаление примесей находились под контролем. Область проектных параметров, которая охватывает несколько единичных операций, может обеспечить большую эксплуатационную гибкость.

Формирование и утверждение области проектных параметров для некоторых биотехнологических/биологических лекарственных средств может оказаться непростой задачей из-за таких факторов как вариабельность процесса и сложность фармацевтической субстанции (например, посттрансляционная модификация белков). Эти факторы могут повлиять на уровень остаточного риска, с учетом которого утверждена область проектных параметров (например, вследствие неожиданных изменений в критических показателях из-за неопределенностей, вызванных чувствительностью к масштабированию). В зависимости от уровня остаточного риска может быть целесообразным представить предложения о том, как будет осуществляться перемещение (изменение значений параметров) внутри области проектных параметров после регистрации. Следует указать, каким образом знание процесса, стратегия контроля и методы исследований будут использованы для оценки качества продукции при перемещениях в границах утвержденной области проектных параметров.

4.2 Представление информации о разработке процесса

Информация о разработке производственного процесса должна включать обзор важных этапов разработки процесса и пояснений, каким образом они связаны с обеспечением требуемого качества фармацевтической субстанции. Следует привести описание предварительных знаний, оценки риска и других исследований (например, экспериментов, моделирования), которые были использованы при разработке производственного процесса и стратегии контроля, а также описание значительных изменений, происшедших в ходе разработки. Информация о разработке процесса должна быть изложена в логической последовательности и доступным для понимания языком. Производители могут представить информацию о разработке процесса различными способами. Ниже приведены некоторые конкретные рекомендации по составу и последовательности изложения информации.

4.2.1 Общее резюме разработки проекта

Раздел разработки производственного процесса рекомендуется начинать с обзора важных этапов разработки процесса и пояснений, каким образом они связаны с обеспечением требуемого качества фармацевтической субстанции. В обзор необходимо включать следующее:

- перечень критических показателей качества фармацевтической субстанции;
- краткое описание этапов разработки производственного процесса и соответствующих изменений в стратегии контроля;
- краткое описание показателей материалов и параметров процесса, влияющих на критические показатели качества фармацевтической субстанции;
- краткое описание разработки области проектных параметров.

После общего резюме, в разделе разработки процесса информацию следует изложить более подробно.

4.2.2 Критические показатели качества фармацевтической субстанции

Должны быть перечислены критические показатели качества фармацевтической субстанции и предоставлено обоснование для принятия конкретных свойств или характеристик в качестве критических показателей качества. В некоторых случаях целесообразно объяснить, почему в предлагаемый перечень не включены другие свойства и характеристики, которые могли бы рассматриваться как потенциальные критические показатели качества. Должны быть представлены ссылки на информацию, представленную в других местах регистрационного досье (например, 3.2.S.3.1 Описание структуры и других характеристик), обосновывающую принятие этих свойств и характеристик в качестве критических.

Сведения о влиянии критических показателей качества фармацевтической субстанции на критические показатели качества готового лекарственного средства приводят в разделе фармацевтической разработки (например, 3.2.P.2.1 Компоненты лекарственного средства).

4.2.3 История процесса производства

Должны быть представлены сведения обо всех значительных изменениях, введенных на производственном участке или в процесс производства серий фармацевтических субстанций, указанных в регистрационном досье (например, тех, что использовались для проведения доклинических или клинических исследований или для испытания стабильности), включая серии промышленного масштаба. Описание представляют в хронологической последовательности, заканчивая процессом предлагаемого промышленного масштаба. Информация о сериях фармацевтической субстанции (размер серии или масштаб, участок и дата производства, используемый путь синтеза и процесс, назначение (например, специально для токсикологических или клинических исследований) и данные их сравнительного аналитического контроля должны быть предоставлены непосредственно или в виде ссылки (например, раздел 3.2.S.4.4 Анализ серий).

Для биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций должны быть объяснены причины каждого значительного изменения вместе с оценкой его потенциального воздействия на качество фармацевтической субстанции (и/или промежуточной продукции, при необходимости). История производственного процесса должна включать анализ сопоставимости в соответствии с [9]. Должны быть включены результаты анализа полученных данных для обоснования выбора испытаний и критериев оценки их результатов. Испытания, используемые для оценки воздействия производственных изменений на фармацевтическую субстанцию и соответствующее лекарственное средство, могут также включать доклинические и клинические исследования. Должны быть включены перекрестные ссылки для указания расположения результатов этих исследований в других модулях регистрационного досье.

4.2.4 Исследования разработки производственного процесса

В заявлении должны быть приведены (например, в форме таблицы) результаты исследований и оценки рисков, используемых для определения важных параметров производственного процесса промышленного масштаба и стратегии контроля. Следует привести цель или назначение для каждого упоминаемого исследования или оценки риска.

Каждое приведенное исследование или оценка риска должны быть обобщены до уровня, не затрудняющего понимание цели исследования, собранных данных, того, как они были проанализированы, сделанных выводов и влияния исследования на производственный процесс или его дальнейшую разработку. Конкретные изученные параметры и диапазоны должны быть описаны и обоснованы в сопоставлении с предлагаемыми рабочими условиями или областью проектных параметров для производственного процесса промышленного масштаба (как описано в 3.2.S.2.2). Соответствующим образом должны быть описаны инструменты оценки рисков и исследования, на результатах которых основана область проектных параметров. В примере А.2 приложения А приведен возможный вариант для представления ранжирования рисков оцениваемых параметров при разработке области проектных параметров. Если в описании разработки ссылаются на использование конкретных предварительных знаний, то такую информацию и данные следует привести и при необходимости обосновать их актуальность для конкретной фармацевтической субстанции.

Должны быть описаны модели малого масштаба (опытно-промышленные), используемые для поддержки разработки производственного процесса промышленного масштаба.

5 Описание процесса производства и контроля процесса

В описании процесса производства фармацевтической субстанции должны быть продемонстрированы обязательства в отношении производства фармацевтической субстанции.

Процесс представляют в виде блок-схемы и последовательного описания операций, как описано в разделе 3.2.S.2.2 [2]. В описании процесса должны быть указаны элементы контроля процесса для каждой его стадии или этапа. Необходимо включить коэффициенты масштабирования для стадий производства, предназначенных для охвата нескольких рабочих масштабов, если стадия процесса зависит от масштаба. Вся область проектных параметров в процессе производства должна быть включена как часть описания процесса производства.

Пример представления области проектных параметров для биотехнологического продукта приведен в приложении А (см. А.3). Для производства многих биотехнологических/биологических продуктов применяют сложные предшествующие процессы и используют разделение и объединение при создании серии фармацевтической субстанции. Должно быть представлено объяснение того, как производителем формируется серия фармацевтической субстанции. Должна быть включена информация о размере или масштабе серий и о системе нумерации серий.

