

Курсы для производителей Украина/Россия – апрель 2011



Программа
преквалификации (ППК)
Требования к досье
Часть I: АФИ

Линда Палешнюк
Консультант ВОЗ



Обзор

- Форматы данных по АФИ и связанные с ними требования:
 1. ССЕ,
 2. АФИ МФ,
 3. Полные данные по АФИ в досье препарата (ДП)
- Составление НД для АФИ
- **Избранные требования и обычные недостатки** (полное описание требований смотрите в руководстве)



Варианты представления данных по АФИ

Три варианта представления информации по АФИ:

1. ССЕ – Сертификат соответствия Европейской Фармакопее
2. АФИ-МФ – АФИ мастер-файл
3. Полное описание в ДП



Сертификат соответствия (ССЕ)

В процессе получения ССЕ выясняется пригодна ли монография Европейской Фармакопеи (Евр.Ф) для контроля АФИ от данного конкретного производителя АФИ.

Заявитель/поставщик не обязан использовать ССЕ если таковой существует, однако, это приветствуется.

Информация по ССЕ предоставляется базой данных EDQM (ЕДКЛ - европейского директората по качеству лекарственных средств).

–доступность, номер текущей версии и сведения о пригодности.

Использование ССЕ, который рассматривается как часть досье, позволяет предоставлять меньше данных по АФИ.



EDQM

- Databases
- Employment
- Events
- FAQs & EDQM HelpDesk
- Online Publications
- Download

Print this page

- Databases
- Employment
- Events
- FAQs & EDQM HelpDesk
- Online Publications
- Download

E-Newsletter Infopub
Subscribe to our mailing list
To subscribe [click here](#)

Knowledge
Knowledge is a searchable database of information on a given substance or general method of analysis.

Knowledge Database
>> Search online database

European Pharmacopoeia Reference Standards
Search through our continuously updated database for information on European Pharmacopoeia reference standards.

Pharmaceutical reference standards & preparation

WHO ISA International Standards
This database contains information on WHO International Standards for Antibiotics (ISA).

ISA Reference Standards

WHO ICRS Substances
This database contains information on WHO International Chemical Reference Substances (ICRS).

ICRS Reference Standards

Certification
Search our Certification database for information on Certificates of Suitability (CEPs) granted by the EDQM.

Certification
>> Search online database

Updates
Our databases are updated daily.

5 | Lynda Paleshnuik | April 2011



World Health Organization

«Сведения»

Сведения – поисковая база данных содержащая информацию по определённым субстанциям или общим методам анализа

«Эталонные стандарты Европейской Фармакопеи»

Поиск информации по Эталонным стандартам в нашей постоянно обновляемой базе данных

«Международные стандарты МСА ВОЗ»

База данных, содержащая информацию по Международным стандартам для Антибиотиков


«Международные МХЭС субстанции»

База данных содержащая по Международным Химическим эталонным субстанциям

«Сертификация»

Поиск информации в нашей базе данных по сертификации о Сертификатах Соответствия (CCE) выдаваемых EDQM

6 | Lynda Paleshnuik | April 2011



World Health Organization

Вариант оформления АФИ - ССЕ

Предоставьте ССЕ в составе досье (со всеми приложениями).

Доступ к ССЕ должен быть заполнен **держателем ССЕ** от имени производителя или заявителя ППК.

Для **варианта основанного на использовании ССЕ** (предпочтительный вариант) – полное описание разделов и деталей для ДП и Общего резюме по качеству (ОРК –ДП) приводится во введении к руководству 3.2.S.

