

Фармразработка

Семинар-тренинг

Фармацевтическая разработка с особым вниманием к лекарственным формам для педиатрии

Таллинн, Эстония

15-19 октября 2007 г.



Фармразработка

Фармразработка готовых лекарственных средств (ГЛС)

Докладчик: Сюзен Уолтерс

Email: susanw@netspeed.com.au



Австралийский взгляд на мир



Что Австралия дала миру (1)



Что Австралия дала миру (2)



Фармразработка ГФП

План выступления

Мы:

- взглянем на процесс разработки в целом и рассмотрим его цели
- изучим соответствующие руководящие документы
- изучим источники информации
- рассмотрим пример с решением



Цели фармразработки: Каково ее назначение?

С точки зрения производителя генериков цель состоит в разработке продукта, который:

- имеет надлежащее качество
- взаимозаменяем с оригинальной маркой (чтобы мы могли избежать дорогостоящих и трудоемких исследований по безопасности и эффективности)



Цели фармразработки: Каково ее назначение?

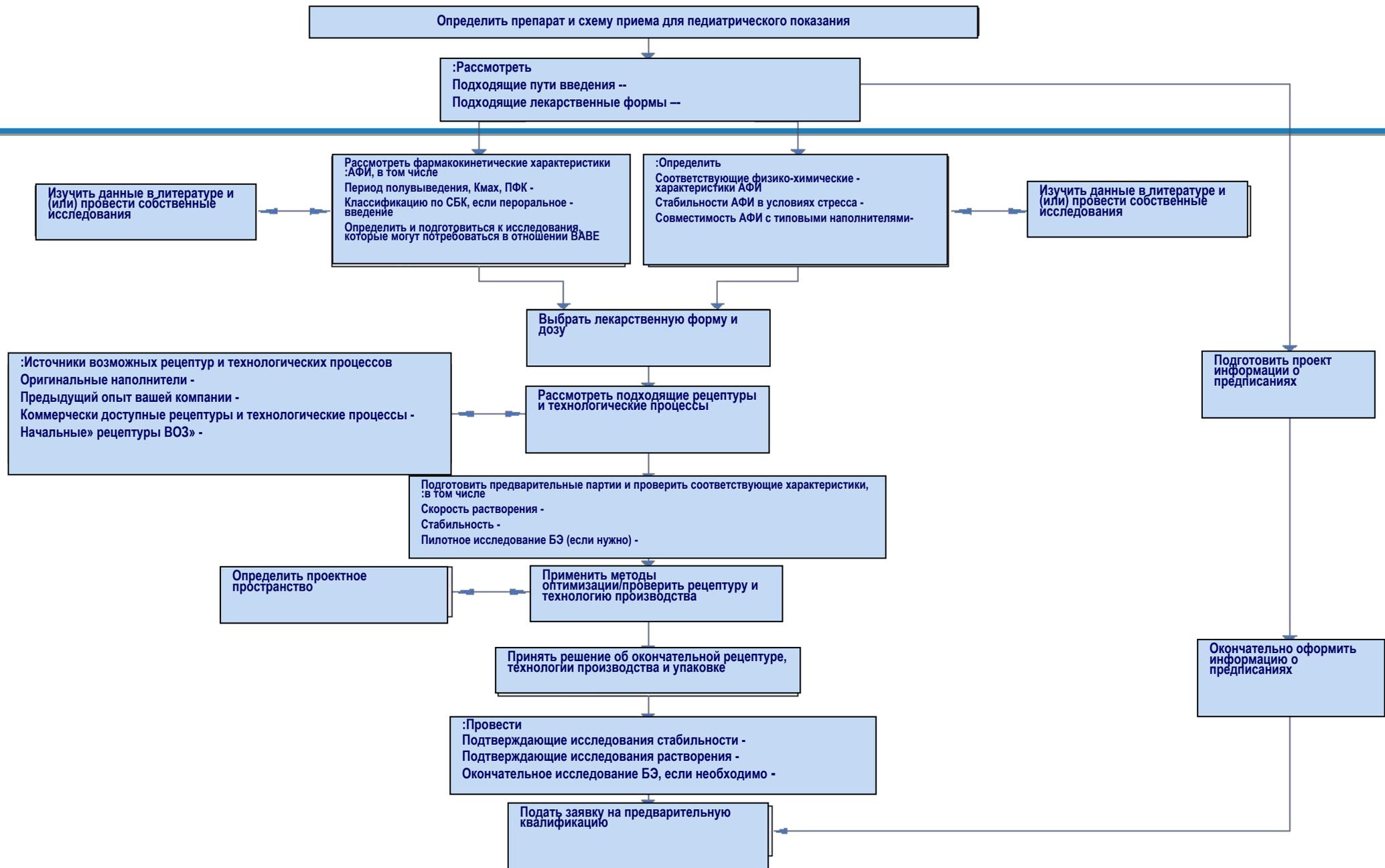
С точки зрения производителя новой лекарственной формы и (или) дозы (например, педиатрической лекарственной формы) цель состоит в разработке продукта, который:

