

# **Регистрационное досье и документация по GMP - Европейские требования**

Орындаған: Бейсенбеков А.Қ.

Тексерген: Шыныкулова А.Ш.

Тобы: ТФП14-003-02

Факультет: Фармация

Алматы, 2017

# Важнейшие элементы системы обеспечения качества лекарств на национальном уровне



ProPHARMACOROPIA, 5 (1993), № 1, p. 7.

# Какой элемент главнее?

- Традиционно в СССР и в первые годы суверенной России в центре работы по качеству ЛС находилась фармакопея.
- В 1999 г. акцент сдвинулся в сторону GMP
- В последние годы много говорилось о сертификации и декларировании соответствия в сети распределения
- Фактически в центре - система регистрации лекарственных продуктов

# Фактически в центре системы процесс регистрации продуктов



## КАЧЕСТВО

# Позиция международных экспертов – 1985 г.

**Создать (или укрепить существующий) орган по нормативному контролю лекарств с целью обеспечения надлежащей регистрации медикаментов приемлемого качества и безопасности**

*Из доклада международной конференции экспертов «Рациональное использование лекарств», раздел «Обязанности правительств»*

*Найроби, Кения, ноябрь 1985 г.*

# **Качество лекарственного продукта: «трехпалубное» определение**

- **Пригодность к применению (по назначению)**
- **Соответствие всем положениям регистрационного досье (и лицензии на производство, включая GMP)**
- **Соответствие официальной спецификации (и всем другим официальным требованиям)**

# **Формат регистрационного досье - системообразующий элемент**

- **Порядок регистрации и, прежде всего, формат (структура) регистрационного досье во многом определяет порядок разработки, стандарты GXP и др.**
- **Учитывая особую роль формата важно правильно выбрать его из имеющихся вариантов**
- **Целесообразно ориентироваться на формат ICH, признанный в Евросоюзе, США и Японии - т.н. «Общий технический документ» (ОТД)**

# Контуры современной системы обеспечения фармацевтического качества

CTD-Q - раздел  
«Качество»  
регистрац.  
досье



## КАЧЕСТВО

# Регистрационное досье или регистрационные материалы?

- **Досье четко структурировано**
- **Разделы и подразделы имеют единую нумерацию (до 5-го уровня)**
- **После регистрации продукта все документы раздела “Качество” считаются утвержденными и не подлежат изменению без согласования с регистрационным органом**

# Общий технический документ: источники информации

- «Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС». Киев, Морион, 2002
- CTD ICH M4 ([www.ich.org](http://www.ich.org))
- Указания для заявителей (Notice to Applicants , Eudralex Vol. 2B : “NTA Guidance”, June 2006.  
([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ctd\\_06-2006.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/ctd_06-2006.pdf))
- Часто задаваемые вопросы (Q&A Document.  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA620.pdf>)
- Важно подчеркнуть: ОТД – только формат; содержание определяется другими документами

# Общий технический документ ICH M4



# Модуль 1

## Административная (региональная) информация

- 1.1 Оглавление
- 1.2 Форма заявки
- 1.3 Инструкция по применению, листок-вкладыш
- 1.4.1 Заявление эксперта по Обзору качества
- 1.5 особые требования в зависимости от типа заявки (бумажная, сокращенная, биоаналог и т.п.)
- 1.6 Риск для окружающей среды (ГИО?)
- 1.7 Орфанные препараты
- 1.8, 1.9 Фармаконадзор, КИ

# Модуль 2

## Общий обзор раздела “Качество” (то, что будут читать в первую очередь)

- **Обзор соответствует содержанию и формату материала Модуля 3.**
- **Не должен включать информации, не отраженной в Модуле 3 или в других разделах**
- **Выделены критические параметры продукта**
- **Обоснование случаев отступления от руководств**
- **Резюме открытой части Досье на субстанцию (Drug Master File, ASMF)**
- **Позволяет получить общее представление о проблемах в сфере качества продукта и их взаимосвязи**

# Модуль 3

## Качество

- **3.1 Оглавление Модуля 3**
- **3.2 Регистрационные материалы:**
  - **S: лекарственная субстанция**
  - **P: готовый препарат (лекформа)**
  - **A: приложения**
  - **R: региональные материалы**
- **важнейшие литературные отсылки**

## **3.2.S.1- Общая информация о субстанции**

- **3.2.S.1.1 Номенклатура:**
  - **ИНН, другое непатентованное**
  - **фармакопейное наименование**
  - **химическое(ие) название (я)**
  - **код или другое внутреннее название**
  - **№ по CAS (Chemical Abstracts Service)**