Наряду с ССЕ, заявитель должен представить в ДП следующую информацию, суммированную в ОРК-ДП:



- 3.2.S.1.3 - Общие свойства – обсуждение любых дополнительных применимых физико-химических и других свойств АФИ которые не контролируются ССЕ и монографиями Евр. Ф., например растворимости и полиморфов, в соответствии с руководством данного раздела.
- 3.2.S.3.1 Разъяснение структуры и других характеристик – исследования по идентификации полиморфов (исключение: кроме тех случаев, когда в ССЕ указывается форма полиморфа) и распределение частиц по размеру, там где это применимо, в соответствии с указаниями данного раздела.
- 3.2.S.4.1 Спецификации – спецификации производителя ГФП, включая все тесты и пределы изменений имеющиеся в ССЕ и монографиях ЕврФ и любые дополнительные тесты и критерии приемлемости, которые не контролируются в ССЕ и монографиях ЕврФ, такие как полиморфы и/или распределение размеров частиц.
- 3.2.S.4.2 /3.2.S.4.3 Аналитические процедуры и валидация – для любых тестов, кроме тех что имеются в ССЕ и монографиях ЕврФ
- 3.2.S.4.4 Посерийный анализ – результаты по трём сериям, по меньшей мере пилотного масштаба, показывающие совпадение со спецификацией производителя ГФП по АФИ
- 3.2.S.6 Система закрывания контейнеров 0 спецификации включают описание и определение подлинности компонентов первичной упаковки. Исключение: те случаи когда ССЕ определяет период повторного тестирования.
- 3.2.S.7 Стабильность – исключение: те случаи когда ССЕ определяет период повторного тестирования который такой же или больше по продолжительности чем период повторного тестирования предлагаемый заявителем.



Предназначение МФП/АФИ-МФ

АФИ-МФ или МФП является средством, которое:

- позволяет защитить конфиденциальную интеллектуальную собственность производителя АФИ
- позволяет заявителю досье принять на себя полную ответственность за ГФП и КК АФИ
- обеспечивает экспертов-консультантов всей необходимой информацией для оценки пригодности АФИ для производства ГФП.

Он не утверждается как таковой, он принимается применительно к конкретному (ым) досье.



Структура АФИ-МФ /МФП

АФИ-МФ представляется в двух частях:

- 1) **Закрытой части или части с ограниченным доступом**, в которой содержится конфиденциальная информация, в основном связанная с деталями синтеза АФИ
- 2) **Открытой части**, в которой содержится не конфиденциальная информация.

О подробностях содержания ЗЧ и ОЧ можно узнать в СТД 948.



АФИ-МФ Закрытая часть (ЗЧ) и Открытая часть (ОЧ)

Закрытая часть:

Главным образом **детальное описание синтеза** (условия проведения реакции, валидация/оценка критических точек, производственные СК, контроль материалов и промежуточных продуктов).

Открытая часть:

Технологическая схема/ краткое описание производственного процесса.

Все остальные материалы по АФИ, включая квалификацию, контроль (спецификации, посерийный анализ и т.п.), эталонные стандарты, контейнеры и стабильность.



Вариант оформления АФИ – АФИ-МФ

Для **варианта АФИ-МФ**, «заявитель/производитель ГФП должен заполнить **следующие разделы** в ДП и ОРК-ДП **полностью** в соответствии с руководством, **если иное не указано** в соответствующих разделах»:

S.1.1-S.1.3

S.2/S.2.1/S2.2/S.2.4

S.3.1/S.3.2

S.4.1-S.4.5; S5; S6; S7.1-S.7.3



Вариант оформления АФИ - АФИ-МФ

Пример: АФИ-МФ упоминается в разделе

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)

Critical Steps: Tests and acceptance criteria (with justification including experimental data) performed at critical steps identified in 3.2.S.2.2 of the manufacturing process to ensure that the process is controlled should be provided.

Intermediates: Information on the quality and control of intermediates isolated during the process should be provided.

Where the APIMF procedure is used a cross-reference to the Restricted part of the APIMF is considered sufficient for this section of the PD, with the exception of information that is also relevant for the applicant (ref: APIMF guideline in WHO Technical Report Series, No. 948, Annex 4).

The following requirements apply to the third option for submission of API information, where full details are provided in the dossier.