6 Выбор источников и исходных материалов

6.1 Общие принципы

6.1.1 Выбор исходных материалов для синтетических фармацевтических субстанций

При выборе исходных материалов для синтетических фармацевтических субстанций должны учитываться следующие общие принципы:

- изменение показателей материалов или рабочих параметров, возникающее на начальных стадиях производственного процесса, в целом имеет более низкий потенциал негативного влияния на качество фармацевтической субстанции;

- имеется взаимосвязь между риском и числом стадий, считая от конца производственного процесса, являющаяся результатом двух факторов, один из которых связан с физическими свойствами фармацевтической субстанции, а второй – с образованием, накоплением и удалением примесей. Физические свойства фармацевтической субстанции определяются на заключительном этапе при кристаллизации и проведении последующих операций (например, измельчение, микроионизация). Примеси, введенные или образовавшиеся в начале процесса, как правило, с большей вероятностью будут удалены в операциях очистки (например, промывки, кристаллизации изолированных промежуточных продуктов). Следовательно, они с меньшей вероятностью будут присутствовать в фармацевтической субстанции, чем примеси, образовавшиеся в конце процесса. Тем не менее, в некоторых случаях (например, когда пептиды или олигонуклеотиды синтезируют на твердом носителе) существует более ограниченное соотношение между риском и числом стадий от конца процесса производства;

- регуляторные органы оценивают адекватность элементов контроля и процесса производства фармацевтической субстанции, в частности наличие соответствующих мер по контролю примесей. Для проведения этой оценки в регистрационном досье должно быть описание производства фармацевтической субстанции, достаточное для понимания того, какие примеси образуются в процессе, какие изменения в процессе могут повлиять на образование, накопление и удаление примесей и почему предлагаемая стратегия контроля подходит для процесса производства фармацевтической субстанции. Это, как правило, включает в себя описание нескольких стадий химических превращений;

- производственные стадии, влияющие на профиль примесей фармацевтической субстанции, обычно включают в описание процесса в разделе 3.2.S.2.2 регистрационного досье;

- каждая ветвь сходящегося процесса производства фармацевтической субстанции обычно начинается с выбора одного или нескольких исходных материалов. Положения надлежащей производственной практики (GMP), приведенные в ТКП 030, относятся к каждой ветви, начиная с первого использования каждого исходного материала. Выполнение стадий производства в условиях GMP вместе с соответствующей стратегией контроля обеспечивает гарантию качества фармацевтической субстанции;

- исходным материалом должно быть вещество с определенными химическими свойствами и структурой. Не выделенные в чистом виде промежуточные продукты обычно не рассматриваются в качестве исходных материалов;

– исходное вещество включается в качестве существенного структурного фрагмента в структуру фармацевтической субстанции. Термин «существенный структурный фрагмент» в данном контексте используется для того, чтобы отличить исходные материалы от реагентов, растворителей или другого сырья. Общеизвестные химические вещества, используемые при получении солей, сложных эфиров или других простых производных следует рассматривать как реагенты;

При выборе каждого исходного материала должны быть рассмотрены все изложенные выше общие принципы, а не каждый из них в отдельности (см. А.4 приложения А).

6.1.2 Выбор исходных материалов для синтетических фармацевтических субстанций

Полусинтетической фармацевтической субстанцией считается та, в которую структурные компоненты были введены комбинацией химического синтеза и элементов биологического происхождения (например, полученных путем ферментации или экстракции из растительного сырья). В некоторых случаях целесообразно описать процесс производства, начиная с исходного материала (микроорганизмов или растительного материала). Однако если может быть продемонстрировано, что один из выделенных в процессе синтеза промежуточных продуктов соответствует вышеизложенным общим принципам для выбора исходных материалов для синтеза фармацевтических субстанций, то это промежуточное изолированное соединение может быть предложено к рассмотрению в качестве исходного материала. Следует оценить специально, можно ли выполнить аналитическую характеристику предлагаемого исходного материала, в том числе его профиль примесей, и влияет ли ферментированный или растительный материал и процессы ферментации и экстракции на профиль примесей фармацевтической субстанции. Также должны быть указаны риски, связанные с микробной или другой контаминацией.

6.1.3 Выбор источников и исходных материалов для биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций

Отправной точкой для производства биотехнологических и некоторых биологических фармацевтических субстанций являются банки клеток. В некоторых регионах их указывают как источник, в других – как исходные материалы. Соответствующие руководства по выбору приведены в [10] – [12]. Должны быть указаны все предлагаемые исходные материалы или источники и предоставлены соответствующие спецификации. Предлагаемые исходные материалы для синтетических и полусинтетических фармацевтических субстанций должны быть обоснованы.

6.2 Представление информации по источнику или исходному материалу

6.2.1 Обоснование выбора исходного материала для синтетических фармацевтических субстанций

Должно быть приведено обоснование того, что каждый предложенный исходный материал является подходящим с точки зрения приведенных выше общих принципов для выбора исходных материалов.

Обоснование может включать информацию:

- о способности аналитических процедур к обнаружению примеси в исходном материале;
- о накоплении и удалении этих примесей и их производных на последующих стадиях процесса;
- обоснование того, как предлагаемая спецификация исходного материала будет способствовать стратегии контроля.

Следует представить как часть обоснования блок-схему с указанием текущего пути синтеза фармацевтической субстанции с четким указанием предложенных исходных материалов. Изменения спецификаций исходных материалов и пути синтеза от исходного материала до конечной фармацевтической субстанции могут подпадать под действие требований к пострегистрационным изменениям. Кроме того, могут быть применимы также требования, касающиеся поставщиков исходных материалов.

Обычно не требуется обосновывать использование в качестве исходного материала коммерчески доступных химических соединений. К коммерчески доступным химическим соединениям обычно относят вещества, продаваемые как товар на уже существующем, нефармацевтическом рынке в дополнение к своему предлагаемому использованию в качестве исходного материала. Химические вещества, синтезируемые под заказ, не считаются коммерчески доступным химическим соединением. Если химическое вещество, синтезируемое под заказ, предложено в качестве исходного материала, это должно быть обосновано в соответствии с общими принципами для выбора исходных материалов.

В некоторых случаях для обеспечения стабильного качества коммерчески доступного исходного материала производителем могут быть указаны дополнительные стадии очистки, которые должны быть включены как часть описания процесса производства фармацевтической субстанции. Спецификации, как правило, представляются как для поступающего, так и для очищенного исходного материала.

6.2.2 Обоснование выбора исходного материала для полусинтетических фармацевтических субстанций

Если в качестве исходного материала для полусинтетической фармацевтической субстанции предлагается изолированный промежуточный продукт, следует представить обоснование его соответствия общим принципам отбора для исходных материалов, приведенным в 6.1.1. В противном случае следует привести описание процесса производства, начиная с микробиологического или растительного материала, и эти материалы должны быть квалифицированы.

6.2.3 Квалификация источников и исходных материалов для биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций

Указания по квалификации источников и исходных материалов для производства биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций приведены в руководствах [10] – [12].

7 Стратегия контроля

7.1 Общие принципы

7.1.1 Подходы к разработке стратегии контроля

Стратегия контроля представляет собой плановый набор элементов контроля исходя из текущего понимания продукта и процесса, который гарантирует качество продукции и воспроизводимость процесса [5]. Каждый процесс производства фармацевтической субстанции, разработанный с использованием традиционного или расширенного подхода (или их комбинации), имеет свою стратегию контроля. Стратегия контроля может включать, по крайней мере, следующее:

- контроль показателей материалов (сырья, исходных материалов, промежуточных продуктов, реактивов, первичных упаковочных материалов для фармацевтической субстанции и т.д.);
- контроль, обусловленный технологией производства, например последовательность очистки (для биологических/биотехнологических фармацевтических субстанций) или порядок добавления реагентов (для химических субстанций);
- контроль в процессе (в том числе испытания в процессе и контроль параметров);
- элементы контроля фармацевтической субстанции (например, испытания для выпуска).

Стратегия контроля может быть разработана на основе сочетания подходов: использование традиционного подхода для одних критических показателей качества, производственных стадий или отдельных операций и расширенного подхода для других.

При традиционном подходе к разработке производственного процесса и стратегии контроля заданные значения и рабочие диапазоны обычно устанавливаются узкими на основе наблюдаемых данных для обеспечения постоянства производственного процесса. Основной акцент делается на оценке соблюдения критических показателей качества фармацевтической субстанции (например, испытания конечного продукта). Традиционный подход приводит к ограниченной гибкости рабочих диапазонов в отношении изменчивости (например, сырья).

Расширенный подход к разработке процесса приводит к лучшему пониманию процесса и продукта за счет того, что источники изменчивости могут быть определены на системной основе. Это позволяет осуществлять разработку более значимых и эффективных элементов контроля параметров процесса, показателей материалов и процедур.