# Отступление: важнейшие документы ICH

- **Q1 Стабильность**
- **Q2(R1) Валидация аналитических методик**
- **Q3A(R2) Примеси в новых субстанциях**
- **Q5 Качество биотехнологических препаратов**
- **Q6A Спецификации: методы испытаний и критерии приемлемости**
- **Q8 Фармацевтическая разработка**
- **Q9 Управление рисками качества**
- **Q10 Система качества**
- **M4 Общий технический документ (структура регистрационного досье)**

## **3.2.S.1. - Общая информация (для новых субстанций)**

- **3.2.S.1.2 Структура**

**Структурная формула, включая стереохимию,  
брутто формула, молекулярная масса**

- **3.2. S 1.3 Свойства**

**Физико-химические и другие важный свойства  
см. методические указания ICH: Q8, Q6A, Q6B**

## 3.2.S.2 - Производство субстанции

- 3.2.S 2.1 производитель (производители)
- 3.2.S 2.2 описание производственного процесса и контроля процессов
- 3.2.S 2.3 контроль материалов
- 3.2.S 2.4 контроль критических стадий
- 3.2.S 2.5 валидация или оценка процессов (в первую очередь для стерильных) **материалы ЕС**

# **Отступление: active substance master file**

- **Дженериковый производитель не располагает данными об условиях производства субстанции**
- **Он ссылается на “Active Substance Master File” (раньше Drug Master File) - досье на лекарственную субстанцию?**

## 3.2.S.2 - Производство субстанции - продолжение

**3.2.S2.6 разработка производственного процесса:  
описание всех изменений процесса или площадки  
в ходе наработки материалов для доклиники,  
клиники, работы пилотной установки и т.п.  
Q8, Q6A, Q6B, Q3A**

## **3.2.S.2 - Производство субстанции - примечание**

**Для субстанций, получаемых  
биотехнологическим путем -  
дополнительные требования в части  
информации о производстве,  
см. методические указания ICH  
Q5A Q5B, Q6B**

## **3.2.S.3 - Характеризация (для новых субстанций)**

- **3.2.S.3.1 выяснение структуры и других характеристик**

**Подтверждение структуры, основанное на схеме синтеза и специальных видах анализа**

**Возможность изомеризма и полиморфизма, стереохимическая идентификация Q8**

## **3.2.S.3.2 - Примеси**

- **Органические примеси**
- **Неорганические примеси**
- **Следы растворителей**

## 3.2.S.3.2 - Примеси - продолжение

- **Информация о примесях в соответствии с методическими указаниями ИСН:  
Q3A, Q3C, Q5C, Q6A, Q6B**

# Примеси - расшифровка

- **Неорганические примеси (как правило, идентифицированные):**
- **Реактивы, катализаторы и т.п.**
- **Тяжелые металлы**
- **Неорганические соли**
- **Фрагменты фильтров и т.п.**

## **3.2.S.4 - Контроль субстанций** **(нумерация подразделов опущена)**

- **Спецификации Q6A, Q6B**
- **аналитические методики Q2A, Q6B**
- **валидация аналитических методик Q2A, Q2B, Q6B**
- **результаты анализа серий Q3A, Q3C**
- **обоснование спецификаций Q3A, Q3C, Q6A, Q6B**

# 3.2.S.5 - Стандартные образцы

**Информация о стандартных образцах, использованных для анализа субстанции Q6A, Q6B**

## **3.2.S.6 - Упаковочно-укупорочная система**

**Описание упаковочно-укупорочной системы, включая спецификации всех материалов первичной упаковки.**

**Спецификации должны включать описание, испытания подлинности, критические размеры (при необходимости с рисунками). Необходимо включать используемые нефармакопейные методы испытаний (при необходимости с результатами валидации).**

## 3.2.S.7 - Стабильность

- Обзор и выводы по стабильности Q1A, Q1B, Q5C
- Обязательство вести испытания стабильности после регистрации и протокол испытаний Q1A, Q5C
- S 7.3 Данные по стабильности Q1A, Q1B, Q2A, Q2B, Q5C

# **3.2.P.1 - Описание и состав лекарственного продукта**

**Описание лекарственной формы**  
**Q6A, Q6B**

# Описание и состав лекарственного продукта (расшифровка)

- описание лекформы
- состав на одну дозу
- функции компонентов
- спецификации качества (фармакопейные и др.)
- описание вспомогательного компонента (растворителя)
- описание упаковочно-укупорочной системы
- Q8

