



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Фармацевтическая разработка и предоставление материалов и данных в модуле 3. Проектное поле

Панова Людмила Ивановна,
зам. начальника Управления № 3 по качеству
лекарственных средств
Центра экспертизы и контроля ГЛС

Аниконова Мария Андреевна,
ведущий эксперт Управления № 4 по качеству
лекарственных средств
Центра экспертизы и контроля ГЛС
26 апреля 2022 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Экспертиза материалов регистрационного досье по фармацевтической разработке



RegLec – EAЭС

Регистрация лекарственного препарата

Требование
предоставления
сведений о
фармацевтической
разработке
препарата и
производства
субстанции

в рамках
EAЭС



Модуль 2
(раздел 2.3 «Общее резюме по
качеству»)
Модуль 3
(раздел 3.2.P.2.
«Фармацевтическая разработка» и
3.2.S.2.6 «Описание разработки
производства»)



Цель
фармацевтической
разработки –

получение
качественного
лекарственного
препарата

Сведения

Фармацевтич.
разработка

Производст.
процесс

Производитель

Устанавливает

Спецификацию
на
лекарственный
препарат

Определяет

Внутрипроизвен.
критических
контроль
точек

Проектное поле



Модуль 2 (раздел 2.3 «Общее резюме по качеству»)
Модуль 3 (раздел 3.2.P.2. «Фармацевтическая
разработка»)

Содержать
Информацию,
доказательства:

Лекарственная
форма

Состав

Производственный
процесс

Система
упаковки

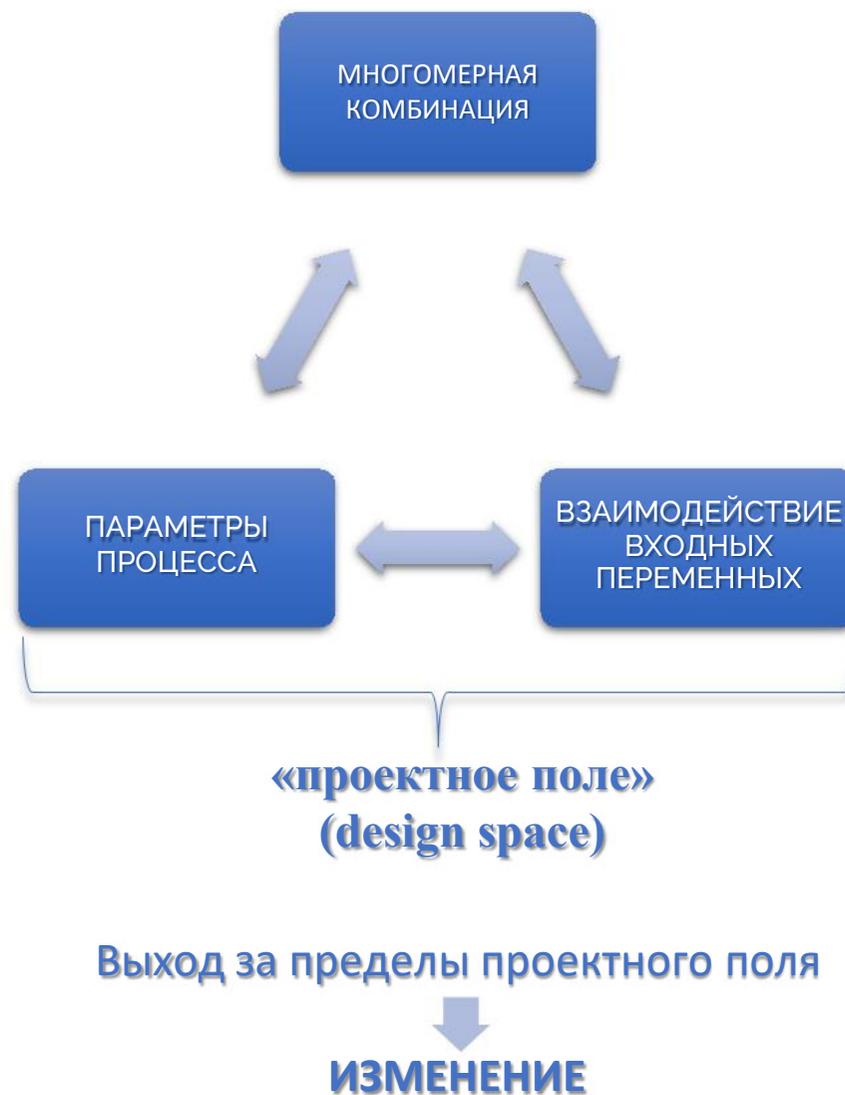
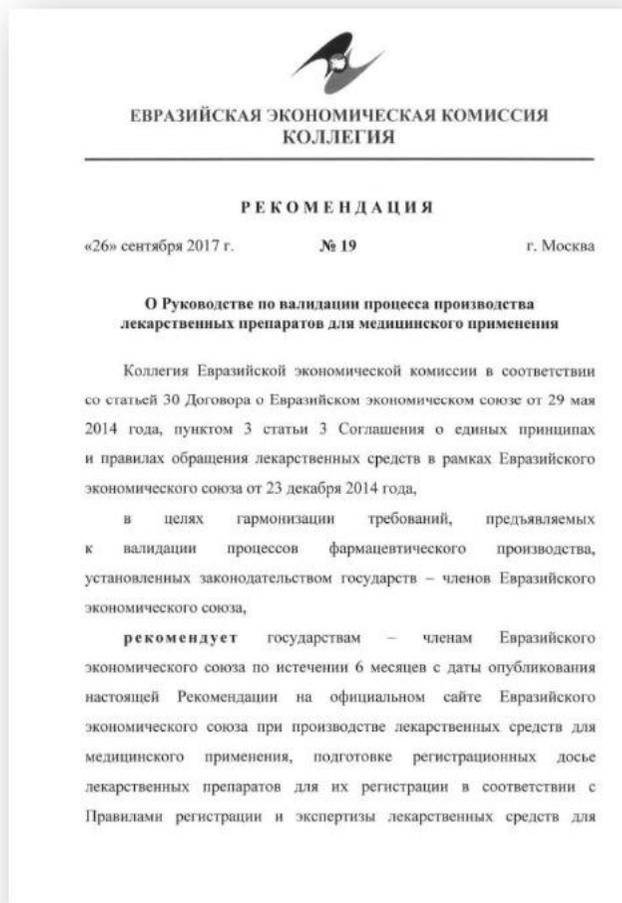
Микробиологические характеристики