Стратегия контроля может быть разработана путем нескольких итераций на протяжении всего жизненного цикла процесса. Стратегия контроля на базе расширенного подхода может обеспечить гибкость рабочих диапазонов для параметров процесса (например, сырья).

7.1.2 Соображения при разработке стратегии контроля

Стратегия контроля должна гарантировать, что каждый критический показатель качества фармацевтической субстанции находится в пределах соответствующего диапазона, предела или распределения для обеспечения качества фармацевтической субстанции. Спецификация

фармацевтической субстанции является частью общей стратегии контроля, при этом в спецификацию могут быть включены не все критические показатели качества. Критические показатели качества могут быть:

- 1) включены в спецификацию и подтверждены испытаниями готовой фармацевтической субстанции;
- 2) включены в спецификацию и подтверждены путем предшествующего контроля (например, испытания для выпуска в режиме реального времени);
- 3) не включены в спецификацию, но обеспечены за счет предшествующего контроля.

Примерами предшествующего контроля являются:

- испытания в процессе;
- измеренные значения параметров процесса и (или) показателей материалов в процессе, которые определяют критические показатели качества фармацевтической субстанции.

В некоторых случаях для повышения контроля над процессом и поддержания качества продукции могут быть использованы процессно-аналитические технологии (PAT).

Независимо от того, традиционный или расширенный подход принят для разработки процесса, использование предшествующего контроля должно основываться на понимании и оценке источников изменчивости критических показателей качества. Должны быть приняты во внимание факторы, которые впоследствии могут повлиять на качество фармацевтической субстанции, такие как изменения температуры, окисление, воздействие света, ионный состав и т.п.

При разработке стратегии контроля производитель может рассмотреть вопрос контроля конкретного критического показателя в разных местах процесса в зависимости от риска, с ним связанного, и способности отдельных элементов контроля обнаружить потенциальные проблемы. Например, для стерилизованных химических или биотехнологических/биологических субстанций существует внутреннее ограничение для обнаружения низких уровней бактериальной или вирусной контаминации. В таких случаях испытание субстанции рассматривается как недостаточная гарантия качества, и в стратегию контроля включают дополнительные элементы контроля (например, контроль показателей материалов и контроль в процессе). Качество каждого вида сырья, используемого в процессе, должно соответствовать его назначению. Исходные материалы, используемые в операциях в конце производственного процесса, имеют больший потенциал внесения примесей в фармацевтическую субстанцию, чем исходные материалы, используемые на более ранних стадиях. Таким образом, производители должны оценить насколько качество таких материалов должно быть под более жестким контролем, чем качество аналогичных материалов, используемых на более ранних стадиях.

7.2 Представление информации о стратегии контроля

Представленная информация о стратегии контроля должна включать в себя подробное описание отдельных элементов стратегии контроля и краткое изложение общей стратегии контроля фармацевтической субстанции. Резюме общей стратегии контроля для облегчения визуализации и понимания может быть представлено в виде таблицы или схемы. В идеальном случае из резюме должно быть понятно, каким образом отдельные элементы стратегии контроля работают вместе, чтобы обеспечить качество фармацевтической субстанции.

В соответствии с [2] отдельные элементы стратегии контроля приводятся в соответствующих разделах общего технического документа (CTD), в том числе:

- описание производственного процесса и процесса контроля (3.2.S.2.2);
- контроль материалов (3.2.S.2.3);
- контроль критических стадий и промежуточных продуктов (3.2.S.2.4);
- контроль фармацевтической субстанции (3.2.S.4);
- система укупорочное средство/контейнер (3.2.S.6).

8 Валидация (оценка) процесса

8.1 Общие принципы

Валидация процесса является документированным подтверждением того, что процесс, работающий в пределах установленных параметров, может выполняться эффективно, воспроизводимо и приводить к получению фармацевтической субстанции или промежуточной продукции, соответствующей установленным спецификациям и показателям качества.

Валидация процесса может включать сбор и оценку данных, начиная со стадии проектирования процесса до производства, чтобы привести научные доказательства того, что процесс способен постоянно обеспечивать качество фармацевтической субстанции.

Процесс производства фармацевтической субстанции должен быть валидирован до начала реализации готового лекарственного средства. Для биотехнологических процессов или для асептических процессов и стадий стерилизации фармацевтических субстанций данные о валидации процесса включают как часть регистрационного досье (3.2.S.2.5).

Для нестерильных процессов производства химических субстанций результаты исследований по валидации процесса в регистрационное досье обычно не включаются.

Как правило, валидация процесса включает сбор данных для производственных серий, количество которых может зависеть от сложности валидируемого процесса [13], уровня его вариабельности, объема экспериментальных данных и (или) знаний, доступных для конкретного процесса.

В отчетах по валидации процесса для начала промышленного производства, а также для последующих изменений процесса в качестве альтернативы традиционной валидации может быть использована непрерывная верификация процесса [3].

8.2 Специфические принципы для биотехнологических/биологических субстанций

Информация о валидации процессов, представленная в досье для биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций, как правило, содержит исследования, выполненные на процессе промышленного масштаба и процессах меньшего масштаба. Серии для валидации процесса должны быть репрезентативны для процесса промышленного масштаба, принимая во внимание определение серии, указанное в описании процесса.

Вклад данных исследований, проведенных на меньшем масштабе, в общий пакет валидации будет зависеть от демонстрации того, насколько модель меньшего масштаба репрезентативна для предлагаемого промышленного масштаба. Доказанная пригодность модели меньшего масштаба может позволить производителям предложить валидацию процесса с уменьшением зависимости от испытания промышленных серий. Обоснованием для проведения некоторых исследований только на меньшем масштабе могут послужить соответствующее научное обоснование или ссылки на руководства, которые не требуют или специально исключают такие исследования (например, элиминации вирусов).

Должны быть проведены исследования, подтверждающие способность процесса удалить примеси, связанные с продуктом, примеси, связанные с процессом [8], и потенциальные контаминанты (например, вирусы в процессах с использованием материалов человеческого или животного происхождения).

Исследования, проведенные для демонстрации срока жизни хроматографических колонок, могут включать экспериментальные исследования, проведенные на моделях меньшего масштаба, но должны быть подтверждены на моделях промышленного масштаба.

Должны быть оценены пределы возраста клеток *in vitro* для промышленного производства. Дополнительные указания для соответствующих продуктов приведены в [11] и [12].

Если используется опыт производства других продуктов того же типа, то на момент подачи заявления на регистрацию должна быть продемонстрирована пригодность стратегии контроля и процесс производства фармацевтической субстанции должен быть соответствующим образом валидирован. Как правило, полномасштабные валидационные исследования должны включать данные, полученные для окончательного производственного процесса и участка, используемого для производства продукта, предназначенного для реализации.

9 Представление разработки процесса и связанной с ним информации в формате общего технического документа (CTD)

9.1 В формате общего технического документа (CTD) не определено места для представления информации о разработке процесса, выполненного с использованием расширенного подхода. Информацию о разработке процесса, как правило, представляют в разделе 3.2.S.2.6. Другая информация, полученная в результате исследований по разработке, может быть размещена в CTD различными способами и ниже приведены некоторые конкретные предложения для этого.

Следует четко указывать, где находится та или иная информация.

9.2 Управление рисками для качества и разработка процесса

Управление рисками для качества может быть использовано на различных этапах разработки и реализации производственного процесса. Оценки, используемые для принятия и обоснования решений в области разработки (например, оценка рисков взаимосвязи критических показателей качества фармацевтической субстанции с показателями используемых материалов и параметрами процесса), могут быть обобщены в разделе 3.2.S.2.6.

