РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЕАЭС НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЛАЗАМИ СПЕЦИАЛИСТА ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА

УДК 615.11

БАК.14.04.00

Александров А.В., "Виалек", aalex@vialek.ru

Весной 2019 года вступило в силу распоряжение Коллегии Европейской экономической комиссии (ЕЭК) о введении в действие общего порядка формирования, ведения и использования единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Это сняло последний административный барьер на пути полноценного запуска единого рынка лекарственных средств государств – членов ЕАЭС. Переход к новым правилам регистрации лекарств будет происходить в несколько этапов. До 31 декабря 2020 года фармацевтические компании вправе выбирать, по каким правилам регистрировать свои препараты – национальным или союзным. С 1 января 2021 года все лекарства будут регистрироваться только по единым правилам Союза.

В данном обзоре раскрыты детали подготовки модуля 3 регистрационного досье с позиции специалиста отдела контроля качества.

В августе 2020 года Коллегия Евразийской экономической комиссии утвердила первую часть Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС), которая призвана обеспечить единый подход к оценке качества лекарств для пяти союзных государств: России, Беларуси, Армении, Казахстана и Кыргызстана, и гармонизировать стандарты государств ЕАЭС в области подготовки фармацевтических кадров.

Общий рынок лекарственных средств обеспечивает:

- единую правовую модель;
- унифицированные информационные системы;
- гармонизацию и унификацию требований к качеству, безопасности и эффективности лекарственных средств, правил обращения лекарственных средств на рынках ЕАЭС, механизмов реализации контрольно-надзорных функций регуляторного органа, терминологии.

Работа единого рынка лекарственных средств предполагает, что все лекарственные препараты, которые были зарегистрированы по национальной процедуре по состоянию на 1 января 2016 года, сохраняют свое обращение до 31 декабря 2025 года. Для того чтобы лекарственный препарат остался на рынке после этой даты, все держатели национальных регистрационных удостоверений должны пройти процедуру приведения своих регистрационных досье к новому единому формату.

После 1 января 2021 года заявитель сможет осуществлять регистрацию новых для него лекарственных препаратов только по единым процедурам. При этом предполагается осуществление двух процедур на выбор заявителя:

- децентрализованная процедура, при которой проведение экспертных работ осуществляется одновременно (параллельно) в референтном государстве и государствах признания. Лекарственный препарат выпускается на рынок одномоментно во всех проводивших регистрацию государствах;
- процедура регистрации по типу взаимного признания, при которой экспертизу досье вначале выполняет референтное государство, а государства признания последовательно, в установленной заявителем очередности подключаются к одобрению регистрации после того, как работу завершит предыдущее государство. Выход лекарственного препарата на рынок осуществляется последовательно во всех проводивших регистрацию государствах.

В рамках всех вышеуказанных процедур (децентрализованная, взаимного признания и переходная, т.е. приведение досье в соответствие с новыми нормами) вводятся понятия референтного государства и государства признания. Заявитель выбирает одну страну в качестве референтной и подает на экспертизу подготовленное регистрационное досье. Экспертная организация референтного государства оценивает доказательную базу, представленную в модулях регистрационного досье, при необходимости проводит фармацевтическую экспертизу образцов лекарственного препарата и инспекцию на соответствие нормам надлежащей клинической практики (GCP), надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Результаты экспертизы отражаются в Экспертных отчетах, на основании кото-

Табл.1. Процедура регистрации лекарственного средства в странах ЕАЭС

Участники оценки	Референтное государство	Государство признания
Уполномоченный орган	Оценка полноты и комплектности ОТД (валидация досье)	Запрос доступа к модулям 1-2 ОТД, экспертному отчету по модулям 3–5 ОТД
Экспертная организация	Оценка документов (экспертиза) безопасности, эффективности, качества (экспертиза модулей 1–5 ОТД), подготовка экспертных отчетов	Оценка документов модулей 1–2 ОТД, экспертных отчетов референтного государства
Лаборатория экспертной организации	Фармацевтическая экспертиза лекарственного препарата	–
Инспекторат	Инспектирование производства на соответствие GCP, GMP, GVP	–

рых принимается решение о регистрации лекарственного препарата в референтном государстве. Уполномоченные органы государств признания в целом ориентируются на экспертизу референтного государства, но в то же время получают общее представление о лекарственном препарате из первого и второго модулей регистрационного досье (табл.1).

Правила регистрации лекарственных препаратов в ЕАЭС изложены в Решении Совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 и двух изменениях: №55 от 14.06.2018 и №9 от 30.01.2020.

Согласно этим нормативно-правовым актам, вводится понятие общего технического документа (ОТД), или регистрационного досье в формате ОТД. Это единый формат подачи материалов на регистрацию лекарственных средств не только на территории ЕАЭС, но и во многих странах – ЕС, США, Японии, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Украине, Молдове и др.

