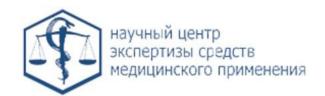




Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств при внесении изменений в регистрационное досье по качеству в рамках процедуры ЕАЭС. Типичные ошибки при подготовке документов и данных по изучению стабильности

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





Кодирование изменения

Х.N.х.п ("код изменения"), где:

- X указывает на заглавную букву раздела дополнения, в котором содержится изменение (например, "A", "Б", "В" или "Г");
- N указывает на римскую цифру подраздела того раздела, в котором содержится изменение (например, I, II, III и т.д.);
- х 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.).





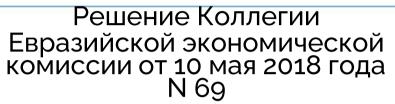
Условия



✓ заявленные изменения должны соответствовать типу и коду

> У Решение № 159 от 17 сентября 2019 г.

У Решение № 9 от 30 января 2020 г.



«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









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.





АФС

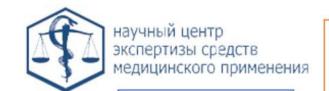


- ✓ производство (Б.I.a);
- ✓ упаковочно-укупорочная система (Б.І.в);

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







Производство



АФС

(Б.І.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.





Производство



АФС

| Исследование | Условия исследования | Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрацию (мес.) | Выбор серий |
|--------------|--|---|---|
| Долгосрочное | 25 ± 2 °C и 60 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 % | 6 | 2 промышленные или 3 |
| Ускоренное | 40 ± 2 °C и 75 ± 5 % | 6 | опытно- промышленные |





Производство



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



Дополнительные данные на ЛП 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.

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



Производство:



Изменение процесса производства АФС:

(Б.І.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 (объём серий д.б. не меньше, чем объём 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 (объём серий д.б. не меньше, чем объём опытно- промышленной серии) |
|--------------|--|---|--|
| Долгосрочное | 25 ± 2 °C и 60 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 % | 6 | 2 |
| Ускоренное | 40 ± 2 °C и 75 ± 5 % | 6 | |



Упаковочно-укупорочная система (Б.І.в)



Изменение первичной упаковки фармацевтической субстанции: Качественный и (или) количественный состав упаковочноукупорочной 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 |





Лекарственный препарат





Внешний вид и состав (Б.II.a)



ЛΠ

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

| 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, объем 3-й серии может быть меньше |



Внешний вид и состав (Б.II.a)

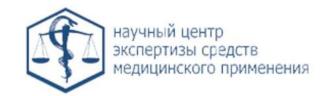


ЛΠ

Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы (код изменения Б.II.а.4): лекарственные формы с отсроченным (кишечнорастворимым), модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения (код изменения Б.II.а.4.6).

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



Производство (Б.ІІ.б)



ЛΠ

Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства ЛП (Б.II.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.II.б.1.в)

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



Производство (Б.ІІ.б)



ЛΠ

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

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



Производство (Б.ІІ.б)



ЛΠ

| 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, объем 3-й серии может быть меньше |



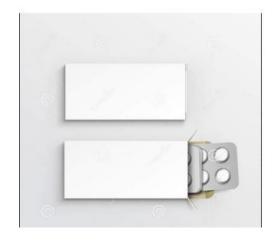
Упаковочноукупорочная система (Б.ІІ.д)



ЛП

- □Изменение первичной упаковки лекарственного препарата (код изменения Б.ІІ.д.1);
- ❖ Качественный и количественный состав стерильных лекарственных препаратов (код изменения Б.II.д.1.a.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.ІІ.д.1.а.4).
- ❖ изменение вида контейнера или добавление нового контейнера. Стерильные лекарственные препараты (код изменения Б.ІІ.д.1.б.2).

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



Упаковочноукупорочная система (Б.ІІ.д)



Изменение формы или вместимости контейнера либо укупорки (первичной упаковки) (код изменения Б.ІІ.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.ІІ.д.4.б).

| 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, объем 3-й серии может быть меньше |



Незначимые изменения



У Решение № 9 от 30 января 2020 г.

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 | 37 | | |
| 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 |

✓ Приложение 19 к Правилам

Документация

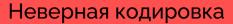
- 1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
- Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O₂, CO₂, влаги и т. д.).
- 3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным 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 представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
- Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).
- 7. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).
- 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.











Не указана категория серий

Не указан вид/материал упаковки

Не указан площадка

Не указана площадка

Не указан температурный режим



Верная классификация



Соблюдение условий и предоставление документации

Решение № 69



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