Указания
по приготовлению конечной лекарственной формы

Соответствие планируемому применению

Установить, указать и обосновать:

физико-химические и биологические свойства (параметры) ЛП





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ПРОЕКТНОЕ ПОЛЕ



RegLec – ЕАЭС

КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕКОМЕНДАЦИЯ
от 22 декабря 2020 г. N 26

О РУКОВОДСТВЕ
ПО РАЗРАБОТКЕ И ПРОИЗВОДСТВУ АКТИВНЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Если применимо,
дополнительные сведения

описание процесса
производства и
контроля процесса
(3.2.S.2.2)

контроль
критических
стадий и
промежуточных
продуктов
(3.2.S.2.4)





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Проектное поле.
**Первоначальная оценка риска влияния
характеристик субстанции на показатели
качества лекарственного препарата**



RegLec – ЕАЭС

Показатели качества ЛП	Характеристики фармацевтической субстанции			
	Размер частиц	Гигроскопичность	Растворимость	Технологические примеси
Количественное определение	низкий	низкий	низкий	низкий
Растворение	высокий	низкий	высокий	низкий
Родственные примеси	низкий	низкий	низкий	низкий



Испытания проводили с использованием серий фармацевтической субстанции, полученной со значениями:

- ✓ не менее 3 мкм и не более 10 мкм и значениями
- ✓ не менее 10 мкм и не более 50 мкм.