ВАРИАНТ ОФОРМЛЕНИЯ АФИ - АФИ-МФ

ПРИМЕР: АФИ-МФ УПОМИНАЕТСЯ В РАЗДЕЛЕ

3.2.S.2.4 Контроль критических точек и промежуточных продуктов (название, производитель)

Критические точки: должны быть представлены тесты и критерии приемлемости (с обоснованием, включая экспериментальные материалы), выполненные в критических точках производственного процесса, обозначенных в 3.2.S.2.2, для того, чтобы гарантировать, что процесс находится под контролем.

Промежуточные продукты: должна быть предоставлена информация по качеству и контролю промежуточных продуктов, отобранных по ходу процесса.

В случае применения процедуры АФИ-МФ, для этого раздела ДП считается достаточным ссылкой на закрытую часть АФИ-МФ, за исключением информации которая также имеет отношение к заявителю (см.: АФИ-МФ указание в Серии технических докладов ВОЗ, № 948, приложение 4).

Следующие требования относятся к третьему варианту представления информации по АФИ, когда в досье полностью приводятся все детали.



Вариант оформления АФИ - АФИ-МФ

Пример: АФИ-МФ не упоминается в разделе

3.2.S.1.2 Структура (название, производитель)

Должны быть представлены: структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярную формулу и относительную молекулярную массу.

Эта информация должна согласовываться с помещённой в разделе 3.2.S.1.1. Для АФИ существующих в виде солей, также должна быть приведена молекулярная масса свободного основания или кислоты.



Вариант оформления АФИ – полное описание

Получение полной информации по этому варианту ДП:

Информация в разделах 3.2.S АФИ должна быть представлена в ДП так, как это указано в последующих разделах данного руководства.



Структура НД в разделах АФИ

- 2.3.S Лекарственная субстанция (или АФИ)
- 2.3.S.1 Общая информация
- 2.3.S.2 Производство
- 2.3.S.3 Квалификация
- 2.3.S.4 Контроль лекарственной субстанции
- 2.3.S.5 Эталонные стандарты или материалы
- 2.3.S.6 Система закрывания контейнеров
- 2.3.S.7 Стабильность



Общая информация – Общие недостатки

S.1.3: Общие свойства

Растворимость АФИ всегда должна быть охарактеризована:

- Количественно (в пределах физиологического диапазона рН: 1.2-6.8)*
- Как функция **объёма растворимости дозы**:

Наивысшая доза (мг) = x мл

Наименьшая растворимость* (мг/мл)

Если $x \leq 250$ мл, АФИ считается **высоко водорастворимой по БКС**.



Общая информация – Обычные недостатки

- Если АФИ не сильно растворима по БКС, то потребуется внести в раздел 2.3.S.3.1 данные по:
 - Полиморфизму, и
 - Размеру частиц



2.3.S.2 Производство

- Информация о производителе;
- Технологическая диаграмма;
- Описание производственного процесса:
 - АФИ-МФ: Краткий обзор в досье, смотрите руководство.
 - Полное описание в досье: детальное описание (включая количества сырьевых материалов, растворителей, катализаторов, реагентов (в масштабах коммерческой серии), критические моменты, контроль за процессом, оборудование и условия протекания процесса (например, температура, давление, рН, время).

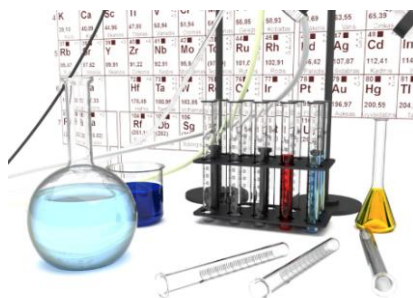


Производство АФИ – Обычные недостатки

Контроль исходных материалов (ИМ)

Смотрите S.2.2 и S.2.3, чтобы получить исчерпывающие разъяснения по поводу:

Исходных материалов АФИ (= МКГ Q7), и исходных материалов для синтеза.



Производство – Обычные недостатки

Исходный материал (ИМ) описанный в ДП должен:

- Быть синтетическим прекурсором, отстоящим на одну или более стадии от последнего промежуточного соединения (производные АФИ, такие как кислота/основание/соль/эфир – не являются “последними промежуточными соединениями”)
- Представлять собой хорошо изученную, выделенную, очищенную субстанцию
- Иметь хорошо разработанные спецификации (по идентичности, количественному определению, чистоте)
- Представлять собой существенный структурный фрагмент АФИ



2.3.S.3.1 Квалификация обычные недостатки

Для плохо-растворимых АФИ, следует охарактеризовать полиморфизм.