9.3 Критические показатели качества

Должны быть перечислены все критические показатели качества фармацевтической субстанции. Обоснование для принятия этих свойств или характеристик в качестве критических должно быть представлено в разделе разработки производственного процесса (3.2.S.2.6). Подробная информация об исследованиях структуры и характеристик должно быть приведено в соответствующих разделах CTD (например, в разделе 3.2.S.3.1 Описание структуры и других характеристик; в разделе 3.2.S.7 Стабильность).

Описание критических показателей качества фармацевтической субстанции с точки зрения их влияния на критические показатели качества лекарственного средства может быть размещено в разделе фармацевтической разработки (3.2.P.2.1 Компоненты лекарственного средства).

9.4 Область проектных параметров

Обоснование области проектных параметров как элемента производственного процесса может быть приведено в разделе регистрационного досье, который включает описание процесса и контроль процесса (3.2.S.2.2). При необходимости дополнительная информация может быть представлена в разделе, который относится к контролю критических стадий и промежуточных продуктов (3.2.S.2.2). Описание исследований, на основании которых установлена область проектных параметров, приводят в разделе 3.2.S.2.6 (Разработка производственного процесса). Взаимосвязь области проектных параметров и принятой стратегии контроля может быть описана в разделе регистрационного досье, который включает обоснование спецификации фармацевтической субстанции (3.2.S.4.5).

9.5 Стратегия контроля

Обобщенное описание всей стратегии контроля фармацевтической субстанции приводят в том же разделе регистрационного досье (3.2.S.4.5), где приводится обоснование спецификации фармацевтической субстанции, хотя спецификация является лишь частью стратегии контроля. Подробная информация о контроле исходных материалов, контроле процесса и контроле фармацевтической субстанции должна быть представлена в соответствующих разделах CTD (например, Описание производственного процесса и контроля процесса [3.2.S.2.2]; Контроль материалов [3.2.S.2.3]; Контроль критических стадий и промежуточных продуктов [3.2.S.2.4]; Спецификации фармацевтической субстанции [3.2.S.4.1]). Краткое описание соответствующих изменений в стратегии контроля в ходе развития производственного процесса должно быть представлено в разделе 3.2.S.2.6.

10 Управление жизненным циклом

Элементы системы качества и обязанности руководства, описанные в [5], предназначены для поощрения использования научно обоснованных и основанных на оценке риска подходов на каждом этапе жизненного цикла фармацевтической субстанции, что способствует постоянному улучшению на протяжении всего жизненного цикла продукта. Знаниями о продукте и процессе следует управлять от разработки до реализации продукта и вплоть до прекращения выпуска продукта.

Разработка и совершенствование процесса производства фармацевтической субстанции обычно продолжается в течение всего ее жизненного цикла. Воспроизводимость производственного процесса, в том числе эффективность стратегии контроля, должны периодически оцениваться.

Знания, полученные во время промышленного производства, могут быть использованы для дальнейшего улучшения понимания процесса, воспроизводимости процесса и корректировки стратегии контроля для обеспечения качества фармацевтической субстанции. Знания, полученные по другим продуктам или инновационным технологиям, также могут способствовать достижению этих целей. Постоянное улучшение и успешно проведенная валидация процесса или его непрерывная верификация требуют соответствующей и эффективной стратегии контроля.

К управлению знаниями, связанными с фармацевтической субстанцией и процессом ее производства, должен быть применен системный подход на протяжении всего жизненного цикла. Процесс управления знаниями должен охватывать, в частности, разработку процесса, передачу технологий на внутренние участки или производителям по контракту, валидационные исследования в течение всего жизненного цикла фармацевтической субстанции, а также управление изменениями.

Знание и понимание процесса должны быть доступны при необходимости для участков, задействованных в производстве фармацевтической субстанции, для осуществления производственного процесса и реализации стратегии контроля.

В регистрационном досье при первоначальной подаче заявления на регистрацию может быть включено предложение о том, как будет осуществляться управление специфическими изменениями в будущем на протяжении всего жизненного цикла продукта, в том числе изменениями в стратегии контроля.

Любое предлагаемое изменение производственного процесса должно быть оценено по его влиянию на качество фармацевтической субстанции и при необходимости на качество лекарственного средства. Эта оценка должна основываться на научном понимании процесса и определить соответствующие испытания для анализа влияния предлагаемого изменения. Для химических субстанций соответствующие испытания для анализа влияния предлагаемого изменения могут включать, по крайней мере, оценку известных и новых потенциальных примесей и оценку способности методики испытаний к обнаружению новых примесей. Эти испытания должны проводиться в соответствующих точках процесса (например, на промежуточной продукции или фармацевтической субстанции) после предложенных изменений. При оценке изменений в процессах производства биотехнологических/биологических фармацевтических субстанций следует учитывать положения, приведенные в [9].

Процесс управления изменениями является неотъемлемой частью системы качества производителя [5] и [13] и все планируемые изменения должны быть рассмотрены и оценены. Сюда относится и перемещение в границах области проектных параметров, которое не требует одобрения регуляторных органов.

Об изменениях в информации, представленной и утвержденной в регистрационном досье, следует сообщать в регуляторный орган в установленном порядке.

Приложение А (справочное)

Примеры

В настоящем приложении приведены примеры для пояснения и улучшения понимания процесса разработки фармацевтических субстанций.

А.1 Связь показателей материалов и параметров процесса с критическими показателями качества фармацевтической субстанции – для химических субстанций

Приведен пример разработки области проектных параметров с использованием предварительных знаний и основополагающих химических принципов. Показано применение традиционного и расширенного подхода для определения диапазона параметров, регулирующих образование примесей за счет гидролиза на стадии 5 для процесса производства фармацевтической субстанции, схема которого приведена на рисунке А.1 (та же схема используется в А. 4).

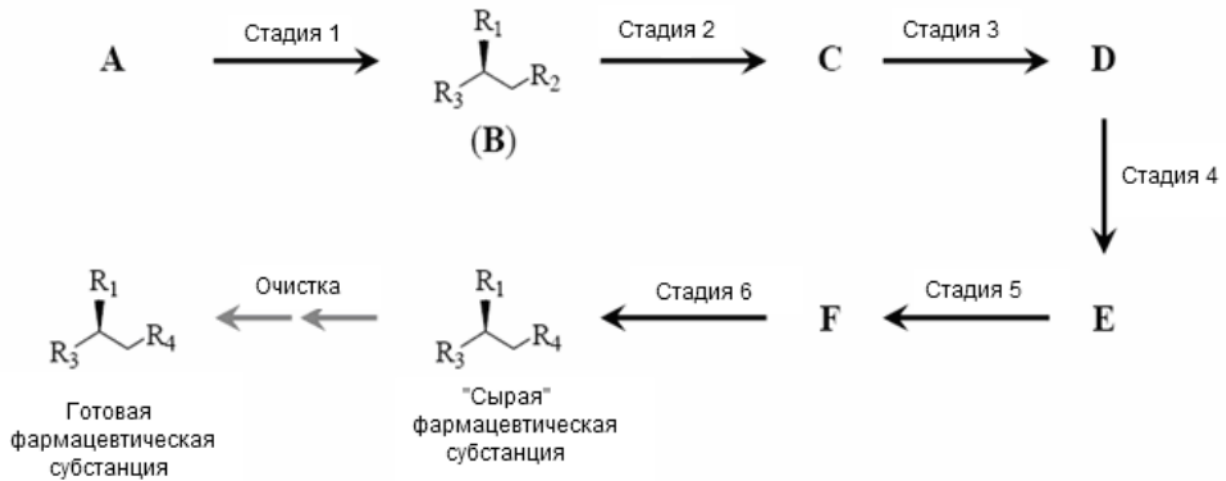


Рисунок А.1 – Схема получения химической фармацевтической субстанции

После образования на стадии 5 промежуточного продукта F, полученную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником. При кипячении в результате гидролиза промежуточного продукта F образуются примеси.

Для упрощения приведена одна возможная реакция промежуточного продукта F, происходящая при кипячении с обратным холодильником и приводящая к образованию примесей.