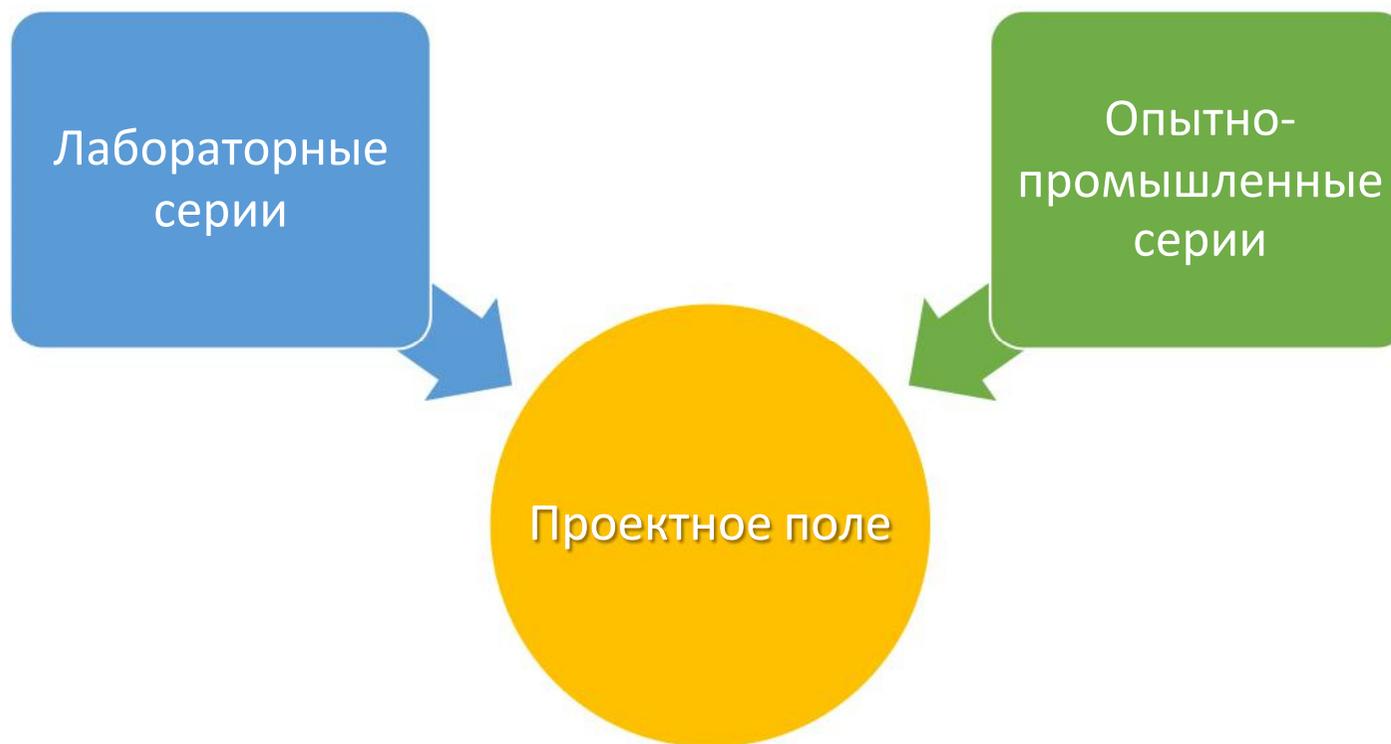
Исследованный диапазон размера частиц фармацевтической субстанции **не оказал** существенного влияния на скорость растворения лекарственного препарата, стабильность, однородность состава или описание.

На основании данных для фармацевтической субстанции были установлены:

В случае использования более крупного размера частиц лекарственного вещества, наблюдалось **отрицательное влияние на процесс влажного гранулирования препарата.**



В случае выхода за установленные значения размера частиц будет уже рассматриваться как **изменение проектного поля.**





Параметры процесса	Характеристики исходных материалов	Этапы технологического процесса	Показатели качества получаемых материалов
<p>Уровень наполнения смесителя</p> <p>Порядок добавления вспомогательных веществ</p> <p>Время и скорость перемешивания</p> <p>Время и скорость смешивания со смазывающим веществом</p> <p>Условия окружающей среды (температура и относительная влажность)</p>	<p>1. Спецификации на вспомогательные вещества</p> <p>2. Спецификация на фармацевтическую субстанцию</p>	<p><u>1. этап</u></p> <p>Перемешивание и смешивание со смазывающим веществом</p>	<p>1. сыпучие свойства и распределение частиц по размеру %</p> <p>2. содержание действующего вещества</p> <p>3. однородность смеси</p>
<p>Производительность машины</p> <p>Масса наполнения капсул</p> <p>Условия окружающей среды (температура и относительная влажность)</p>	<p>1. сыпучие свойства и распределение частиц по размеру %</p> <p>2. содержание действующего вещества</p> <p>3. однородность смеси</p>	<p><u>2. этап</u></p> <p>Наполнение капсул</p>	<p>Описание, содержание действующего вещества, растворение, содержание воды, однородность дозирования, родственные примеси, отклонения по массе содержимого капсулы</p>



Показатели качества ЛП	Критические параметры процесса	
	Перемешивание и смешивание со смазывающим веществом	и со
Количественное определение	низкий	низкий
Растворение	средний	низкий
Родственные примеси	низкий	низкий
Содержание воды	высокий	высокий



Количественный анализ

Поскольку содержание в смеси со вспомогательными веществами субстанции более 95%, влияние изменения в процессе перемешивания и смазывания на содержания субстанции в лекарственном препарате маловероятно. Риск низкий.