- Источниками информации о полиморфизме могут быть: научная литература, патенты или компендиумы.
- Если они недоступны, необходимо провести скрининг на полиморфизм (исследование кристаллизации с использованием различных растворителей в различных условиях).
- При возможности существования различных форм: форма должны контролироваться в спецификации АФИ, чтобы гарантировать, что это та же форма, что в биологе.



Распределение размера частиц

Аналогично, для плохо-растворимых АФИ (или микронизированных АФИ), **размер частиц** должен быть охарактеризован (**включая те лоты, которые использовались при клинических испытаниях и исследованиях биоэквивалентности**).

- Пределы должны быть включены в спецификации АФИ (d10, d50, d90), **на основе результатов биолога.**
- Смотрите алгоритм принятия решений #3 в МКГ Q6A в отношении размера частиц.



2.3.S.3.2 Характеризация примесей – обычные недостатки

- В обсуждении примесей должно быть указано, какие из потенциальных примесей являются продуктами деградации.
- Пределы содержания примесей должны быть установлены надлежащим образом (МКГ Q3A).
- Использование катализаторов в процессе синтеза, должно контролироваться в спецификациях, если только против этого не будет приведено убедительных обоснований (в виде серийных результатов).



Примеси – обычные недостатки

- Следует обсудить все потенциальные остаточные растворители и контролировать их в спецификациях если только против этого не будет приведено убедительных обоснований.

Пределы принятые МКГQ3С применимы для ПК.

- Растворители 2 класса (до последнего этапа): не должны контролироваться и обосновываться: лимит 10% от пределов установленных МКГ для 6 последовательных пилотных или 3 последовательных промышленных серий (промежуточного продукта или АФИ).
- Растворители применяемые на последней стадии (включая этапы очистки/кристаллизации) должны контролироваться всегда.



2.3.S.4 Контроль лекарственной субстанции – обычные недостатки

Обратите внимание, что для досье ГФП, официальными спецификациями АФИ, являются спецификации заявителя или производителя ГФП.

- Спецификации должны содержать тесты/пределы соответствующие существующим компендиальным монографиям. Компендиумы содержат **минимальные** требования. Примеси во всех компендиальных монографиях должны рассматриваться на предмет того, требуется ли контроль (стр. 22 руководства по качеству).
- Не включайте необязательные тесты (например, в Евр.Ф “Отличительные признаки” в частности тесты на растворимость)



2.3.S.5 Эталонные стандарты или материалы обычные недостатки

Первичные стандарты:

- В случае если существует компендиальный эталонный стандарт (ЭС), то он должен служить первичным стандартом по которому квалифицируются все стандарты производителя.
- Если не существует компендиального ЭС, то первичные стандарты должны пройти тщательную очистку и быть полностью охарактеризованы. Абсолютное содержание должно быть заявлено следующим образом:

Количественное определение = 100% - органических примесей (квантифицированных путём количественного определения, например, ВЭЖХ или др.) – неорганических примесей – содержания воды – остаточных растворителей.



Эталонные стандарты – обычные недостатки

Вторичные (рабочие) стандарты

Устанавливается по пригодному первичному стандарту.

Предоставить:

- Сравнительные ИК спектры (первичные в сравнении со вторичными стандартами)
- Сертификат анализа, включая количественное определение в сравнении с первичным стандартом.



2.3.S.7 Стабильность – требования ППК по тестированию

Для программы преквалификации АФИ требуется создать следующие условия длительного хранения: либо **30°C±2°C/65%±5%** отн.влажн., либо **30°C±2°C/75%±5%** отн.влажн., *если только не будет представлено документальных подтверждений того, что хранение при данных условиях невозможно в связи с природной химической нестабильностью АФИ.*

Предоставьте материалы по долгосрочной стабильности для АФИ при 30°C/65% или 30°C/75% отн.влажн., или предоставьте документальное подтверждение, что такие условия хранения являются неподходящими.