- имеет надлежащее качество
- имеет надлежащую лекарственную форму и дозу
- либо, как установлено, безопасен и эффективен для заявленных показаний и группы больных, либо, как установлено, фармакокинетически взаимозаменяем с маркой, которая, как установлено, безопасна и эффективна для заявленных показаний и группы больных

Вопросы безопасности и эффективности, однако, не входят в сферу моего выступления, поэтому я буду рассматривать только генерики, содержащие те же АФИ в той же лекарственной форме и дозе, что и оригинальный препарат



Разработка педиатрической лекарственной формы



Разработка препарата и технологии

(извините, не знаю источника этой схемы)

Этап **квалификации**

Этап **проверки**

Осн.элементы

Проектирование и К Установка Эксплуатация Перспективный Параллельный

**Сооружения и
Оборудование**

Этап конструирования → Пуск производства

(Протоколы **проверки**) → (Маршрутные карты
и документы о **проверке**)

**Подгот. этап
(Проверка
аналит.
методов)**

Проектирование (лаб.) → **Масштаб. (опытная установка)** → **Производство**
(**Важнейшие признаки** (оптимизация процесса (оконч. размер партии,
и **скрининг формулы**) и **партия стабильности** воспроизводимое
биопартия) **качество**)

Разработка препарата и технологии

**ПОСТОЯННОЕ
УЛУЧШЕНИЕ**

Терминология – из МКГ Q1A(R2) 2003 (стабильность)

- Серийная партия:
 - Партия лекарственного средства или лекарственного препарата, изготовленная в производственном масштабе с помощью производственного оборудования на указанном производственном предприятии
- Опытная партия:
 - Партия лекарственного средства или лекарственного препарата, изготовленная по технологии, которая полностью соответствует технологии, применимой к серийно производимой партии, и воспроизводит эту технологию. Для твердых пероральных лекарственных форм опытная партия обычно составляет минимум одну десятую часть полной серийной партии или 100 тыс. таблеток или капсул (в зависимости от того, какая из этих цифр больше).
- Лабораторная партия **[не определение МКГ]**
 - Партия, меньшая, чем опытная партия, и изготовленная для целей разработки.

**Помните, что масштабирование следует проверять –
характеристики партий могут изменяться при
масштабировании**



Применимые руководящие документы, изданные не ВОЗ

- МКГ Q8 «Фармразработка» (2005)
- МКГ Q9 «Управление рисками качества» (ноябрь 2005)
- МКГ Q10 **ПРОЕКТ** «Система качества в фармацевтике» (май 2007)
- Примечание для руководства по проверке технологий CHMP/QWP/848/96 (ЕС 2001)
 - Старый документ, но информативный и полезный

Применимые руководящие документы ВОЗ

- «Фармразработка», часть 3.2. «Руководства по подаче документов для предварительной квалификации многоисточниковых (генерических) готовых фармацевтических препаратов (ГФП), применяемых в лечении ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза», ВОЗ RQP (2005)
- *Продолжение Перечня стабильных АФИ (устойчивых к разложению АРВ) ВОЗ, дополнение 2 (редакция 1), к «Руководству по подаче документов для предварительной квалификации многоисточниковых (генерических) готовых фармацевтических препаратов (ГФП), применяемых в лечении ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза», ВОЗ RQP (2005)*
- *Дополнительные руководящие указания по наилучшей практике производства: проверка, Приложение 4 к документу ВОЗ TRS 937 (2006)*



Некоторые важные журналы

- *Pharmaceutical Technology* (Фармацевтическая технология)
- *Pharmaceutical Technology Europe* (Фармацевтическая технология в Европе)
- *Pharmaceutical Industry* (Фармацевтическая промышленность)
- *Pharmaceutical Development and Technology* (Фармацевтическая разработка и технология)
- *Drug Development & Industrial Pharmacy* (Разработка лекарств и промышленная фармация)
- *Pharmaceutical Manufacturing* (Фармацевтическое производство)
- *Dissolution Technologies* (Технологии растворения) – бесплатный онлайн-журнал, <http://www.dissolutiontech.com/>
- *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Европейский журнал по фармацевтике и биофармацевтике)
- *Pharmazie in Unserer Zeit* (часто на немецком)
- *S.T.P. Pharma Pratiques* (часто на французском)
- *Pharmaceutisch Weekblad* (часто на немецком)