СТРУКТУРА ОТД

Общий технический документ состоит из 5 модулей (рис.1). Его основание (фундамент) составляют третий, четвертый и пятый модули, в которых представлена доказательная база ключевых характеристик лекарственного препарата – его безопасности,

эффективности и качества. В третьем модуле содержатся данные о том, что продукт полностью соответствует требованиям фармакопеи, четвертый модуль включает доклинические данные и таким образом подтверждает безопасность лекарственного препарата, а пятый модуль посвящен результатам клинических исследований.

Второй модуль содержит семь подразделов и носит название "Резюме общего технического документа (ОТД)". Цель этого модуля – создание общего представления

Рис.1. Структура регистрационного досье в формате ОТД

о лекарственном препарате без углубления в детали. Второй модуль включает обзоры и резюме. Обзоры составляются на основании критического анализа литературных данных в отношении действующего вещества и лекарственного препарата, резюме – на основе собственных результатов исследования и полученных экспериментальных данных, включенных в состав модулей 3–5. Следует учесть, что по доклиническим и клиническим исследованиям подготавливаются как обзоры, так и резюме, по качеству – только резюме. Эта особенность объясняется следующим. Лекарственный препарат может быть оригинальным (1) и его копией, называемой также дженериком (или генерическим препаратом) (2), или препаратом с хорошо изученным медицинским применением (3). Данные по доклиническим и клиническим исследованиям оригинального препарата доступны в литературе, поэтому при регистрации его копии (дженерика) нет необходимости в проведении дополнительных доклинических и клинических исследований. А значит, нет данных для подготовки модулей 4 и 5, их заменяют обзоры. С их помощью может быть обоснован объем необходимых исследований. Аналогичная ситуация с препаратами с хорошо изученным медицинским применением.

Однако для всех без исключения лекарственных препаратов необходимо собрать полную доказательную базу в отношении качества и подтвердить фармакопейное соответствие лекарственной формы и используемых действующих и вспомогательных веществ.

Для чего нужен модуль 2 ОТД? Это ознакомительный модуль для экспертов всех вовлеченных в экспертизу уполномоченных органов в отношении препарата. Также он служит навигатором по доказательной базе на лекарственный препарат; используется лицами, принимающими решение о выпуске серии препарата на рынок (так называемыми уполномоченными лицами), и содержит актуальные сведения для специалистов по фармаконадзору по соотношению "польза-риск".

Любая рекламная или какая-либо другая информация о лекарственном препарате, публикуемая в статьях и обзорах, не должна противоречить информации, содержащейся во втором модуле.

Еще одно назначение второго модуля – это наиболее часто открываемая часть регистрационного досье. С помощью второго модуля общественность получает доступ к информации, характеризующей соотношение "польза-риск" и фармакопейное соответствие лекарственного препарата. Для отдельных социально значимых лекарственных препаратов, например вакцин и ряда новых оригинальных лекарственных препаратов для лечения опасных заболеваний, модуль 2 публикуется в открытых базах уполномоченных органов.

Первый общеадминистративный модуль предназначен для подтверждения соблюдения всех необходимых лицензионных и нормативных условий. Лучше объяснить это на примере. Для получения кредита в банке требуется собрать пакет документов. Человек, который принимает документы, не принимает решение, его задача – проверить соответствие клиента условиям банка для одобрения кредита. Первый модуль содержит всю документацию, которая подтверждает соблюдение формальных условий для начала экспертизы по существу.

Дополнительно первый модуль ОТД содержит информацию, необходимую для обращения лекарственного препарата на конкретном рынке, – оригинал-макеты печатных материалов, формирующих потребительскую упаковку, инструкции по медицинскому применению (ИМП) и общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП). Этим правила ЕАЭС значительно отличаются от ситуации, принятой в России: вводится отдельная документация для врача (ОХЛП) и для пациента (ИМП), которые имеют разную структуру и пишутся разным языком. До настоящего момента часто складывалась ситуация, когда пациенты не понимали, что написано в инструкции, а врачи лечили по информации, предназначенной для пациента. Международная практика предполагает наличие отдельного документа для пациента, который написан бытовым языком, и документа для врача или фармацевта, содержащего специализированную информацию. Оба документа, ОХЛП и ИМП, утверждаются в рамках регистрации.

Первый модуль также содержит данные по международному статусу препарата, включающие перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или она была приостановлена.

Раздел 1.5 включает нормативный документ по качеству, согласно которому должен осуществляться контроль качества серий лекарственного препарата, находящихся на рынке. Следует иметь в виду, что спецификация, содержащаяся в пункте 1.5.7, должна действовать на протяжении всего периода срока годности. Она может совпадать, но может и отличаться от спецификации на готовый продукт на момент выпуска препарата, приводимой в разделе 3.2.P.5. Бывает так, что нормативная документация, размещаемая в разделе 1.5.7, содержит не все показатели или другие критерии приемлемости. Например, продукт может содержать примеси, связанные с разложением активной субстанции или вспомогательных веществ при хранении, которых нет на момент выпуска. У спецификации на момент выпуска, приведенной в разделе 3.2.P.5, более строгие критерии приемлемости, нежели у спецификации на период обра-