2.3.S.7 Стабильность – требования ППК по тестированию

Если данные по долгосрочной стабильности при 30°C/65% или 30°C/75% отн.влажн., отсутствуют:

- примите на себя обязательства наработать такие материалы на следующих трёх промышленных сериях,
- предоставьте подписанный детальный протокол описывающий данную программу стабильности; и
- Примите обязательство (с указанием сроков) представить поправки, корректирующие рекомендованные условия хранения и провести повторную проверку через 24 месяца, когда будут наработаны новые данные по стабильности.



Курсы для производителей Украина/Россия – апрель 2011



**Программа
преквалификации
(ППК)
Требования к досье
Часть II: ГФП
Избранные
требования и
общие
недостатки**



НД структура разделов для ГФП

2.3.P Лекарственный препарат (или ГФП)

2.3.P.1 Описание и состав лекарственного препарата

2.3.P.2 Фармацевтическая разработка

2.3.P.3 Производство

2.3.P.4 Контроль вспомогательных веществ

2.3.P.5 Контроль лекарственного препарата

2.3.P.6 Эталонные стандарты или материалы

2.3.P.7 Система закрывания контейнеров

2.3.P.8 Стабильность



P.1 Описание и состав

Представьте описание и состав ГФП:

Component and quality standard (and grade, if applicable)	Function	Strength (label claim)					
		Quant. per unit	%	Quant. per unit	%	Quantity per unit	%
<complete with appropriate title e.g. Core tablet, Contents of capsule, Powder for injection>							
Subtotal 1							
<complete with appropriate title e.g. Film-coating >							
Subtotal 2							
Total							



Р.1 Описание и состав

Описание должно быть таким же, как в спецификации ГФП и образце.

Состав должен совпадать в оригинале производственных записей и в записях по биолоту

Должен быть представлен качественный состав красителей, оболочек капсул, чернил. (Требуется отметить: в инструкции для пациента (ИП), резюме свойств препарата (РСП) и докладе по общественной оценке ВОЗ (ДОО ВОЗ)).



Р.2 Фармацевтическая разработка

В данном разделе:

- должна содержаться информация по **исследовательской части разработки**
- должны идентифицироваться и описываться **особенности формулы (ККС*) и процесса (КПП*)**, которые могут оказывать влияние на воспроизводимость серий, активность препарата и качество лекарственного препарата.

*Критические качественные свойства/критические параметры процесса (МКГ Q8)



Р.2.1 Компоненты лекарственного препарата общие недостатки

Следует рассмотреть **совместимость АФИ со вспомогательными веществами**.

Для комбинированных препаратов с фиксированным содержанием компонентов (ФДК), рассматривается **совместимость АФИ с АФИ**.

- Сообщений о внешнем виде недостаточно. Необходимо включать результаты хроматографических исследований (количественное определение и чистота).

Подсказка: включите (РСП/инструкция к препарату) качественный состав препарата сравнения в резюме и **совместимость для обычных вспомогательных веществ можно будет считать установленной**.



Р.2.2 Разработка формулы лекарственного препарата

- Опишите разработку ГФП
- Обсудите различия между клиническими/БЭ формулами и предлагаемой формулой.
- Рассмотрите результаты сравнительных исследований *in vitro* (например, растворения).

Для ППК, требуется сравнить БЭ серии и препарат сравнения в 3 средах (см. Приложение 1 Руководства по качеству).



Р.2.2.1 Общие недостатки Нанесение бороздки

Нанесение разделительной бороздки может быть рекомендовано или может требоваться в тех случаях когда это:

- Указано в ВЗ
- Внесено в спецификацию ГФП привлечённого в список препаратов сравнения
- Разделение на дробные дозы является необходимым в соответствии с одобренным режимом дозирования.

Бороздка должна быть упомянута в описании ГФП (спецификация, РСП).