Часто возможно получить доступ к журналам через университетские интерактивные базы данных



Некоторые важные веб-сайты

- <http://www.who.int/medicines/en/>.
 - Программа ВОЗ по лекарственным средствам
- <http://mednet3.who.int/prequal/>
 - Программа предварительной квалификации ВОЗ
- <http://www.ich.org>
 - Веб-сайт Международной конференции по гармонизации (МКГ)
- <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>
 - Европейские руководящие указания по лекарствам для человека
- <http://www.fip.org/www2/sciences/index.php>
 - Международная фармацевтическая федерация: секция фармацевтических наук
- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>
 - Методы растворения лекарственных препаратов



Как оптимизировать возможность разработки приемлемого препарата? - 1

- Создать коллектив разработчиков
 - Включить в него специалистов с опытом создания рецептур, производства, контроля качества, проверки стабильности
- Подготовить план разработки, установить цели и сроки, отслеживать прогресс путем проведения регулярных встреч (сначала еженедельных)
- Использовать опытный персонал вашей компании, особенно связанный с производственным оборудованием и технологиями
- Изучить литературу на предмет поиска информации:
 - о химических и физико-химических свойствах АФИ
 - об оригинальных препаратах
- Провести эксперименты, чтобы заполнить пробелы в информации
 - Особенно в отношении свойств и совместимости АФИ
- По возможности использовать те же наполнители, что и в оригинальном препарате.
 - Меньше вероятность столкнуться с проблемами совместимости, стабильности, биоэквивалентности
- По возможности используйте типовые технологические операции, по которым у вашей компании есть опыт
 - Больше вероятность обеспечить подходящие свойства растворения и воспроизводимое производство



Как оптимизировать возможность разработки приемлемого препарата? - 2

СУТЬ ВОПРОСА:

- Обеспечить, чтобы наш препарат соответствовал критериям ВОЗ по качеству, стабильности и взаимозаменяемости
- Обеспечить, чтобы наш препарат имел схожие с оригинальным препаратом характеристики растворения при различных значениях pH
- Возможно, понадобится подтвердить биоэквивалентность с оригинальным препаратом
 - См. Приложение 8 к документу ВОЗ TRS 937 (2006) «Предложение от отказе от требований по биоэквивалентности в организме для твердых пероральных лекарственных форм мгновенного высвобождения Типового списка основных лекарств ВОЗ»



Каковы химические и физико-химические свойства АФИ, которые нам нужно знать или которые по крайней мере полезны?

- Растворимость при различных значениях рН
- Кислота или щелочь?
- pK_a и коэффициент распределения
- Стабильность при стрессе (например, кислород, влага, кислота и т.д.)
- Совместимость с типовыми наполнителями



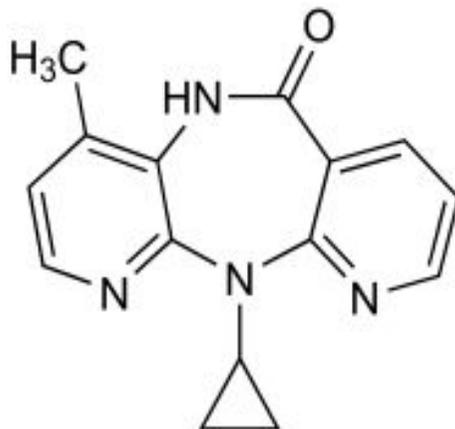
Какую литературу следует искать?

Ищем.....

- ООЗ ВОЗ, если он есть для вашего препарата
 - См. <http://mednet3.who.int/prequal/default.htm>. Ищите *WHO Public Assessment Reports* (*Открытые отчеты об оценке ВОЗ*) в разделе *Quick Links* на правой стороне страницы
- Документацию об оригинальном препарате.
 - Часто можно найти на веб-сайте производителя оригинального препарата.
 - Информация о предписаниях особенно полезно и часто включает перечень наполнителей.
- Пакет утверждения препарата (ПУП) через <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/>
- ЕООО (*Европейский открытый отчет об оценке*)
- Официальную монографию в *Ph Int*
- Монографию в *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (издательство Pharmaceutical Press, последнее издание – 2004 г.).
- Монографию в *The Merck Index* (издательство CambridgeSoft, последнее издание – 2001 г.).
- Нормативную информацию
 - См., например, информационную линию ВОЗ e-drug@healthnet.org.