Самое современное решение
в изотопной масс-спектрометрии

isoprime precisION

гибкий и мощный масс-спектрометр
для определения стабильных изотопов

любые комплектации

для самых взыскательных запросов клиентов

www.textronica.com; + 7 495 995 8890; moscow@textronica.com

- Лучшая в мире воспроизводимость результатов изотопного анализа водорода — 0,2‰, идеально для контроля алкогольной продукции и других объектов.
- Анализ образцов с природным и обогащенным распределением изотопов.
- Высокая эффективность ионизации, обеспечивающая чувствительность 650 молекул/ион CO₂, рекордную для приборов в режиме двойной системы напуска.
- Разрешение по массам выше 130 m/Dm по методике поверки СИ РФ.
- Исполнение анализатора из нержавеющей стали.
- Компактность, легкость в обслуживании и установке.
- Быстрая готовность прибора к работе после включения, а также при переходе от одного периферийного устройства к другому.
- Автоматическое управление процессами, надежная система контроля и регистрации данных.
- Удобный интерфейс статистической обработки результатов серий анализов с интерактивным использованием внешних стандартных образцов.
- Технология "purge&trap" в элементном анализаторе как системе ввода пробы для непревзойденных характеристик изотопного анализа.
- Дружественный и интуитивно понятный пользователям любого уровня подготовки интерфейс программного обеспечения.

Экология

• Океанография

• Загрязнение окружающей среды
• Изменение климата

• Геохимия
• Гидрология

Экспертиза

• Археология

• Допинг
• Криминалистика

Химия

• Биотехнологии

• Медицина
• Фармацевтика

С/х контроль

• Растениеводство

• Почвоведение
• Продукты

Энергетика

• Контроль качества нефти и газа

Рис.2. Основные разделы модуля 3 ОТД

щения, включенной в нормативные документы в разделе 1.5.7.

Пункт 1.6 включает документы, подтверждающие соответствие производственной площадки нормам GMP.

Новый для нас раздел 1.7 содержит информацию о специалистах, подготовивших резюме по качеству и обзоры и резюме по доклиническим и клиническим исследованиям. Подготовка модулей 3, 4 и 5 ОТД осуществляется разработчиком или владельцем досье лекарственного препарата, но перед подачей досье на регистрацию приглашаются три специалиста, которые на основании этих модулей создадут резюме. Информация об этих специалистах включает сведения об их образовании, специализации и профессиональном опыте. Это своеобразный элемент, схожий с рецензированием научных статей и монографий.

Раздел 1.9 "Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды" также появился в регистрационном досье впервые и пришел из Европейского Союза. При регистрации препарата следует задумываться не только о том, что лекарственный препарат может нанести потенциальный вред пациенту, но и о том, как этот препарат может повлиять на окружающую среду. Например, если серия препарата будет забракована, каким способом следует его уничтожить, чтобы минимизировать воздействие на природу, какие допустимы пределы при попадании остатков препарата в почву, водоемы и т.п. Также в этом разделе заявляется, содержит ли препарат ГМО.

Раздел 1.10 освещает организацию мониторинга безопасности лекарственных препаратов (фармаконадзор)

держателем регистрационного удостоверения.

МОДУЛЬ 3 "КАЧЕСТВО"

Для специалистов Отдела контроля качества наиболее важен модуль 3 ОТД, содержащий всю необходимую информацию для организации контроля качества на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

Он включает три раздела, причем основной Раздел 3.2 состоит из четырех частей: модуль на активную субстанцию 3.2.S (от слова substance), модуль на лекарственный препарат 3.2.P (от слова product), модуль 3.2.A (от слова annexes), который дополняет 3.2.S или 3.2.P, и модуль 3.2.R (от слова

regional), где содержится информация, характеризующая региональные особенности регулирования. Таким образом, модуль 3 имеет следующий вид.

3.1. Содержание модуля 3.

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция (АФС).

3.2.P. Лекарственный препарат.

3.2.A. Дополнения, включающие информацию о биологических или биотехнологических веществах, веществах животного или человеческого происхождения и новых вспомогательных веществах.

3.2.R. Региональная информация.

3.3. Копии литературных источников.

В целом модуль 3 регистрационного досье подчиняется следующей логике (рис.2). Раздел 3.2.S описывает характеристики и требования к активной субстанции, раздел 3.2.P.4 – требования к вспомогательным веществам, раздел 3.2.P.3 полностью раскрывает технологический процесс, в разделе 3.2.P.1 говорится о том, что мы хотим на выходе получить, приводятся состав и описание лекарственной формы, 3.2.P.5 – подтверждение качества готового лекарственного препарата, 3.2.P.6 – характеристика стандартных образцов, 3.2.P.8 – данные, подтверждающие стабильность лекарственного препарата. А раздел 3.2.P.2 содержит ответ на вопрос, почему препарат именно такой.

В том случае, если препарат содержит несколько активных субстанций, то документ будет содержать несколько Модулей 3.2.S на каждую из них.