Р.2.2.1 Общие недостатки Нанесение бороздки

- Если разделение делается только **облегчения проглатывания**, тогда в записи (например, в РСП) должно быть указано - “Разделительная бороздка предназначена только для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы”
- Если она предназначена для **разделения на равные дозы**, то равноценность половинок должна быть подтверждена, произведёнными исследованиями. См. стр. 35, Руководства по качеству.



Р.2.2 Лекарственный препарат

Р.2.2.2 Излишки – оправдывают любые излишки

Излишек АФИ для продления срока хранения - неприемлем.

Приемлемое оправдание излишка АФИ – потери АФИ в процессе производства.

Последнее может быть обосновано, если будет показано, что серии содержащие излишек дают при количественном определении показатели по высвобождению близкие к 100%.



Р.2.3 Разработка производственного процесса

Объясните **выбор и оптимизацию** производственного процесса, в особенности критических аспектов.

Различия между производственным процессом (ми) осуществлённым при производстве **БЭ серии** и **предлагаемым процессом** должны обсуждаться и обосновываться.

Представляемый производственный процесс должен быть репрезентативен по отношению к процессу осуществлённому при производстве биолота. По этой причине, **сравнение записей по исполнению биолота с представляемым оригиналами записей** является важной частью процесса оценки.



Производство

- Производственный участок
- Формула кг/серия
- Производственный процесс
- **Контроль по ходу процесса**
- **Валидация процесса**



Р.3 Производство

Контроль критических этапов и промежуточных продуктов

Критические этапы: должны быть представлены **тесты** выполняемые на критических этапах производственного процесса и **критерии приемлемости**.

Промежуточные продукты: предоставить спецификации для выделенных промежуточных продуктов.

Тесты должны быть **пригодны для соответствующих лекарственных форм** (напр., для таблеток: **индивид./средн. вес, ломкость, распадаемость, твёрдость, толщина**), а **частота тестирования** должна быть указана в оригинале протокола



Р.3 Производство продолжение

Р.3.5 Валидация и/или оценка процесса

Соответствие протокола валидации процесса, включая:

- **план отбора образцов (например, на однородность смеси),**

- **сравнительная растворимость в сопоставлении с биосерией (biobatch) должна включаться в качестве теста ГФП для твёрдых пероральных форм**

- **поручительство, что 3 последовательные серии ГФП производственного масштаба будут использованы в будущей валидации**

Для стерильных препаратов должны быть представлены результаты



Валидация процесса – требования ПК

- При ПК проводится различие между “отработанными” генериками, и “новыми” (для данного производителя) препаратами. Отработанные генерики выпускаются заявителем не менее 5 лет, и при этом не менее 10 товарных серий должны быть выпущены в течение предшествующего года, или 25 серий в течение предшествующих трёх лет.
- Для этих препаратов, вместо процесса валидации и некоторых материалов по фармацевтической разработке, требуется представить **обзор качества препарата** по всем сериям выпущенным в предшествующем году. **Приложение 2, Руководства по качеству**



Р.4 Контроль вспомогательных веществ

Отметьте:

- Новые вспомогательные вещества не принимаются для ПК.
- В препаратах представляемых для ПК должны использоваться только те вспомогательные вещества на которые имеется официальная фармакопейная монография.
- Следует избегать материалов животного происхождения везде где это возможно.



Р.4 Общие недостатки

Приемлемые **красители** : “Японские фармацевтические вспомогательные вещества”, “Руководство по неактивным ингредиентам” FDA, или “Список разрешенных пищевых красителей” ЕС.

Требования по **ароматизаторам**:

- Качественный состав красителя ароматизатора.
- Декларация о соответствии ароматизатора требованиям к пищевым продуктам или принятым в США или требованиям ЕС (напр., директиве 88/388/ЕЭС).



Р.4 Общие недостатки продолжение

От поставщиков требуется представить Декларации по рискам связанным с бычьим губчатым энцефалитом/трансмиссивным губчатым энцефалитом (БГЭ/ТГЭ) на следующие вспомогательные вещества животного происхождения:

Стеариновая кислота, стеарат магния и другие стеараты

Желатин

Фосфаты (напр., двухосновный фосфат кальция)

Если вещество растительного происхождения, то соответствующего заявления будет достаточно.