Растворение

Несмотря на то, что субстанция характеризуется высокой растворимостью, избыточное смазывание может повлиять на растворимость. Таким образом, риск средний.

Родственные примеси

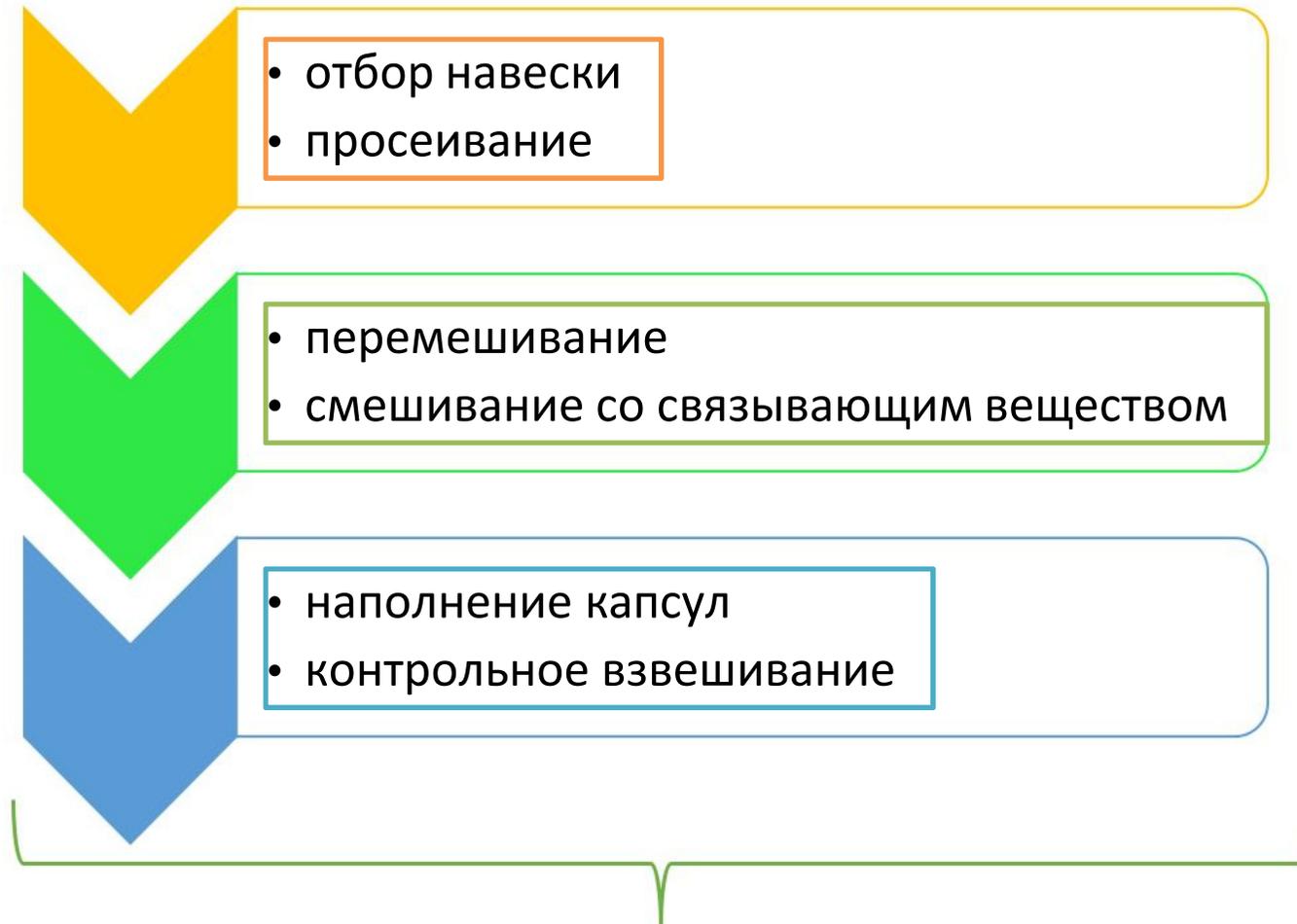
Влияние процесса перемешивания и смешивания со смазывающим веществом на содержание примесей маловероятно. Риск низкий.