Иногда лекарственный препарат выпускается в нескольких дозировках, в этом случае можно говорить о разных продуктах в рамках одного лекарствен-

ного препарата. При подготовке модуля 3.2.P может быть создан один модуль на несколько дозировок или несколько отдельных модулей для каждой дозировки. Оптимальный формат зависит от множества нюансов, в том числе от состава, лекарственной формы, способа изготовления, пути введения, стерильности и т.п.

Для биологических или биотехнологических препаратов информации, содержащейся в модулях 3.2.S и 3.2.P, часто недостаточно, поэтому необходимо привести дополнительные данные в модуле 3.2.A. В этот раздел также включают дополнительную информацию на новые вспомогательные вещества (раздел 3.2.A.3), т.е. вещества, которые для данной лекарственной формы и пути введения ранее никогда в регионе регистрации не использовались. Например, обычно твердый жир входит в состав суппозитория, а в регистрируемом препарате он входит в состав таблеток для перорального введения, чего ранее не встречалось в уже зарегистрированных препаратах. Поэтому, несмотря на то, что такое вещество известно на рынке, при регистрации вышеуказанных таблеток оно будет восприниматься как новое вспомогательное вещество.

Модуль 3.2 построен таким образом, что каждый предыдущий пункт нужен для того, чтобы дать обоснования для последующего, или каждый последующий пункт использует информацию из предыдущего. Например, если в спецификации заявлено, что в растворе допускается выпадение осадка, то следует обратиться к разделу "3.2.P.2. Фармацевтическая разработка", где будет разъяснено, что это за осадок, какова его природа, почему он выпадает и как нормируется или почему не нормируется.

Рассмотрим каждый из разделов модуля 3.2 более подробно

Модуль 3.2.S

Модуль 3.2.S "Активная фармацевтическая субстанция" включает следующие разделы.

3.2.S.1. Общая информация относительно сырья и материалов.

3.2.S.2. Процесс производства АФС.

Рис.3. Схема фармацевтического производства

3.2.S.3. Описание характеристик АФС.

3.2.S.4. Контроль качества АФС.

3.2.S.5. Стандартные образцы и материалы.

3.2.S.6. Система упаковки (укупорки).

3.2.S.7. Стабильность.

Раздел 3.2.S.1 дает ответ на вопрос, какая у нас субстанция: оригинальная или известная, описанная в фармакопеех или нет. В этом разделе указываются все ее известные названия, приводятся формула, молекулярная масса и основные физико-химические свойства.

Далее следует информация о производстве активной субстанции (раздел 3.2.S.2): кто является производителем данной субстанции, по какому адресу размещены его производственные мощности (важно для оценки соответствия GMP), какие исходные вещества используются для производства субстанции и каков технологический процесс.

Рассмотрим общую схему организации фармацевтического производства (рис.3). Исходные материалы подвергаются цепочке преобразований и превращаются в активную фармацевтическую субстанцию (АФС), которая затем используется вместе со вспомогательными веществами для получения готовой лекарственной формы. Во многих случаях в процесс превращения исходных веществ в готовую лекарственную продукцию вовлечены разные производители: одна компания производит АФС, другая – готовый лекарственный препарат. Правила регистрации ЕАЭС не предполагают процедуру государственной регистрации субстанций, а качество АФС оценивается при экспертизе готового лекарствен-

ного препарата. При этом если одна и та же субстанция используется в производстве разных препаратов у разных производителей, она будет проходить отдельную экспертизу для каждого из них. Таким образом, при регистрации лекарственного препарата производитель АФС должен передать производителю лекарственного препарата необходимую информацию и необходимый комплект документов на АФС. Но здесь возникает опасность, что производитель лекарственного препарата может скопировать технологию производителя субстанции. Как защитить его интересы?

Для этой цели предусмотрена подача информации от производителя АФС в двух формах: для производителя готовой формы (открытая часть) и для уполномоченного органа (закрытая часть). В открытой части некоторая информация может быть не представлена или представлена в "зашифрованном" виде, например: вещество А добавляют к веществу Б, получая вещество В. К веществу В добавляют вещество Г и получают АФС. Расшифровку веществ А, Б, В и Г и полную информацию о последовательности и параметрах технологического процесса производитель АФС может сообщать только уполномоченному органу по запросу.

Раздел 3.2.S.3 содержит описание характеристик АФС и доказательство ее структуры. Особое внимание следует обратить на возможный полиморфизм и наличие изомеров, поскольку их свойства могут быть различны, а также на возможные примеси.

Модуль 3.2.S.4 "Контроль качества АФС" включает документы, которые используют для входного контроля субстанции. Спецификация на АФС содержит показатели качества, критерии приемлемости и ссылку на метод определения. При ссылке на принятую фармакопею описание методики не приводится, достаточно указать номер фармакопейной монографии. В этом случае также нет необходимости в обосновании методики, за исключением тех случаев, когда в спецификацию добавлены или исключены из нее какие-то показатели и (или) методики испытаний. В остальных случаях обязательно приводятся как сама методика, так и ее обоснование и валидация. Важный момент нового ОТД, который вызывает наибольшее сопротивление со стороны российских производителей, – единая спецификация на АФС от разных поставщиков.