Форма ГФП:



Обратитесь к общим главам по лекарственным формам по поводу тестов/вопросов связанных с конкретной лекарственной формой, включая **Международную фармакопею (Четвёртое изд., Приложение 1, 2008)**:

<http://www.who.int/phint/en/p/docf/>



Р.5 Контроль лекарственного препарата общие недостатки

- Спецификация ГФП должна быть представлена от компании ответственной за контроль при выпуске.
- Необходимы, как спецификации оформленные при выпуске, так и в процессе хранения (они могут быть объединены в общую спецификацию)
- Спецификация должна включать учётный номер, версию, дату, соответствующий стандарт и должна быть датирована и подписана уполномоченными сотрудниками (т.е., руководителями отдела контроля качества (ОКК) или отдела обеспечения качества (ООК)).



Р.5 Общие недостатки продолжение

- Спецификация должна включать все стандартные тесты для лекарственного препарата с интервалом значений для данной лекарственной формы.
Например, твёрдые пероральные: описание, подлинность, однородность (ОС или ОМ), количественное определение, родственные соединения, растворимость, микрофлора...
- Тест на подлинность, см. руководство МКГ Q6A (Или ИК или, например, 2 хроматографические методики с различными принципами разделения, или комбинация методик в одной процедуре, например, ВЭЖХ/ УФ детектор на диодной матрице...)



Р.5 Общие недостатки продолжение

Методы и Валидация

- Должны быть представлены копии внутренних аналитических методик (и сопровождающей валидации),
- Должны быть включены адекватные тесты пригодности системы ТПС, обычно:
 - Количественное определение (включая растворение): точность и асимметрия пиков или тарелок или разрешение
 - Чистота (включая растворители): точность и разрешение



Р.5 Общие недостатки продолжение

Верификация методик компендиальных ГФП

- Для методов *количественного определения*, верификация должна включать специфичность, правильность и повторяемость (воспроизводимость методики). Например, в целях исключения влияния вспомогательных веществ.
- Для методов определения *родственных соединений*, верификация должна включать, специфичность, правильность и повторяемость (см. выше). Для родственных соединений не обозначенных в монографии, ожидается полное описание постановки метода, применительно к этим родственным субстанциям.



Р.8 Стабильность: Преквалификационные требования Серии необходимые для установления сроков годности

Сложные ГФП:

- стерильные препараты, дозированные ингаляционные препараты, сухие порошковые ингаляционные препараты и трансдермальные системы.
- ритонавир/лопинавир ФДК таблетки и ФДК препараты содержащие рифампицин или артемисинин.

Необходимы две пилотные серии

Несложные ГФП, например, твёрдые формы ГФП с немедленным высвобождением (с известными исключениями), не стерильные растворы

Первая пилотная партия больше, а вторая может быть меньше (для твёрдых лекарственных форм таблеток или капсул требуется 25 000 или 50 000).



Преквалификационные требования

Условия длительного хранения:

Обратите внимание: с 1 сентября 2011 потребуются собрать данные по длительному хранению при 30°C/75% отн.влажн.

Все преквалификационные заявки, поданные после этой даты, должны будут содержать материалы полного* исследования по длительному хранению при 30°C ± 2 °C/75 % ± 5% отн.влажн., если иное не будет обосновано надлежащим образом.

*В общем случае, следует подавать данные за 6 месяцев.



Стабильность ГФП: требования по представлению

Требования к материалам на момент

представления:

В общем случае:

6 месяцев при 40°C/75% отн.влажн.

и 6 месяцев при 30°C/75% отн.влажн.

Противотуберкулёзные препараты 2-й линии:

3 месяца при 40°C/75% отн.влажн.

и 3 месяца при 30°C/75% отн.влажн.

Обратите внимание, что **все преqualификационные требования по окончательному оформлению досье для противотуберкулёзных препаратов 2-й линии остаются в силе.**



Thank You