Анализ ситуации: новая марка пероральной суспензии «Невирапин», 50 мг/5 мл - 1



Зачем нам нужно знать химическую структуру?

- Чтобы определить, чем является активное вещество – кислотой, щелочью или нейтральным
- Чтобы содействовать разработке процедур анализа
- Чтобы определить вероятную совместимость или несовместимость
 - На основании знания органической химии
- Чтобы обосновать другие решения и прогнозы, основанные на химии

Анализ ситуации: новая марка пероральной суспензии «Невирапин», 50 мг/5 мл - 2

- Мы планируем разработать педиатрический препарат, который содержит то же активное вещество, в той же дозе и форме, что и существующий педиатрический препарат.
- Производитель оригинального препарата - Boehringer Ingelheim. Фирменное название – пероральная суспензия «Вирамун» (*Viramune*®) 50 мг/5мл.
- Разрабатываемый препарат – многоисточниковый (генерический) препарат.
- Качество, безопасность и эффективность существующего препарата установлены.
- Препарат будет представлять собой пероральную суспензию, содержащую 50 мг невирапина в каждом 5 мл. Лекарство присутствует как эквивалентное количество полугидратного АФИ.
 - Отметим, что АФИ часто является солью или сольватом активного ингредиента. В этом случае АФИ – полугидрат невирапина.

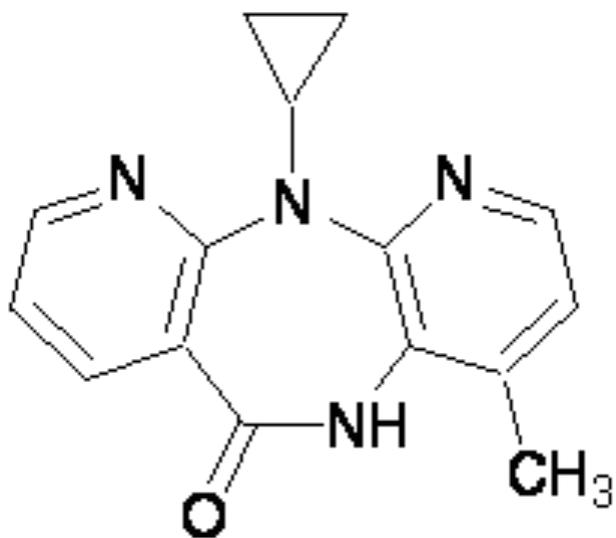


Какие полезные источники информации мы нашли?

- EООО:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viramune/109697en6.pdf>
- Пакет утверждения препарата (ПУП):
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20-933_20-636S009_Viramune.htm
- Письмо с утверждением <http://www.fda.gov/cder/ogd/rld/20933s3.PDF>
- Официальная монография в *Ph Int.*
- Монография в *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons* (издательство The Pharmaceutical Press, 2004 г.).
- Монография в *The Merck Index* (издательство CambridgeSoft, 2001 г.).
- Нормативная информация о возможной примеси в АФИ. См.
<http://www.medicalnewstoday.com/articles/82050.php>



Какую полезную информацию мы нашли? - 1



- Невирапин – липофильный (коэффициент распределения 83) и по существу неионизированный при физиологическом pH
- Как слабая щелочь (pK_a 2,8), невирапин демонстрирует повышение растворимости при кислотном pH
- Растворимость в воде (ангидрата) – 90мкг/мл при 25°C
- Невирапин, как правило, стабильный при напряжении

Какую полезную информацию мы нашли? - 2

- Существуют две кристаллических формы АФИ
- В напряженных состояниях полиморфические изменения не наблюдались
- АФИ (полугидрат) негигроскопичен
- Синтез двух кристаллических форм схож до этапа окончательной сушки
- Характеристики профиля примесей четко определены
- Примеси, являющиеся результатом синтеза, токсикологически квалифицированы
- При проверке стабильности АФИ продуктов расщепления не выявлено
- АФИ измельчается с целью получения приемлемого гранулометрического состава для суспензии
- Невирапин официально описан в Международной фармакопее
- Данные анализа партий подтвердили, что полугидрат невирапина соответствует спецификациям