Входной контроль должен проводиться в полном соответствии с материалами регистрационного досье, по указанным показателям и в соответствии с заявленными методиками. Какие-либо отступления от методики категорически недопустимы. Пример критического нарушения при входном контроле АФС – сокращение размера навески в целях экономии

реактивов. Например, если в методике сказано, что 2 г субстанции растворяют в 100 мл воды, недопустимо растворение 1 г в 50 мл.

До начала проведения испытаний контроля качества следует провести трансфер методик, т.е. обеспечить передачу знаний от тех, кто разрабатывал методику, тем, кто эту методику будет использовать всю оставшуюся жизнь препарата. Трансфер обычно проводится путем сокращенной валидации методик. Отчет о валидации методик должен предоставляться производителем АФС и быть включен в ОТД. Отчеты о трансфере методик проверяются в рамках регуляторных инспекций на соответствие GMP.

Существует важный момент, который отличает ОТД ЕАЭС от западных аналогов. В России считается, что чем больше показателей контроля – тем лучше, на Западе – наоборот, тем хуже. Контроль качества – это опровержение гипотезы о несоответствии по определенным показателям, и если эта гипотеза не подтверждается, субстанция признается соответствующей. Поэтому при включении каких-либо новых критериев требуется обоснование их необходимости, например, ссылки на производственный процесс, его возможной вариативности и влиянии этой вариативности на характеристики конечной субстанции. Нужен ответ на вопрос: "Чего вы так боитесь?" В наших странах считается, что чем больше показателей, подтверждающих соответствие субстанции, тем более надежным является контроль. Поэтому у нас не нужно обосновывать включение новых показателей в спецификацию, но надо обосновывать исключение любой из характеристик.

При входном контроле необходимо контролировать не только образцы серии, но и документы по транспортировке, подтверждающие, что субстанция действительно пришла из заявленного источника (подтверждение легальности цепи поставок). Если АФС требует соблюдения температурного режима, то отдел контроля качества (ОКК) (или кто-то другой, кому ОКК делегирует эту функцию) должен подтвердить, что на всем протяжении транспортирования субстанция находилась в необходимых условиях. Это важно для определения объема контроля и обеспечения репрезентативности выборки.

Если методики содержат ссылки на стандартные образцы, то в разделе 3.2.S.5 досье дается их характеристика. При использовании фармакопейных стандартных образцов достаточно ссылки на фармакопею. В случае нефармакопейного стандартного образца на него необходимо привести информацию в объеме, соответствующем разделам 3.2.S.1, 3.2.S.3 и 3.2.S.4, т.е.

XVIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ

БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОТЕХНОЛОГИИ

Пленарное заседание "Фундаментальные исследования и биотехнология".

ГЕНОМНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Новое в создании молекулярных инструментов редактирования ДНК и в конструировании.

БИОТЕХНОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

- Биоматериалы в биотехнологии и медицине.
- Бактериофаги в биотехнологии, сельском хозяйстве и медицине.
- Болезни головного мозга: состояние и что нас ожидает.
- Лечение онкозаболеваний человека с помощью природных и рекомбинантных вирусов.
- Нанобиотехнологии в медицине.

БИОФАРМА

- Биотехнология для профилактики и терапии инфекционных болезней. Вакцины нового поколения, внедрение в практику здравоохранения.
- От клеточных технологий к персонализированной медицине.
- Сателлитный симпозиум "Биофармацевтика на Барском лугу 2020: научные и технологические тренды развития современных ферментных и антительных лекарственных препаратов".

БИОИНФОРМАТИКА И IT

- Задачи биоинформатики в геномных исследованиях и разработке генетических технологий для здравоохранения, сельского хозяйства и промышленности.

БИОЭКОНОМИКА

- Биокаталитические технологии.
- Биотехнологические процессы в переработке минерального сырья.
- Биотехнологические подходы в создании сельскохозяйственных культур в растениеводстве и животноводстве с улучшенными хозяйственно-ценными признаками.
- Генетические технологии в животноводстве: от развития фундаментальной науки до практического использования.
- Генетические ресурсы и биотехнологические процессы для пищевой промышленности.
- Подготовка высококвалифицированных кадров в области биотехнологии.
- Биологическая трансформация загрязнений в окружающей среде: закономерности и практические аспекты.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ ФОРУМА

в электронном виде доступен по ссылке:

<http://www.biomos.ru/conference/articles.htm>

ONLINE

ЗАОЧНЫЙ ФОРМАТ

МИНПРОМТОРГ
РОССИИ

RED
GROUP

+7 (495) 780-41-09
+7 (495) 722-20-74

info@biomos.ru
www.biomos.ru

общую информацию, характеристики веществ и процесс получения.