При проектировании процесса были использованы следующие допущения:

- концентрация промежуточного продукта F остается примерно постоянной;

- температура остается постоянной;

- критерий приемлемости для примеси вследствие гидролиза промежуточного продукта F – 0.30 % (Данная величина основана на критических показателях качества фармацевтической субстанции и демонстрируемой производительностью последующих стадий для очистки от примеси);

- начальное содержание воды в промежуточном продукте F зависит от количества воды в промежуточном продукте E, контроль которого может быть выполнен высушиванием.

В качестве наиболее важных параметров, влияющих на гидролиз промежуточного продукта F по отношению к другим потенциальным факторам, определены время кипячения с обратным холодильником и содержание воды. Другие потенциальные факторы на основе предварительных знаний и оценки рисков определены как незначимые.

Как ожидается, скорость реакции гидролиза подчиняется уравнению для реакций второго порядка и может быть определена по формуле (А.1):

$$\frac{d[\text{промежуточный продукт F}]}{dt} = k \cdot [H_2O] \cdot [F], \quad (\text{A.1})$$

где $[F]$ – концентрация промежуточного продукта F.

Зависимость степени гидролиза от времени кипячения и содержания воды в промежуточном продукте E может быть получена в результате простого эксперимента, результаты которого показаны на рис. А.2.

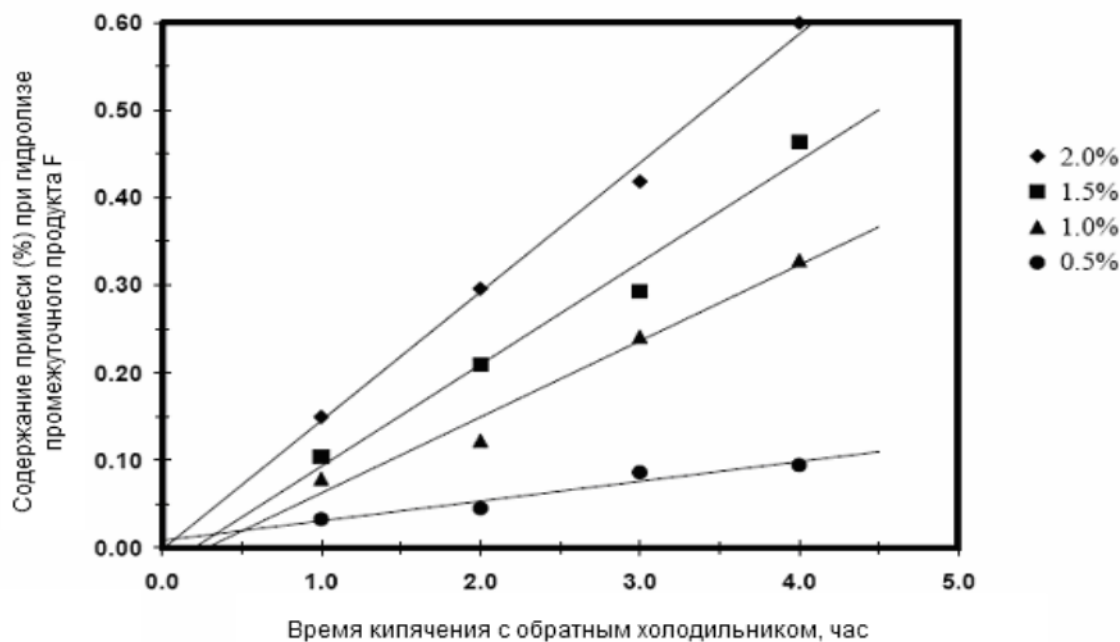


Рисунок А.2 – Зависимость степени гидролиза от времени кипячения и содержания воды в промежуточном продукте E

Традиционный подход. При традиционном подходе эта информация будет использоваться для обоснования приемлемости диапазонов по содержанию воды (%) и времени кипячения, обеспечивающих уровень образования примеси при гидролизе промежуточного продукта F не выше 0,30 %. Это, как правило, выполняется путем установки целевых (оптимальных) и максимальных значений, а именно:

- сушка промежуточного продукта E до содержания воды, не превышающего 1,0 %;
- время кипячения 1 час и максимальное время кипячения – 3 часа.

Расширенный подход.

После интегрирования уравнения 2-го порядка (А.1) получаем следующее уравнение:

$$\ln\left(\frac{M - X_F}{M(1 - X_F)}\right) = ([H_2O]_0 - [F]_0) \cdot k \cdot t, \quad (\text{A.2})$$

где $[F]_0$ – начальная концентрация промежуточного продукта F;

$[H_2O]_0$ – начальное содержание воды;

$M = \frac{[H_2O]_0}{[F]_0}$ – коэффициент, зависящий от соотношения начального содержания воды к начальной концентрации промежуточного продукта F;

$X_F = \frac{[X]_F}{[F]_0}$ – переменная (зависящая от времени) концентрация продукта гидролиза, равная отношению концентрации промежуточного продукта F к начальной концентрации промежуточного продукта F.

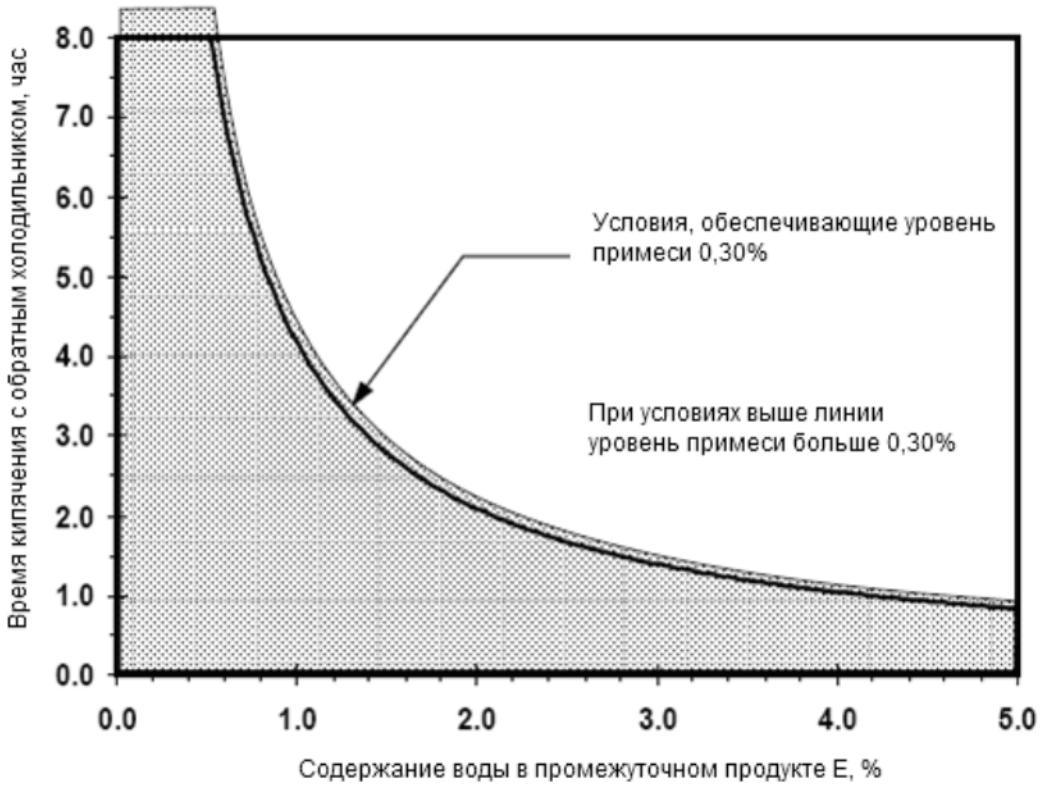


Рисунок А.3 – График зависимости формирования примеси от содержания воды и времени кипячения с обратным холодильником

Совокупность эксплуатационных параметров, расположенная на данном графике ниже линии, может быть предложена в качестве области проектных параметров.

