



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств при внесении изменений в регистрационное досье по качеству в рамках процедуры ЕАЭС. Типичные ошибки при подготовке документов и данных по изучению стабильности

Стружкова Анастасия Александровна,
ведущий эксперт по качеству
28.04.2022

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



Классификация изменений



- **значимые изменения II типа** - изменение, которое, не являясь изменением, требующим новой регистрации, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата;
- **незначимые изменения IA типа** - изменение, которое оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата или не оказывает его вовсе;
- **незначимые изменения IB типа** - изменение, не подпадающее под определения изменений IA, II типов и расширения регистрации;
- «изменение, требующее новой регистрации» или расширение регистрации;
- неотложное ограничение в целях безопасности.





Кодирование изменения

X.N.x.n ("код изменения"), где:

- X - указывает на заглавную букву раздела дополнения, в котором содержится изменение (например, "А", "Б", "В" или "Г");
- N - указывает на римскую цифру подраздела того раздела, в котором содержится изменение (например, I, II, III и т.д.);
- x - указывает на букву в пункт подраздела, в котором содержится изменение (например, "а", "б", "в" и т.д.);
- n - указывает на цифру подпункта, присвоенную в дополнении отдельному изменению (например, 1, 2, 3 и т.д.).





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Условия



RegLec – ЕАЭС

✓ заявленные изменения
должны соответствовать типу
и коду

✓ Решение № 159 от 17
сентября 2019 г.

✓ Решение № 9 от 30 января
2020 г.

Решение Коллегии
Евразийской экономической
комиссии от 10 мая 2018 года
N 69
«Требования к исследованию
стабильности лекарственных
препаратов и
фармацевтических
субстанций»



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
КОЛЛЕГИЯ

РЕШЕНИЕ

«10» мая 2018 г.

№ 69

г. Москва

Об утверждении Требований к исследованию стабильности
лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – ЕАЭС



В данном докладе мы рассмотрим фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, полученные путем химического синтеза.

Радиофармацевтические препараты, биологические (иммунологические) препараты и препараты, полученные биотехнологическим путем, не будут рассмотрены в рамках данного доклада.





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

АФС



RegLec – EAES

- ✓ производство (Б.І.а);
- ✓ упаковочно-укупорочная система (Б.І.в);

В случае наличия сертификата соответствия Европейской Фармакопеи (СЕР), в котором указан период повторного испытания, допускается предоставление обновленного сертификата СЕР, покрывающего вносимые изменения.





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

АФС

Производство



PerLek – EAES

(Б.1.а.1) изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС, или изменение производителя АФС (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье ЛП отсутствует сертификат соответствия Европейской фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов:

б) внесение нового производителя АФС, обоснованной МФАФС;

в) предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить такие важные показатели качества АФС, как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность;

ж) внесение нового производителя АФС, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела регистрационного досье АФС.





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Производство



RegLec – ЕАЭС

АФС

Исследование	Условия исследования	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрацию (мес.)	Выбор серий
Долгосрочное	$25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ и $60 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ и $65 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	6	2 промышленные или 3 опытно-промышленные
Ускоренное	$40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	6	опытно-промышленные





Производство



При внесении производителя АФС, обоснованного МФАФС, данные о стабильности необходимо включить в часть МФАФС производителя.



Исследования стабильности должны проводиться на образцах АФС, упакованной с использованием такой же или имитирующей такую же систему «контейнер-укупорка», какая будет использоваться при хранении и реализации.

Дополнительные данные
на ЛП

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
Долгосрочное	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %	6	2
	или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 %		
	или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 %		
Ускоренное	40 ± 2 °C и 75 ± 5 %	6	



Производство:



Изменение процесса производства АФС:

(Б.1.а.2) изменение процесса производства АФС:

б) значимое изменение процесса производства АФС, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность ЛП;

г) изменение затрагивает лекарственный растительный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления.

АФС	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
стабильная	3	1
нестабильная	6	3

Дополнительные
данные по
стабильности ЛП

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
Долгосрочное	25 ± 2 °С и 60 ± 5 %	6	2
	или 30 ± 2 °С и 65 ± 5 %		
	или 30 ± 2 °С и 75 ± 5 %		
Ускоренное	40 ± 2 °С и 75 ± 5 %	6	



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Упаковочно-укупорочная система (Б.І.в)



RegLec – EAES

Изменение первичной упаковки фармацевтической субстанции:
Качественный и (или) количественный состав упаковочно-
укупорочной системы для стерильных АФС (Б.І.в.1.б).

Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объём серий д.б. не меньше, чем объём опытно-промышленной серии)
6	2



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegЛек – ЕАЭС

Лекарственный препарат





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЛП

Внешний вид и состав (Б.И.а)



RegLec – ЕАЭС

Изменение состава (вспомогательных веществ) ЛП (Б.И.а.3): качественные или количественные изменения 1 или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность ЛП (Б.И.а.3.б.2)

Вид ЛФ и стабильность АФС	Мин. продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно- промышленной серии)
Стандартные ЛФ и стабильные АФС	6	2
Нестандартные ЛФ и нестабильные АФС	6	3 2 из 3 не меньше, чем опытно- промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЛП

Внешний вид и состав (Б.И.а)



PerLek – EAES

Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы (код изменения Б.И.а.4): лекарственные формы с отсроченным (кишечнорастворимым), модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения (код изменения Б.И.а.4.б).

Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата при неизменности содержания фармацевтической субстанции на единицу дозы (то есть дозировки) (код изменения Б.И.а.5).

Мин. продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий
6	3 2 из 3 не меньше, чем опытно-промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЛП

Производство (Б.И.б)



RegLek – ЕАЭС

Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства ЛП (Б.И.б.1): площадка, на которой осуществляются производственные операции для лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля серий и вторичной (потребительской) упаковки (Б.И.б.1.в)

Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата (код изменения Б.И.б.4): изменение затрагивает лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства (код изменения Б.И.б.4.г).



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Производство (Б.И.б)



RegLec – EAES

ЛП

Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата (код изменения Б.И.б.3):

- значимые изменения процесса производства, которые могут оказать значимое влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (код изменения Б.И.б.3.б);
- введение нестандартного метода терминальной стерилизации (код изменения Б.И.б.3.г);
- введение или увеличение избытка, используемого в отношении фармацевтической субстанции (код изменения Б.И.б.3.д).



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Производство (Б.И.б)



RegLec – ЕАЭС

ЛП

Вид ЛФ и стабильность АФС	Мин. продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объём серий д.б. не меньше, чем объём опытно- промышленной серии)
Стандартные ЛФ и стабильные АФС	6	2
Нестандартные ЛФ и нестабильные АФС	6	3 2 из 3 не меньше, чем опытно- промышленные серии, объём 3-й серии может быть меньше



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ЛП

Упаковочно- укупорочная система (Б.И.д)



RegLek – ЕАЭС

- Изменение первичной упаковки лекарственного препарата (код изменения Б.И.д.1);
- ❖ Качественный и количественный состав стерильных лекарственных препаратов (код изменения Б.И.д.1.а.3);
- ❖ качественный и количественный составы. изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствами, при одновременном изменении условий хранения и (или) сокращении срока годности (код изменения Б.И.д.1.а.4).
- ❖ изменение вида контейнера или добавление нового контейнера. Стерильные лекарственные препараты (код изменения Б.И.д.1.б.2).

Изменение вместимости упаковки лекарственного препарата (код изменения Б.И.д.5) изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (однодозных с частичным извлечением) парентеральных ЛП (код изменения Б.И.д.5.в).



Мин. продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий
6	3 2 из 3 не меньше, чем опытно-промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше



Упаковочно- укупорочная система (Б.И.д)



Изменение формы или вместимости контейнера либо укупорки (первичной упаковки) (код изменения Б.И.д.4): изменение формы или вместимости затрагивает критичные показатели упаковочного материала, которые могут в значительной степени повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность ЛП (код изменения Б.И.д.4.б).

Вид ЛФ и стабильность АФС	Мин. продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно- промышленной серии)
Стандартные ЛФ и стабильные АФС	6	2
Нестандартные ЛФ и нестабильные АФС	6	3 2 из 3 не меньше, чем опытно- промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше



Незначимые изменения



✓ Решение № 9 от 30 января
2020 г.

✓ Приложение 19 к Правилам

Б.П.д) Упаковочно-укупорочная система

Б.П.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) качественный и количественный состав			
1. Твердые лекарственные формы	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы	–	1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты	–	–	II

Документация

1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O₂, CO₂, влаги и т. д.).
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Союза о пластических материалах и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.
4. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить



5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представляют уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
6. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).
7. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).
8. Декларация, что оставшийся (оставшиеся) размер(-ы) упаковки соответствует(-ют) режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Неверная кодировка

Не указана категория серий

Не указан вид/материал
упаковки

Не указан площадка

Не указана площадка

Не указан температурный
режим



RegLek – ЕАЭС



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Верная классификация

Соблюдение условий и
предоставление
документации

Решение № 69



RegLec – EAES



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – ЕАЭС