Упаковка АФС, характеризующаяся в разделе 3.2.S.6, должна обеспечивать сохранение свойств субстанции на протяжении заявленного периода в определенных окружающих условиях. Если АФС требует защиты от света – должна быть предусмотрена светозащитная упаковка, если боится влаги, то упаковка должна быть герметичной. В данном разделе дается информация и спецификация на используемые упаковочные материалы, и при проведении входного контроля необходимо подтверждение того, что субстанция пришла в упаковке, заявленной в материалах регистрационного досье. Например, в регистрационном досье указана упаковка, включающая два полиэтиленовых пакета, укладываемые в картонный барабан. Замена картонного барабана на пластиковый считается нарушением, и такую субстанцию ОКК принимать не должен. Более того, это может быть фальсификат.

Раздел 3.2.S.7 касается стабильности субстанции. Для лекарственных средств необходимо различать понятия срока хранения, срока годности и срока переконтроля. Срок хранения АФС – это период, на протяжении которого субстанция сохраняет свои свойства. Срок годности – период, по истечении которого ее использовать нельзя. Следует обратить внимание на то, что в определении нет указания на то, что субстанция потеряла свои свойства. Еще один момент. Многие считают, что в производстве готовых лекарственных форм можно использовать субстанцию с остаточным сроком годности не менее 80%, но это придуманная норма. В любой фармакопее указано, что субстанцию можно использовать на протяжении всего заявленного срока годности. Это означает, что даже если срок годности заканчивается завтра, то сегодня субстанцию можно использовать в производстве лекарственных препаратов. Срок годности – своего рода гарантийный срок. За рубежом широко применяется и такое понятие, как срок переконтроля, т.е. периода, по истечении кото-

рого надо обновить результаты контроля. При введении срока переконтроля продукт можно использовать до тех пор, пока он соответствует требованиям спецификации. И тут возникает парадокс. У многих субстанций срок хранения может достигать и 10, и 15 лет, но производителю АФС невыгодно заявлять большой срок годности, поскольку в этом случае потребителю было бы достаточно один раз закупить большую партию с огромной скидкой и расходовать ее на протяжении многих лет. Производитель субстанции заинтересован в стабильных заказах в объемах, с которыми он справляется. Поэтому заявляемый срок годности отражает компромисс между максимальным сроком годности, выгодным для производителя АФС, и минимальным сроком годности, приемлемым для заказчика.

В разделе 3.2.S.7 также указываются условия хранения субстанции. Здесь следует обратить внимание за следующим моментом. Предположим, на субстанции написано "хранить в сухом месте", значит, ее хранение должно осуществляться при влажности менее 40% на складе. Однако в разделе 3.2.S.6 говорилось, что упаковка защищает продукт в том числе от влаги. Это противоречие кажущееся, поскольку защита от влаги требуется не только при хранении, но и при отборе образцов от поступающих серий. Поэтому и место отбора, и контейнеры, в которые производится отбор, не должны содержать избыточной влаги.

Сбор данных для составления модуля 3.2.S

Существует несколько подходов для сбора информации об АФС (табл.2).

Производитель АФС может предоставить полные сведения о производстве и характеристиках субстанции для подготовки модуля, а также структурированную информацию в виде основного файла (мастер-файла) на активную субстанцию (МФАФС). Кроме того, субстанция может быть включена в фармакопею и иметь Сертификат соответствия требованиям монографии фармакопее (Certificates of Suitability to

Табл.2. Источники информации об АФС, содержащейся в модуле 3.2.S

Варианты подтверждения качества активной субстанции			
Полные сведения о производстве и характеристиках АФС	Основной файл (мастер-файл) на активную субстанцию (ОФАФС, МФАФС)		Сертификат соответствия требованиям монографии фармакопее (СЕР)
	Открытая часть (часть заявителя)	Закрытая часть (часть производителя субстанции)	

the Monographs of the Pharmacopoeia), как, например, принято в Европейской фармакопее. В этом случае, по согласованию с уполномоченным органом, вместо модуля 3.2.S можно предоставить СЕР и таким образом минимизировать усилия на экспертизу и риск кражи важной для производителя АФС информации. Поэтому при выборе между субстанцией с СЕР и без него приоритет при закупке обычно отдается субстанции с сертификатом.

Процедура мастер-файла используется в отношении новых АФС, а также известных АФС, включенных или не включенных в фармакопею ЕАЭС или государства – члена ЕАЭС, но не применима в отношении биологических субстанций, для которых необходимо предоставление полной информации в модуле 3.2.S.

Обычно производитель лекарственного препарата обращается к производителю субстанции за несколько лет до выпуска продукта, потому что ему нужно нарабатывать образцы для клинических исследований, исследования стабильности, валидации методик и технологического процесса, а также для проведения фармацевтической экспертизы в ходе регистрации препарата. Передавая открытую часть своего мастер-файла, производитель АФС (или держатель МФАФС) должен подготовить два письма, которые заявителем размещаются в модуле 1.5 ОТД. Первым письмом производитель АФС гарантирует, что будет извещать о внесении любых изменений в мастер-файл, вторым подтверждает согласие на предоставление информации, изложенной в закрытой части, уполномоченным органам.