Какую полезную информацию мы нашли? - 3

- Производитель оригинального препарата продает пероральную суспензию (**Viramune[®] 50 мг/5 мл**), содержащую невирапин (присутствует как полугидрат в концентрации 10,35 мг/мл).
 - То есть активное вещество – невирапин, АФИ – полугидрат невирапина
- Наполнители в оригинальной рецептуре:
 - Карбомер 934Р (синтетические поперечно связанные полимеры акриловой кислоты с высоким молекулярным весом), метил- и пропилгидроксибензоаты, сорбитол, сахароза, полисорбат 80, NaOH, дистиллированная вода.
- Срок годности оригинального препарата – 3 года.
 - Препарат следует использовать в течение 2 месяцев после вскрытия («эксплуатационная» стабильность).
- Особых мер предосторожности при хранении производитель оригинального препарата не оговаривает.



Какую полезную информацию мы нашли? - 4

- Тара оригинального препарата – бутылка из белого ПЭВП с двухэлементной крышкой с защитой от доступа детей (наружная оболочка – белый ПЭВП, внутренняя оболочка – натуральный полипропилен) и пенной прокладкой из ПЭНП. Каждая бутылка содержит 240 мл пероральной суспензии.
- К оригинальному препарату прилагается дозировочный шприц на 5 мл (с делениями 0,2 мл) из чистого полипропилена, с силиконовым уплотнением поршня и переходником бутылка-шприц из чистого ПЭНП.

См. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viramune/109697en6.pdf>

<http://www.fda.gov/cder/ogd/rld/20933s3.PDF>

- Монография (Международная фармакопея) разрабатывается для ГФП, пероральной суспензии невирапина
 - Примечание: посмотрите последнюю информацию на сайте ВОЗ

Какую полезную информацию мы нашли? - 5

- Бутылка из ПЭВП инертна и, как продемонстрировано, совместима с активным веществом и другими ингредиентами рецептуры оригинального препарата.
- Процентное содержание противомикробных предохранительных добавок соответствует противомикробной эффективности при проверке по методологии Европейской фармакопеи
- Имеются приемлемые данные, демонстрирующие точность и безошибочность дозирования шприца оригинального препарата
- Ни одна из примесей, образующихся при синтезе, не вызывает разложения
- Метод подготовки пероральной суспензии - стандартный для этой лекарственной формы и хорошо описан. Данные проверки, представленные для трех производственных партий, изготовленных с использованием трех разных партий невирапина, продемонстрировали, что процесс контролируется и обеспечивает как воспроизводимость партий, так и соответствие стандартным спецификациям. Тесты при выпуске типичны и обеспечивают воспроизводимые характеристики препарата.



Какую полезную информацию мы нашли? - 6

- Данные о стабильности оригинального препарата имеются на период до 18 месяцев. Обещают, что данные о долгосрочной стабильности будут предоставляться на постоянной основе.
- Проведено исследование эксплуатационной стабильности, которое имитирует введение дозы 2 мл – одной из минимальных прогнозируемых доз – с помощью средства введения, предназначенного для продажи
- Проведено дополнительное исследование стабильности препарата в условиях заморозания-оттаивания
- На основании результатов этих исследований заявлен эксплуатационный срок годности 60 дней без особых мер предосторожности при хранении



Какую полезную информацию мы нашли? - 7

Данные исследований на живых организмах, предоставленные производителем оригинального препарата, включали следующее:

- Невирапин свободно всасывается (> 90%) после перорального приема у здоровых добровольцев и у взрослых, инфицированных ВИЧ-1.
- Трехстороннее перекрестное исследование, сравнивающее биологическую доступность трех производственных/коммерческих партий с разными параметрами растворения, показало, что все три партии были биоэквивалентны в отношении системного воздействия (ПФК). Статистически существенно различные значения C_{max} и t_{max} оказались такими, что они были посчитаны клинически незначительными.
- В исследованиях, где суспензия вводилась непосредственно с помощью шприца, было продемонстрировано, что рецептуры суспензии и таблеток были сравнимо биодоступными в отношении степени всасывания.
- В исследовании, в котором суспензия вводилась с помощью дозировочной чашки без промывания, суспензия, предназначенная для продажи, была биоэквивалентна суспензии, использованной в клинических испытаниях, однако не была биоэквивалентна продаваемым таблеткам. Это объяснялось неполной дозировкой двух суспензий, потому что около 13% дозы оставалось в чашке.