## **3.2.P.2 - Фармацевтическая разработка**

- **Цель ФР - создать качественный продукт и воспроизводимый процесс**
- **результаты ФР являются основанием для спецификаций на готовый продукт**
- **и параметров производственного контроля:**
- **для определения критических точек и допустимых значений контролируемых величин**

# Фармацевтическая разработка - продолжение

- Свойства субстанций, влияющие на качество продукта
- обоснование выбора прописи, совместимость с вспомогательными веществами
- **разработка, оптимизация и валидация технологического процесса, его устойчивость**
- упаковочно-укупорочная система
- микробиология
- **Q6A, Q6B, Q8**

## **3.2.P.3 - Производство готового продукта**

- **Производитель (производители)**  
название, адрес и сфера ответственности каждого производителя, в т.ч. по контракту, с указанием каждой площадки, цеха, контрольной лаборатории
- **Исходные материалы**

**Перечень всех компонентов, используемых в производстве, их количество на серию, включая избыток, ссылка на спецификации качества**

## **3.2.P.3.3 - Описание технологического процесса**

- **Технологическая схема, отражающая стадии процесса, с указанием критических этапов и контрольных точек**
- **Текстовое описание процесса, включая упаковку, с перечислением операций и с указанием масштаба**
- **Q6B**

## 3.2.P.3.4 - Контроль критических этапов и полупродуктов

- **Критические этапы:**  
Испытания и критерии приемлемости (с обоснованием, включая экспериментальные данные) выполняемые на критических этапах производственного процесса
- **Полупродукты:**  
Качество и контроль полупродуктов, выделяемых в процессе производства
- **Q8, Q2A, Q2B, Q6A, Q6B**

## **3.2.P.3.5 - Валидация или оценка процессов**

**Описание, документация и результаты валидационных исследований или изучения критических производственных процессов или методов контроля, например, процесса стерилизации или асептического розлива.**

**Q6B**

## **3.2.P.4 - Контроль вспомогательных веществ**

- **Спецификации Q6A, Q6B**
- **Аналитические методы Q2A, Q6B**
- **Валидация аналитических методик Q2A, Q2B, Q6B**
- **Обоснование спецификаций Q3C, Q6B**

# **Р.4 - Контроль ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

## **продолжение**

**Вспомогателльные вещества человеческого или животного происхождения (желатина, в т.ч. капсулы - опасность коровьего бешенства): источники, спецификации (см. А 2) [Q5A](#), [Q5D](#), [Q6B](#)**

**Новые вспомогателльные вещества (впервые используемые в лекарственных продуктах): полное описание производства, характеристики и контроля, ссылки на данные по безопасности в формате данных по активным субстанциям**

## 3.2.P.5 - Контроль лекарственного продукта

- **Спецификация (и) Q3B, Q6A, Q6B**
- **Аналитические методы Q2A, Q6B**
- **Валидация аналитических метик Q2A, Q2B, Q6B**
- **Результаты анализа серий Q3B, Q3C, Q6A, Q6B**
- **Характеризация примесей Q3B, Q5C, Q6A, Q6B**
- **Обоснование спецификаций Q3B, Q6A, Q6B**

## **3.2. Р.6 - Стандартные образцы**

**Стандартные образцы или материалы -  
если не представлено ранее (S 5)**

## **3.2. Р.7 - Упаковочно-укупорочная система**

**Описание упаковочно-укупорочной системы, включая название и спецификации каждого материала, использованного в изготовлении каждого компонента первичной упаковки.**

**Спецификации должны включать описание, с рисунками и размерами. При необходимости должны использоваться валидированные нефармакопейные методы**

## 3.2. P.8 - Стабильность

- P 8.1 Обзор и выводы по стабильности
- P 8.2 Обязательство проводить пострегистрационное изучение стабильности и протокол
- P 8.3 Данные по стабильности. Обобщенные данные относительно вида исследований, протоколов и результатов, включая выводы относительно условий хранения, сроков годности и т.п. Q1A, Q2A, Q1B, Q2B, Q3B, Q5C, Q6A

# **А - Приложения**

- **А 1 Здания и оборудование (для биотехнологических препаратов)**
- **А 2 Безопасность потенциально опасных вспомогательных веществ (коровье бешенство, вирусная безопасность)**

# **Р - Региональная информация (примеры)**

- **Протоколы серий (США)**
- **Пакет данных по валидации методов (США)**
- **Схема валидации (ЕС)**