Если в мастер-файле есть открытая и закрытая часть, то в экспертизе участвуют и заявитель, и производитель субстанции. Вопросы экспертов по открытой части МФАФС направляются держателю регистрационного удостоверения, по закрытой части – производителю субстанции.

В ОТД мастер-файл предоставляется на русском языке однократно, даже если субстанция используется в нескольких препаратах. Держатели мастер-файла не вправе изменять содержимое без уведомления всех заявителей, в регистрационные досье которых включен такой мастер-файл.

При использовании заявителем аналитических методик, отличных от методик, приведенных в мастер-файле, необходимо провести валидацию по обоим методикам.

Модуль 3.2.P "Лекарственный препарат" состоит из 8 разделов.

- 3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата.
- 3.2.P.2. Фармацевтическая разработка.

3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата.

3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ.

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата.

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы.

3.2.P.7. Система упаковки (укупорки).

3.2.P.8. Стабильность.

Раздел 3.2.P.1 – описание и состав лекарственного препарата, достаточно стандартный. Однако здесь стоит остановиться на понятии косметического дефекта. Например, считать ли браком неоднородность окрашивания таблеток, незначительные вкрапления или неидеальную геометрическую форму таблетки (острая фаска) или образование в растворе осадка? Соответствие внешнего вида критериям приемлемости определяется пунктом 3.2.P.1 ОТД, причем слово "незначительное" должно быть четко стандартизовано.

Раздел 3.2.P.2 "Фармацевтическая разработка" отвечает на вопросы: почему был выбран именно такой состав, такая лекарственная форма, такая упаковка, такой срок годности и такие показатели качества. Также приводятся данные по совместимости лекарственной формы с другими средами – водой, соком, материалами дозирующих устройств.

Далее приводится описание технологического процесса, которое включает стадии производства лекарственной формы, фасовку и упаковку. По мере приближения технологического процесса к стадии упаковки операции становятся все более стандартными, поскольку одна и та же лекарственная форма фасуется и упаковывается практически одинаково. Поэтому описанию процесса получения лекарственной формы уделяется большое внимание, а фасовке упаковке – максимум 1–2 абзаца. Раздел 3.2.P.3 имеет следующую структуру.

3.2.P.3.1. Производители.

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

3.2.P.3.3. Описание производственного процесса и его контроля.

3.2.P.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

3.2.P.3.5. Валидация производственного процесса.

Следует обратить внимание на требование, содержащееся в ОТД ЕАЭС: размер промышленной серии готовой лекарственной формы должен соизмеряться с производственными мощностями и для твердой формы составлять не менее 100 тыс. ед. Это количество затем может быть расфасовано на более мелкие партии, но ОКК не имеет права выдать сертификат на серию твердых форм менее 100 тыс. ед.

Рис.4. Приоритетное использование фармакопей

Особое внимание ОКК должен обратить на раздел 3.2.P.3.4, который определяет стратегию внутрипроизводственного контроля лекарственного препарата. Необходимо четкое понимание того, какие показатели следует контролировать, и того, проводит ли этот контроль ОКК или технологи лаборатории. В рутинном производстве нужно будет контролировать все так, как заявлено в этом разделе регистрационного досье. Больше – можно, меньше – нельзя.

Раздел 3.2.P.4 "Контроль вспомогательных веществ" практически повторяет требования, изложенные в разделе 3.2.S для активной субстанции, только относится к вспомогательным веществам. Вспомогательные вещества могут быть фармакопейными и нефармакопейными. Для фармакопейных вспомогательных веществ не требуется ни обоснования спецификации, ни описания методик, ни валидации методик, достаточно ссылки на монографию фармакопеи. Для веществ, не описанных в фармакопее, в спецификации необходимо заявить критические показатели качества, проводимые испытания на химическую и биологическую чистоту и т.п. Если производитель вспомогательного вещества не может предоставить валидацию методик, эта задача ложится на заявителя, часто на ОКК. Следует подчеркнуть, что методики, указанные в ГОСТ, также подлежат валидации. А вот ссылка на конкретный номер технических условий (ТУ) означает привязку к конкретному производителю вспомогательного вещества. С этим нужно быть осторожным.

При включении в состав лекарственного средства новых вспомогательных веществ или веществ биологи-

ческого происхождения информация об этих веществах, включая данные по стабильности, приводится в разделе 3.2.A, как упоминалось ранее.

Раздел 3.2.P.5 "Контроль качества готового лекарственного препарата" включает спецификацию, методики контроля, их валидацию и обоснование спецификации. Спецификация, приводимая в этом разделе, может отличаться от спецификации, заявленной в разделе 1.5.7, и отражает качество готового продукта на момент выпуска. Раздел 3.2.P.6 содержит информацию по стандартным образцам и (или) веществам сравнения, используемым для контроля качества лекарственного препарата. При этом

если они уже описывались в разделе 3.2.S.5 – информация не дублируется.

Разделы 3.2.P.7 используются для установления требований к материалам первичной упаковки лекарственного препарата. Для ОКК – это источник требований для входного контроля используемых упаковочных материалов. Опять же отличием национальной системы можно назвать отсутствие требования проверять первичную упаковку на: (1) контроль первого вскрытия, (2) верификацию замка, (3) тест на дозирующее устройство и т.п.