Какую полезную информацию мы нашли? - 8

- На основании опыта применения для взрослых для педиатрической группы был предложен сравнимый начальный период в 2 недели. Для всех детей, независимо от возраста, предлагается доза 4 мг/кг. Хотя конкретных исследований для установления оптимальной начальной дозы не проводилось, эта доза считалась приемлемой, учитывая воздействие ферментов для обеспечения начальной антиретровирусной активности.
- Были утверждены следующие дозы:
 - Пациенты от 2 месяцев до 8 лет: 4 мг/кг один раз в день в течение 2 недель, затем 7 мг/кг два раза в день
 - Пациенты от 8 до 16 лет: 4 мг/кг один раз в день, затем 4 мг/кг два раза в день



Контрольные испытания оригинального препарата– 1

(эти слайды взяты из презентации Яноша Погани)

- **Получение образца для подтверждения характеристик**
 - Номера партий
 - Срок годности: 3 года и в течение 2 месяцев после вскрытия
 - Указания по хранению: специальных мер предосторожности нет
 - Тара и система укупорки: согласно E000
- **Анализ контроля качества** (гипотетические цифры)
 - Пробирный анализ: 99.9% маркированного количества (МК)
 - Метилгидроксibenзоат (ВЭЖХ) : 0.18% вес/объем
 - Пропилгидроксибензоат (ВЭЖХ) : 0.02% вес/объем
 - Всего связанных веществ: 0.03%
 - Относительный удельный вес (при 25°C): 1.150
 - Вязкость (при 25°C): 1,150 сП
 - pH: 5.80



Контрольные испытания оригинального препарата– 2

Sedimentation. The velocity v of sedimentation of spherical particles having a density ρ in a medium of density ρ_0 and a viscosity η_0 is given by *Stokes' law*:

$$v = \frac{2r^2(\rho - \rho_0)g}{9\eta_0} \quad (9)$$

Качественный состав показывает, что:

- Сахароза и сорбитол используются для корректировки плотности субстрата
- Карбомер 934Р используется для корректировки вязкости
- Полисорбат – смачивающий реагент
- Гидроокись натрия используется для корректировки pH до 5.8

Контрольные испытания оригинального препарата – 3

Наши тесты показывают...

% растворенного АФИ (гипотетические цифры)	Время (мин.)
27	5
42	10
55	15
65	20
76	30
88	45
92	60

- Динамика растворения (% маркированной дозы)
- Аппарат: Фармакопея США USP II (лопастной, 25 об/мин)
- Субстрат: 0.1N HCl
- Объем: 900 мл

См.

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm загружен 13 марта 2007 г.



Контрольные испытания оригинального препарата – 4

Наши тесты показывают...

% растворенного АФИ (гипотетические цифры)	% растворенного АФИ (гипотетические цифры)	% растворенного АФИ (гипотетические цифры)	
рН 6.8 буфер	рН 4.5 буфер	рН 1.2 буфер	Время (мин)
22	15	27	5
27	25	42	10
35	36	55	15
42	42	65	20
49	48	76	30
57	49	88	45
65	49	92	60
76	50	100	90

Динамика растворения (% МК), аппарат: USP II (лопастной, 25об/мин), объем: 900мл – необходимо исследовать разные скорости

Протокол фармразработки

- **Эксперименты с АФИ**
 - Гранулометрический состав
- **Эксперименты с рецептурой**
 - Скрининг лабораторных партий с различными пропорциями наполнителей для совпадения с растворением оригинального препарата
 - Стресс-тестирование избранного состава
 - Совместимость с наполнителями
 - Тест противомикробной эффективности согласно Европейской фармакопее
- **Упаковочные материалы**
 - Размеры и допуски компонентов упаковки
 - Точность и безошибочность дозирочного шприца



Свойства АФИ для конкретного препарата

- Спецификации Международной фармакопеи + пределы остаточных растворителей из производства АФИ
- Физические свойства для конкретного препарата зависят от кристаллизации и последующей физической обработки. Плотность и гранулометрический состав полугидрата невирапина – важнейшие признаки качества. Критерии приемлемости устанавливаются путем измерения размера частиц АФИ оригинального препарата в суспензии и на основании схожести характеристик растворения оригинального препарата и генерика.