Содержание воды

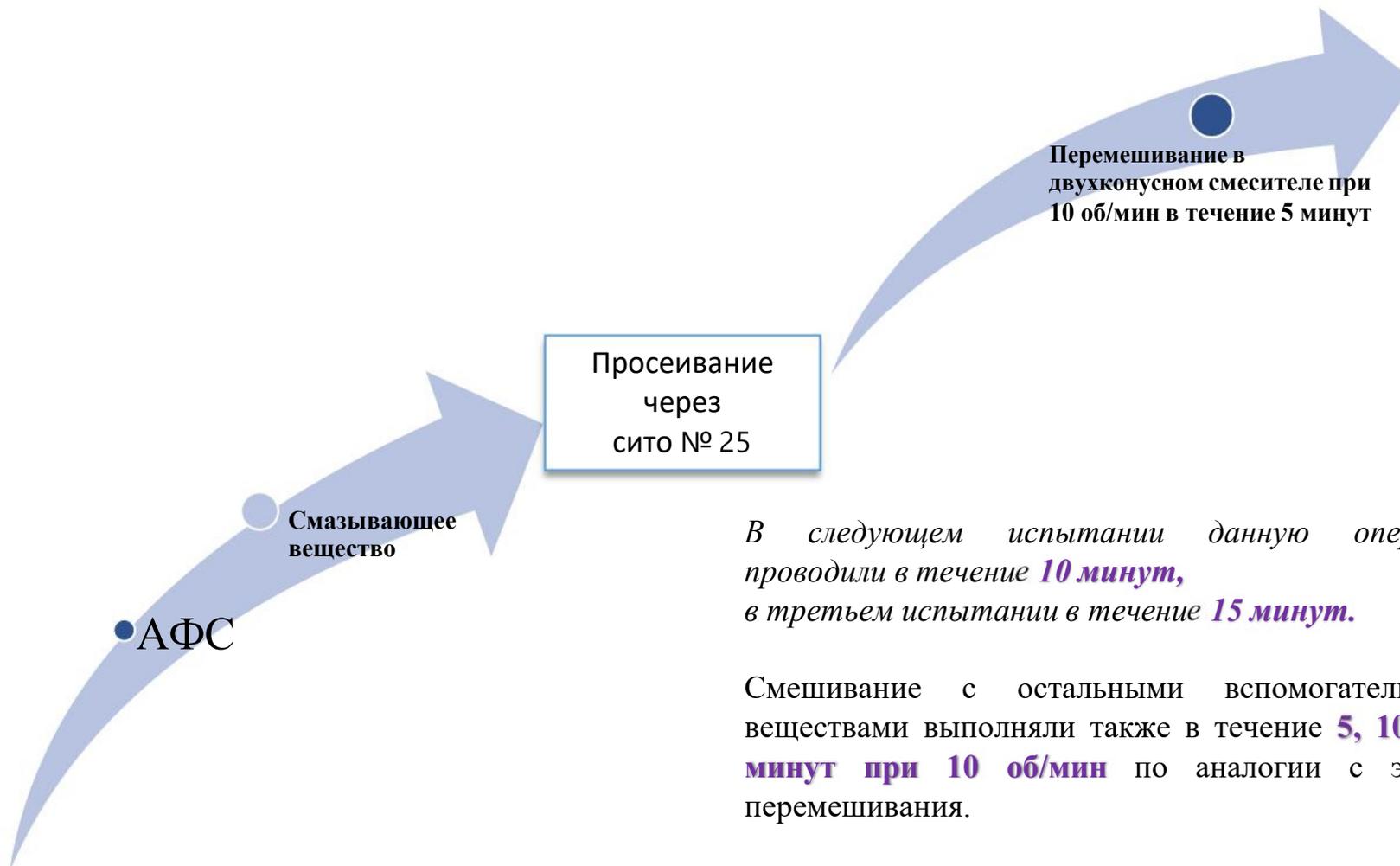
Поскольку АФС характеризуется высокой гигроскопичностью, воздействие условий окружающей среды во время перемешивания и смешивания со смазывающим веществом вероятно влияет на содержание воды. Риск высокий.