Вывод:

Хотя и традиционным и расширенным подходом определены диапазоны по содержанию воды и времени кипячения, обеспечивающие контроль образования примеси вследствие гидролиза, расширенный подход обеспечивает большую гибкость производства.

А.2 Использование управления рисками для качества для поддержки управления жизненным циклом параметров процесса

Этот пример иллюстрирует, как результаты повторяющихся оценок риска для качества могут быть использованы для обоснования классификации изменений параметров процесса и предлагаемого будущего управления изменениями. Соответствующие параметры разработки области проектных параметров для ионообменной колонки показаны на гистограмме ранжирования рисков. Показанный на гистограмме рейтинг параметров приведен для примера и включает не все влияющие факторы. Этот пример применим не ко всем продуктам, при производстве которых используется ионообменная хроматография.

Первичные данные.

Оценка риска с использованием предварительных знаний и исследований при разработке может быть применена для оценки потенциального влияния на качество продукции при изменении диапазонов параметров процесса.

На гистограмме показаны области потенциального воздействия на качество будущих изменений параметров, основанные на знании и понимании процесса на момент представления информации. Исследования разработки процесса и исследования взаимосвязи были проведены для установления границ области проектных параметров для каждого из параметров высокого риска (параметры А – F), влияющих на критические показатели качества фармацевтической субстанции. Параметры G, H и I также критически рассмотрены при разработке и доказано, что в изученных условиях они не повлияют на критические показатели качества. Изменения в диапазонах этих параметров еще могут иметь остаточный риск (на основе предшествующих знаний, с учетом неопределенности, в том числе потенциальной чувствительности шкалы). Для параметров J и T на основе документированных предварительных знаний определены более низкие уровни риска, и, следовательно, влияние этих показателей на качество не ожидается. Ранжирование параметров по результатам оценки риска для качества (см. рисунок А.4) может быть использовано при представлении регуляторному органу информации об используемых подходах к управлению жизненным циклом для обеспечения постоянного улучшения на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Опции управления жизненным циклом.

Риск должен периодически пересматриваться на протяжении всего жизненного цикла, по мере возрастания понимания процесса. Рекомендации по управлению изменениями в процессе жизненного цикла приведены в фармацевтической системе качества [5].

Работа в пределах области проектных параметров не считается изменением. Перемещение за границы области проектных параметров считается изменением и, следовательно, любое расширение диапазонов для параметров высокого риска (параметры А–F) за пределы этой области, как правило, инициирует процесс утверждения пострегистрационных изменений.

Заявитель может включить в первоначальном представлении предложение о том, как будет осуществляться управление будущими конкретными изменениями параметров G, H, и I в течение всего жизненного цикла продукта. Изменения, связанные с расширением диапазонов для параметров более низкого риска (J–T) рассматриваются в первую очередь в фармацевтической системе качества и не требуют предварительного официального одобрения, хотя в зависимости от текущих требований к регистрации может понадобиться уведомление о таких изменениях. Если после подачи заявления установлено, что происходит изменение в ранжировании рисков, например, при расширении диапазонов для параметра появляется более высокий риск, чем определено ранее, то такое изменение должно быть соответствующим образом урегулировано.

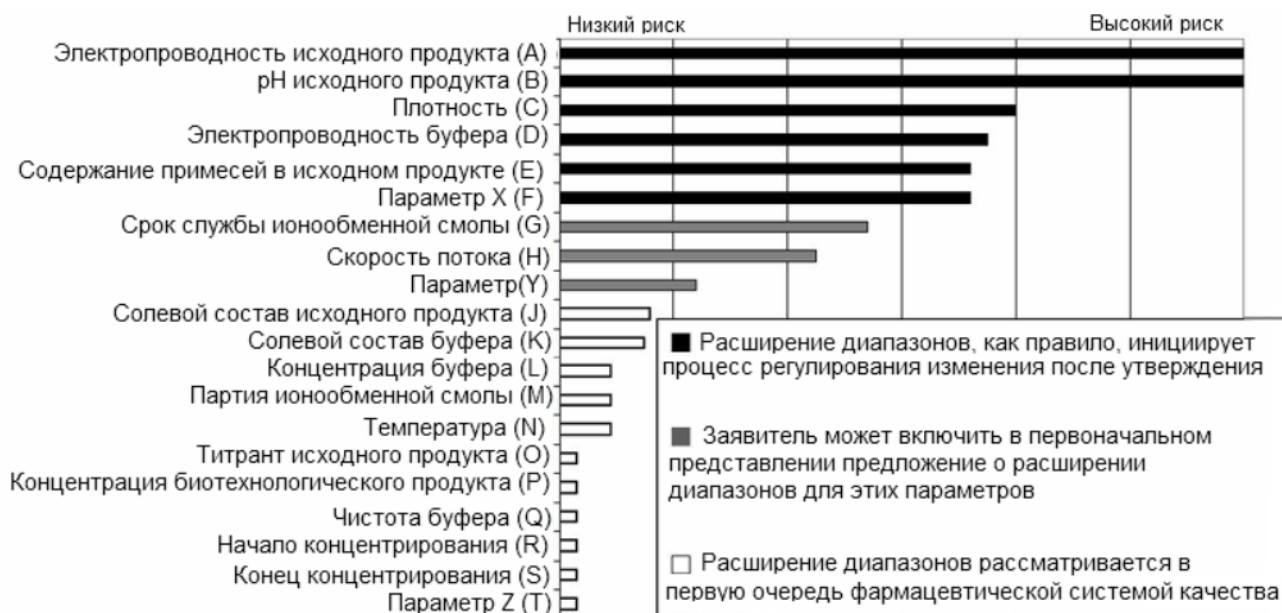


Рисунок А.4 – Ранжирование рисков параметров в процессе ионообменной хроматографии

А.3 Представление области проектных параметров для типового процесса в производстве биотехнологической фармацевтической субстанции

В этом примере приведена область проектных параметров для операции очистки биотехнологической фармацевтической субстанции (моноклональных антител в проточной ионообменной колонке), определенной из общей области приемлемых рабочих диапазонов для множества критических показателей качества фармацевтической субстанции. Схематически показано определение потенциальной области проектных параметров для проведения операции очистки, основанное на приемлемых рабочих диапазонах для трех критических показателей качества и использовании предварительных знаний (опыт производства) при разработке области проектных параметров для этих показателей. Представленные здесь диапазоны указывают на области успешной работы. Проведение операции очистки за пределами этих диапазонов не обязательно означает, что будет получено вещество неприемлемого качества, а только то, что эти условия эксплуатации не были изучены и следовательно их влияние на качество фармацевтической субстанции неизвестно.

Диапазоны по вирусной чистоте и содержанию белков клетки-хозяина были получены из многофакторного эксперимента [3]. Приемлемый рабочий диапазон для дезоксирибонуклейновой кислоты (далее – ДНК) разработан на основе предварительного знания (опыт производства), который в свою очередь был получен на основе результатов исследований родственных соединений.

Приемлемый рабочий диапазон для белков клетки-хозяина находится в пределах диапазонов, установленных для вирусной чистоты и ДНК. Из диаграммы (см. рисунок А.5) видно, как область проектных параметров для содержания белков клетки-хозяина ограничивает область проектных параметров по сравнению с областями по вирусной чистоте и ДНК. Рассмотрение дополнительных входных переменных: параметров процесса очистки или критических показателей качества может привести к большим ограничениям этой области.

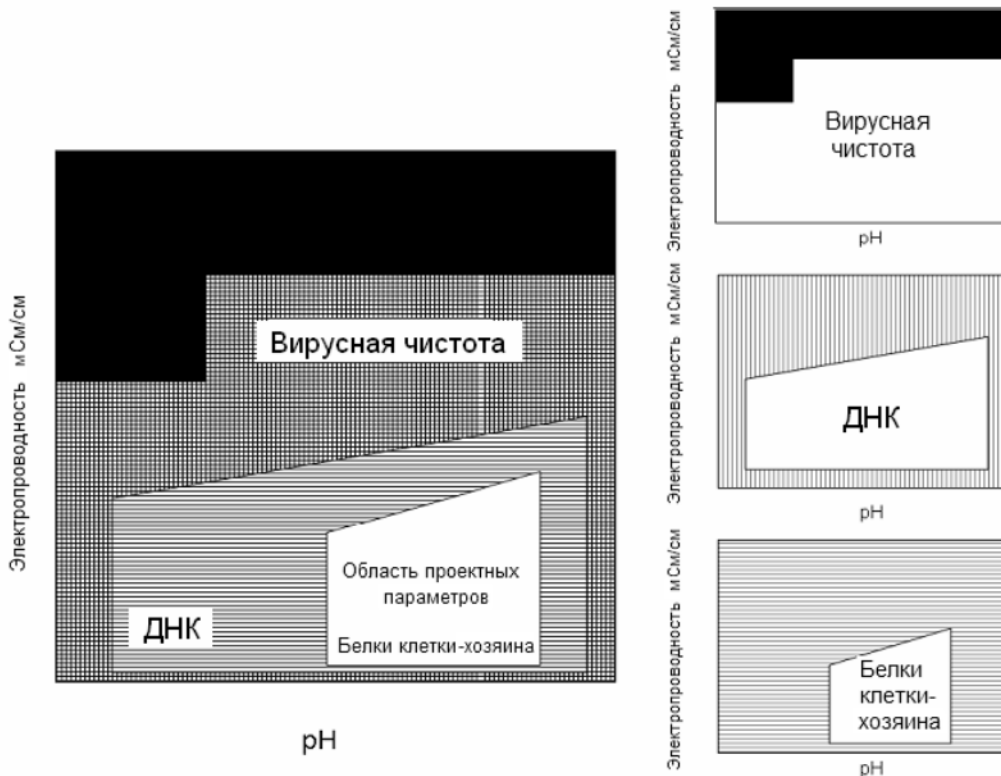
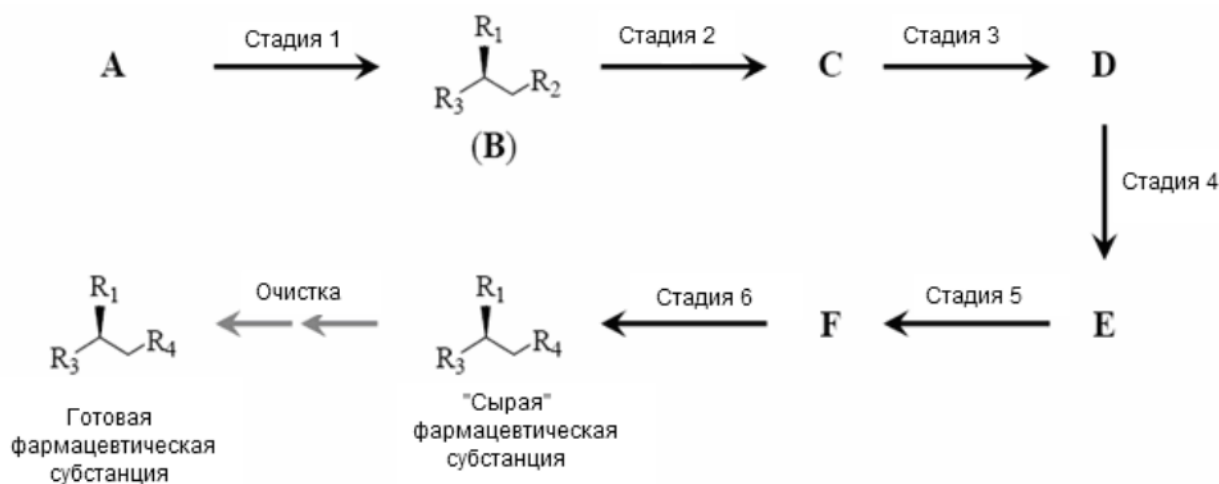


Рисунок А.5 – Область проектных параметров типового процесса в производстве биотехнологической фармацевтической субстанции

Область проектных параметров применима только в определенных условиях, включая:
 – надлежащим образом определенные показатели качества для входных материалов;

– соответственно выбранные критические показатели качества фармацевтической субстанции и параметры процесса.

А.4 Выбор соответствующего исходного материала



На этом примере продемонстрирована важность учета при выборе соответствующего исходного материала всех общих принципов, приведенных в 6.1.1, а не применения каждого общего принципа в отдельности. Пример является вымышленным, основан на линейном синтезе относительно простой молекулы, и не предназначен для передачи каких-либо конкретных значений в зависимости от числа стадий.

При синтезе фармацевтической субстанции на стадии 1 из коммерчески доступного ахирального предшественника А и стерео-селективного реагента образуется соединение В ожидаемой стереохимической конфигурации. На стадии 1 также образуется небольшое количество нежелательного энантиомера соединения В. После образования эти стереохимические конфигурации сохраняются на протяжении последующих стадий синтеза, в результате чего в фармацевтической субстанции содержится небольшое количество примеси указанного нежелательного энантиомера. В соответствии с принципом, что стадии производства, которые влияют на профиль примесей фармацевтической субстанции, обычно должны быть включены в описание производственного процесса, приводимое в разделе 3.2.S.2.2, можно сделать вывод, что стадия 1 должна быть описана в разделе 3.2.S.2.2 и что продукт А следует рассматривать в качестве исходного материала. Тем не менее, для этого производственного процесса также известно, что все значительные примеси в фармацевтической субстанции (кроме нежелательного энантиомера) образуются на стадиях 4, 5 и 6. Стадии 2 и 3 не имеют никакого влияния на профиль примесей фармацевтической субстанции, а стадия 1 – только в отношении примеси нежелательного энантиомера. Также известно, что сформированный на стадии 1 стереоцентр является стабильным в производственных условиях на всех последующих стадиях (например, рацемизация не происходит или с большой вероятностью не произойдет), и что существует подходящая аналитическая методика для определения содержания нежелательного энантиомера в соединении D. Таким образом, целесообразность выбора соединения D в качестве исходного материала подтверждена на основании рассмотрения большинства общих принципов, приведенных в разделе 6.1.1, а не только того принципа, что первые стадии в процессе производства, как правило, оказывают меньшее воздействие на качество фармацевтической субстанции, чем последующие стадии. В данном примере на стадии 1 происходит воздействие только на количество образовавшегося нежелательного энантиомера в фармацевтической субстанции, и этим можно управлять путем установления соответствующего предела для содержания этой примеси в соединении D. Для обоснования такого предложения регуляторному органу будет предоставлена информация о стадиях 1-3.

Аналогичный аргумент может быть применен для случая, если бы стереоцентр фармацевтической субстанции был сформирован только за счет коммерчески доступного предшественника А, а не в результате синтеза на стадии 1.

А.5 Резюме по выбору стратегии контроля для критических показателей качества

На этом примере показано, как часть стратегии контроля фармацевтической субстанции может быть обобщена в табличной форме. Таблицы показывают, как заявитель может сообщить информацию по нескольким элементам стратегии контроля фармацевтической субстанции и направлять разделы регистрационного досье, где подробно описаны или обоснованы элементы стратегии контроля. Эти сводные таблицы предназначены не для изложения обоснований предлагаемой стратегии контроля, а для указания ее местонахождения в регистрационном досье.

Ниже показаны два способа представления этой информации. В таблице А.5.2 более подробно показано, что существует целый ряд возможностей для изложения информации. Количество деталей, включаемых в сводную таблицу стратегии контроля, зависит от заявителя и не связано с типом фармацевтической субстанции.