Проведите стресс-тестирование АФИ

если в существующей документации этого еще нет

Тип воздействия	Условия	Проба (%)
Контроль	25° С	99.8
36% HCl	80° С, 40 мин.	72.0
5N NaOH	80° С, 2 час. 20 мин.	98.6
30% в вес. отн. H ₂ O ₂	80° С, 2 час. 20 мин.	98.6
Тепло	130° С, 49 час.	101.5
Свет	500 Вт/м ² , 68 час.	101.7
Вода	25° С, 92% ОВ, 91 час.	101.2



Растворимость полугидрата невирапина при 37°C

если в существующей документации этого еще нет

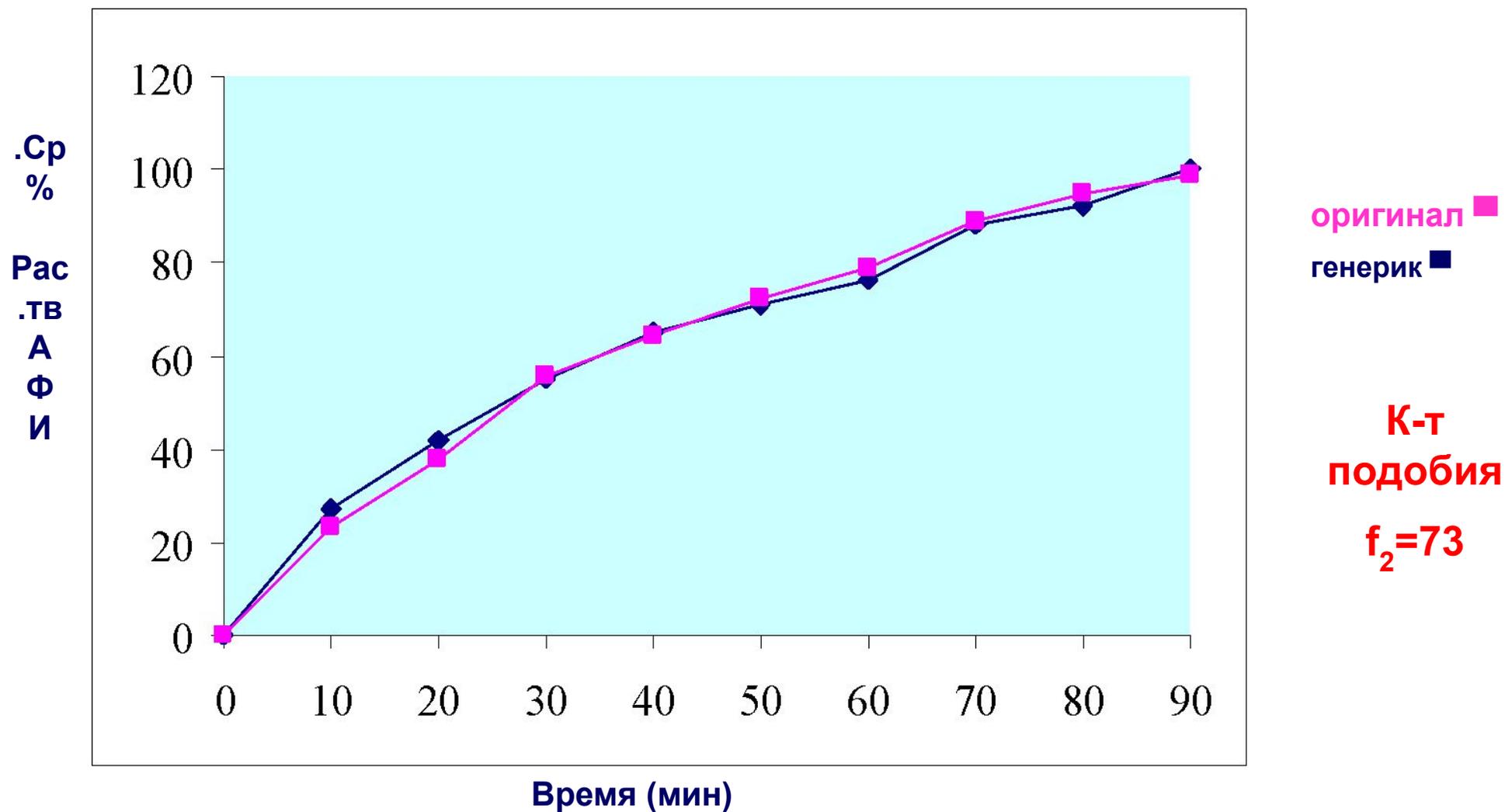
pH	(мг/мл) Растворенный материал (гипотетические цифры)
1.2	2.75
2.1	0.28
3.0	0.08
4.5	0.06
6.8	0.06
7.2	0.06
8.0	0.06

Примечание:

- Полугидрат невирапина относится к BCS2 (низкая растворимость, высокая проницаемость)
 - См. приложение 8 к документу ВОЗ TRS 937 (2006)
- Данные о растворимости важны также для проверки очистки