ПРИОРИТЕТ ФАРМАКОПЕЙ

Для препаратов, обращающихся на едином рынке ЕАЭС, основной считается фармакопея ЕАЭС. При отсутствии в ней данных для субстанции, вспомогательных веществ, упаковочных материалов и (или) лекарственных препаратов необходимо ориентироваться на требования национальной фармакопеи. Если же данных нет и в национальной фармакопее – можно ориентироваться на так называемые авторитетные фармакопеи, например Европейскую фармакопею (Eur.Ph.) и (или) Фармакопею США (USP). А если сведения отсутствуют и в авторитетной фармакопее – необходимо использовать стандарт заявителя (его мастер-файл, или нормативные документы, или ТУ). Другими словами, применять иностранные фармакопеи можно только, если фармакопея ЕАЭС или национальная фармакопея референтного государства не содержит аналогичной нормы. Если такая норма есть, даже если она менее прогрессивна, она должна использоваться по умолчанию (рис.4). ■

Применение ВЭЖХ в судебно-медицинской экспертизе и криминалистике. Практическое руководство

Ш. Бейн, М. Карлин

Перевод с англ. (2017, *Forensic Applications of High Performance Liquid Chromatography*)

под ред. Б.П.Лапина

2020 г., ок. 300 стр., цветные иллюстрации, 165×235 мм.

Выход - ноябрь 2020 г. Цена — 1500 р.

В уникальном издании соблюден баланс между основными теоретическими знаниями и практическим использованием ВЭЖХ в судебно-медицинской экспертизе (СМЭ) и криминалистике. Фокусируясь преимущественно на режиме разделения ВЭЖХ с обращенной фазой последовательно рассмотрены: основы, выбор и оценка метода; практика разделения и обнаружения; требования к успешному анализу и качеству лабораторных работ; устранение неисправностей систем и ошибочных результатов. Весь материал нацелен на освоение применения

ВЭЖХ в области криминалистики и СМЭ.

В специальной главе приведен обзор реальных решений в областях судебной медицины и криминалистики: анализ наркотиков, токсинов, взрывчатых веществ, красителей и загрязнителей пищевых продуктов и окружающей среды.

Издание не имеет аналогов в России и будет бесценным руководством как для начинающих так и опытных экспертов-аналитиков по применению ВЭЖХ в области СМЭ, а также в качестве учебника для студентов специальных курсов.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО. Разработка, проектирование и внедрение производственных процессов

Г. Ягшис, Е. Линдског, К. Лаки, П. Галлихер

Перевод с англ. (2018, *Biopharmaceutical Processing. Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes*)

Под ред. Ишмухаметова А.А., Пятигорской Н.В.

2 тома, 1488 с., цветное издание, табл., тв. пер., 210×290 мм., 5,5 кг.

Цена — 10 900 р.

В уникальном издании рассматривается весь спектр биотехнологий от создания линии клеток до получения лекарственной субстанции. Описанные в ней методы и стратегии представляют собой сведения, необходимые для всех исследователей, инженеров-технологов и специалистов, занятых в области производства биофармацевтических препаратов и вакцин.

Особое внимание уделено обширным экономическим аспектам с рекомендациями по уменьшению затрат и повышению эффективности. Приведены многочисленные данные, расчеты и руководства, что позволяет использовать издание в качестве незаменимого инструмента для исследователей и управленческих работников биофармацевтической отрасли. В специальных главах рассмотрены аналитические методы и вопросы регулирования.

Российскими авторами, ведущими специалистами и учеными добавлены главы, посвященные принципам производства продукции на первичной культуре клеток, современным подходам к процессу лиофилизации, производству полиомиелитных вакцин, аспектам качества и безопасности биопрепаратов.

Книга издана при поддержке AIPM (Ассоциации международных фармпроизводителей), ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова.

ИСО/МЭК 17025 : 2017 Практические рекомендации по применению. 2-е издание, исправленное и дополненное (ГОСТ 17025 : 2019)

И. В. Болдырев

2020 г., 128 с., 165×235 мм.

Цена — 1300 р. Доставка Почтой России — бесплатно!

Введённый в действие в сентябре 2019 года межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 по сравнению с предыдущей редакцией от 2009 года претерпел существенные изменения, они коснулись структуры, терминологии, требований к ресурсам, процессам и системе менеджмента. Особое внимание уделено вопросам метрологической прослеживаемости результатов. Введены требования к «управлению рисками и возможностями». Изменена концепция установления требований к лабораториям. Они стали менее

конкретными, что требует от лабораторий более вдумчивой и работы по организации своих систем менеджмента.

Комментарии и практические рекомендации направлены на то, чтобы облегчить лабораториям переход на новую редакцию ГОСТ ISO/IEC 17025.

Книга предназначена для широкого круга специалистов испытательных и калибровочных лабораторий, специалистов по качеству, экспертов по аккредитации.