Критические показатели качества и элементы управления в таблицах являются примерами и не обеспечивают полноту представления всех элементов контроля фармацевтической субстанции. Таблицы не должны использоваться в качестве шаблонов. Размещение информации по общей стратегии контроля фармацевтической субстанции приводят в разделе, включающем обоснование спецификации фармацевтической субстанции (3.2.S.4.5).

Таблица А.5.1 – Пример резюме стратегии контроля – биотехнологическая фармацевтическая субстанция

Критические показатели качества фармацевтической субстанции	Стратегия контроля для критических показателей качества фармацевтической субстанции	Обозначение раздела в CTD для представления детальной информации
Контаминанты из источников биологического материала (вирусная безопасность)	Резюме информации по вирусной безопасности источников биологического материала	3.2.S.2.3
	Подробная информация, включая материалы биологического происхождения, испытания на соответствующих стадиях производства и результаты исследования вирусной чистоты	3.2.A.2
Остаточные белки клетки-хозяина	Область проектных параметров для отдельной производственной операции (см., например А.3)	3.2.S.2.2
	Допустимые диапазоны для последовательного удаления, подтвержденные валидацией	3.2.S.2.5
	Аналитические методики и их валидация	3.2.S.4.2 и 3.2.S.4.3
Конкретная гликоформа	Контроль производственного процесса, включая резюме о контроле критических стадий (например, условия культивирования клеток, последующая очистка, поддержание условий и т.д.)	3.2.S.2.2
	Обоснование для выбора конкретных критических показателей качества (ссылки на результаты доклинических/клинических исследований, при необходимости)	3.2.S.3.1
	Контроль критических стадий, программа испытаний, спецификации	3.2.S.2.4 и (или) 3.2.S.4.1
	Обоснование спецификации	3.2.S.4.5
	Стабильность	3.2.S.7

Таблица А.5.2 – Пример резюме стратегии контроля – химическая фармацевтическая субстанция

Критические показатели качества фармацевтической субстанции (3.2.S.2.6)/ Пределы для фармацевтической субстанции	Тип контроля			
	Контроль процесса (включая испытания в процессе и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (сырье/исходные материалы/промежуточные продукты)	Контроль, обусловленный технологией производства	Испытания критических показателей качества фармацевтической субстанции/ Включение в спецификацию фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
Органические примеси Примесь X – не более 0,15%	Установление диапазонов параметров для операции кипячения с обратным холодильником по содержанию воды в промежуточном продукте E и времени кипячения на стадии 5, обеспечивающие уровень образования примеси вследствие гидролиза промежуточного продукта F $\leq 0.30\%$ (3.2.S.2.2)			Да/да
Примесь Y – не более 0,20%	Параметры процесса на стадии 4 (3.2.S.2.2) Давление (P) (H ₂) ≥ 2 бар Температура (T) < 50 °C Испытание в процессе на стадии 4 (3.2.S.2.4) Примесь Y – $\leq 0.50\%$			Да/да
Любая неуставленная примесь – не более 0,10%		Спецификация исходного материала D (3.2.S.2.3)		Да/да
Суммарное содержание примесей – не более 0,50%				Да/да
Энантимеры S-энантиомер – не более 0,50%		Спецификация исходного материала D (3.2.S.2.3): S-энантиомер – $\leq 0.50\%$	Отсутствие рацемизации стереоцентра (3.2.S.2.6)	Нет/нет
Остаточные растворители Этанол – не более 5000 ppm	Испытание в процессе во время сушки после конечной стадии очистки (3.2.S.2.4) $\leq 0.40\%$		Результаты испытаний в процессе коррелируют с результатами испытаний фармацевтической субстанции (3.2.S.2.6)	Нет/да

Окончание таблицы А.5.2

Критические показатели качества фармацевтической субстанции (3.2.S.2.6)/ Пределы для фармацевтической субстанции	Тип контроля			
	Контроль процесса (включая испытания в процессе и параметры процесса)	Контроль показателей материалов (сырье/исходные материалы/промежуточные продукты)	Контроль, встроенный в дизайн производственного процесса	Испытания критических показателей качества фармацевтической субстанции/Включение в спецификацию фармацевтической субстанции (3.2.S.4.1)
Толуол – не более 890 ppm	Испытание на стадии 4 процесса (3.2.S.2.4) ≤2000 ppm (газовая хроматография)		Стадии процесса после стадии 4 обеспечивают очистку от толуола до уровня, значительно ниже указанного в ICH Q3C [7] (менее 10%) (3.2.S.2.6)	Нет/нет ¹⁾
<p>¹⁾ Этот подход может быть приемлемым в качестве части стратегии контроля, когда это оправдано представлением соответствующих данных процесса, подтверждающих пригодность его дизайна и управления процессом. Производственный процесс должен периодически оцениваться в соответствии с системой качества, чтобы гарантировать удаление растворителя.</p>				

Примечания к таблице А.5.2.

Таблица составлена по схеме синтеза, представленной в А.1. Контроль примеси энантиомера на основе дерева решений 5 [14] для управления качеством хиральной структуры, синтезируемой из соответствующих исходных материалов или промежуточных продуктов и с применением соответствующих пределов для них, является оправданным по результатам исследований в процессе разработки. Представленные в 3.2.S.2.6 данные для обоснования приемлемости данного подхода должны продемонстрировать стабильность структуры в соответствии с предлагаемыми условиями производства.

В таблице приведена только часть стратегии контроля, которая включает не все критические показатели качества фармацевтической субстанции. Пример стратегии контроля обеспечивает управление некоторыми критическими показателями на этапах процесса до получения фармацевтической субстанции. Элементы предлагаемой стратегии контроля будут обосновываться заявителем и подлежат нормативной оценке и утверждению.

Библиография

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline.
Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11, May 2012
(Разработка и производство фармацевтических субстанций (химических субстанций и биотехнологических/ биологических субстанций))
- [2] ICH Harmonised Tripartite Guideline.
The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality-M4Q(R1)
Quality overall summary of module 2. Module 3: Quality
(Общий технический документ для регистрации лекарственных средств для человека, модуль 3 Качество)
- [3] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Pharmaceutical development Q8(R2), August 2009
(Фармацевтическая разработка)
- [4] ICH Harmonised Tripartite Guideline.
Quality Risk Management Q9, November 2005
(Управление риском для качества)
- [5] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Pharmaceutical Quality System Q10(R2), June 2008
(Фармацевтическая система качества)
- [6] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Impurities in new drug substances Q3A(R2) October 2006
(Примеси в новых фармацевтических субстанциях)
- [7] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R5), February 2011
(Примеси: указания по остаточным растворителям)
- [8] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B, March 1999
(Спецификации: процедуры испытаний и критерии приемлемости для биотехнологических/биологических продуктов)
- [9] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process
Q5E November 2004
(Сопоставимость биотехнологических/биологических продуктов с учетом изменений в их производственном процессе)
- [10] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1)
September 1999
(Оценка вирусной безопасности биотехнологических продуктов из клеточных линий, полученных от человека или животного)
- [11] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products Q5B November 1995
- [12] ICH Harmonised Tripartite Guideline

Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products Q5D, July 1997

(Получение и характеристика клеточных субстратов, используемых для производства биотехнологических / биологических продуктов)

- [13] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7, November 2000
(Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов)
- [14] ICH Harmonised Tripartite Guideline
Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A. October 1999
(Спецификации: Процедуры испытаний и критерии приемлемости для новых фармацевтических субстанций и новых лекарственных средств)

Директор
государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н.

Гапанович В.Н.

Заведующий отделом исследований и разработок
государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Потапова И.Н.

Старший научный сотрудник
отдела исследований и разработок государственного
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Гирстун С.И.