Динамика растворения оригинального и генерического ГФП

Гипотететические данные



Выбранный состав генерика

Гипотетические цифры

<u>Ингредиенты</u>	<u>мг/5мл</u>
● Полугидрат невирапина	51.7
● Наполнители	
– Карбомер 934Р	7.0
– Метилпарагидроксибензоат	9.0
– Пропилпарагидроксибензоат	0.9
– Сорбитол	900.0
– Сахароза (!)	500.0
– Полисорбат 80	4.0
– Гидроокись натрия	дост. кол-во
– Дистиллированная вода до	5.0 мл



Предлагаемые спецификации ГФП

Гипотетический набор пределов

- Описание: в том числе как минимум цвет, структура, запах
- Определение (ВЭЖХ)
- Растворение (УФ): $Q = 70\%$ за 45 минут
- $pH = 5.0 - 6.1$
- Поставляемый объем
 - Средний объем наполнения: не менее 240 мл
 - Изменение объема наполнения: соответствует требованиям Ph Int
- Связанные вещества: не более 0,1% любой примеси и не более 0,3% всех примесей
- Содержание консервантов (ВЭЖХ)
 - метилпарабен: 98-102% маркированной дозы
 - пропилпарабен: 98-102% маркированной дозы
- Проба: 95.0 - 105.0% маркированной дозы



Совместимость с наполнителями

Этого можно не делать, если используются только те же наполнители, что и в оригинальном препарате

Полугидрат невирапина в твердом состоянии – иллюстративный пример: тепло

Воздействие	Обработка	Наблюдения
Нет	Начальные значения АФИ	Проба:
		Примесь 1:
		Примесь 2:
		Всего неуказанных примесей:
		Всего примесей:
Тепло	АФИ смешивается с наполнителем, смачивается, и тонкий слой порошковой смеси держится при 60°C 4 недели в чашке Петри (открытая система)	Проба:
		Примесь 1:
		Примесь 2:
		Всего неуказанных примесей:
		Всего примесей:

Разработка технологического процесса

- Выберите типовой процесс для пероральных водных суспензий, если возможно – то с помощью нашего существующего метода
- Изготовьте лабораторную партию
 - Если нужно, внесите изменения и изготовьте еще одну лабораторную партию
- Если рецептура вас удовлетворяет, изготовьте опытную партию
 - Если нужно, внесите изменения и изготовьте еще одну опытную партию
 - Помните, что опытная партия изготавливается по технологии, которая полностью соответствует технологии, применимой к серийно производимой партии, и воспроизводит эту технологию
- Изготовьте первичные* партии в предложенной таре и с предложенной системой укупорки для:
 - Исследований биоэквивалентности и растворения
 - Нормативных исследований стабильности
 - Включая исследование эксплуатационной стабильности и стресс-исследование в условиях заморозания-оттаивания
 - Проверки биоэквивалентности, растворения и партий стабильности

*Первичные – в соответствии с определением в руководящих документах ВОЗ/МКГ



Разработка технологического процесса

Отметим, что переход от предварительной к окончательной рецептуре, затем к опытному производству и, наконец, к серийному производству должен быть описан в досье RQR, и должна быть доказана его логичность, обоснованность и непрерывность



Масштабирование

- Протестируйте большое количество образцов из опытных партий, чтобы установить временные допустимые пределы для контроля важнейших технологических параметров (перспективную проверку, внутренние контрольные пределы) с целью определения **проектного пространства*** и стратегии контроля, которая охватывает размер партии, оборудование, упаковку и стабильность конечного продукта. Процесс будет хорошо понятен, когда:
 - будут выявлены и объяснены все важнейшие источники изменчивости
 - изменчивость будет контролироваться процессом
 - признаки качества продукта можно будет точно и достоверно предсказать
- Составляется протокол проверки

* Дальнейшие пояснения см. в МКГ Q8, Q9 и проекте Q10



Испытание на растворимость и биоэквивалентность

Оригинальное ГЛС

Проведите испытание на растворимость минимум на 3 партиях

Выберите партию с промежуточной растворимостью

Контрольный препарат

Генерическое ГЛС

,Выберите серийную партию или не менее 1/10 окончательного размера

Испытуемый препарат

Динамика растворения

Исследование биоэквивалентности

Фармразработка

Резюме и заключение

Вероятность производства препарата, который:

- имеет высокое качество
- стабилен
- постоянен от партии к партии
- биоэквивалентен оригинальному препарату

можно значительно повысить, используя плановый и систематичный подход к разработке препарата и применяя всю опубликованную информацию.