Количественный анализ	Только в крайних случаях вариабельность масс капсул может привести к получению в количественном анализе результатов, отклоняющихся от спецификации. Риск низкий.
Растворение	Влияние параметра процесса наполнения капсул на растворение капсул маловероятно. Риск низкий.
Родственные примеси	Влияние процесса наполнения капсул на содержание примесей маловероятно. Риск низкий.
Содержание воды	Поскольку АФС характеризуется высокой гигроскопичностью, воздействие условий окружающей среды во время наполнения капсул вероятно влияет на содержание воды. Риск высокий.



выполнение в зоне с температурой менее 25°C
и относительной влажностью «менее 35%»



*В следующем испытании данную операцию проводили в течение **10 минут**, в третьем испытании в течение **15 минут**.*

Смешивание с остальными вспомогательными веществами выполняли также в течение **5, 10 и 15 минут при 10 об/мин** по аналогии с этапом перемешивания.

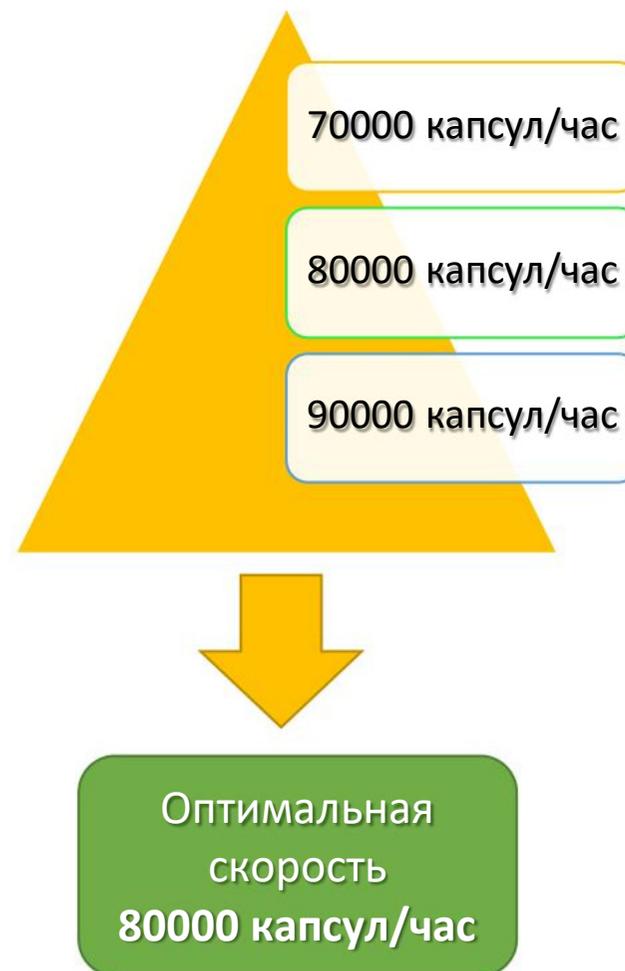


На основании полученных результатов можно сделать вывод, что влияние на содержание действующего вещества (%) в готовом препарате изученных переменных (время перемешивания со магния стеаратом (5, 10 и 15 мин) и время смешивания с остальными вспомогательными веществами (5, 10 и 15 мин)) **незначимо** в изученном диапазоне.

Содержание действующего вещества (%) для всех серий находится в пределах допустимых значений.

В целях оптимизации процесса время смешивания с остальными вспомогательными веществами было сокращено до максимально возможного 5-7 мин.







Таким образом, проектное поле можно создать, основываясь на комбинации ранее полученных знаний, основных принципов и (или) эмпирического понимания процесса. В целях обоснования проектных полей при разных масштабах производства и оборудовании можно использовать модели (например, качественные, количественные).

Проектное поле можно создать для единичной операции (например, стадии кристаллизации, очистки или, как в нашем примере, стадии перемешивания и смешивания) или комбинации выбранных единичных операций.

Единичные операции, включаемые в такое проектное поле, следует, в целом, выбирать на основании их влияния на контроль показателей качества, они необязательно должны быть последовательными.



PerLek – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения