

ЛЕКЦІЯ 2

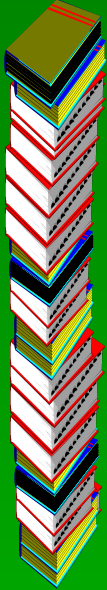
Реєстрація лікарських засобів.
Фармацевтична розробка.

доц. Л.В. Вронська

ТЕРМІНИ

- **Реєстрація/перереєстрація ГЛЗ** - процедура, яка включає ряд етапів експертиз ЛЗ і відповідної НТД, які проводяться компетентними органами (організаціями) та визначеними для цього державними регуляторними органами для отримання реєстраційного посвідчення на ЛЗ та внесення цього ЛЗ в Державний реєстр країни, на ринку якої працює виробник.
- **Заявник (власник реєстраційного свідоцтва)** - юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ефективність, якість та безпеку лікарського засобу в порядку, встановленому законодавством.

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ДОСЬЄ



РЕЄСТРАЦІЙНЕ досьє – комплект документів, які стосуються матеріалів доклінічного вивчення, клінічних випробувань лікарського засобу та їх експертиз; фармакопейної статті або матеріалів, які стосуються методів контролю якості лікарського засобу, проекту технологічного регламенту або даних про технологію виробництва; зразків лікарського засобу і його упаковки; інших матеріалів, які характеризують ефективність, безпечність і якість лікарського засобу.

(Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426)

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їхню відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє.

(Керівництво 42-01-2001, Належна виробнича практика)

Бізнес-процеси СВРО



3 рівні експертизи РД

- Внутрішня експертиза менеджером проекту ДЦ/СР
- Внутрішня експертиза ВР/СВРО
- Зовнішня (державна) експертиза в РО

RD.RA.Reg

Державна
реєстрація



Внутрішня експертиза РД (1)

Експертна функція ВР (критична оцінка даних досьє на відповідність останнім фармакопейним та ін. регуляторним вимогам)*.

*СРП «Експертиза та формування реєстраційного досьє» (AR.RD.RA. Req. Exp.01. SOP).

Мета - підвищити якість РД, що означає:

- Скоротити час реєстрації ЛЗ;
- Скоротити грошові витрати підприємства;
- Зменшити кількість змін після реєстрації.



Внутрішня експертиза РД (2)

Передача документів з ДЦ у ВР

- **При реєстрації:** Модуль 2 (розділ 2.3) і Модуль 3.
- **При перереєстрації:** Комплект документів у відповідності з вимогами Наказу МОЗ України № 426 от 26.08.2005 (доп.15).

Передача документів з СР у ВР

- **При реєстрації:** Модуль 2 (розділи 2.4, 2.5, 2.6, 2.7) і Модуль 4 та 5.
- **При перереєстрації:** PSUR, проект інструкції по медичному застосуванню, зведені дані виробника про стан безпеки медичного застосування ЛЗ.
- Спеціаліст по реєстрації складає **Акт передачі/приймання документів з СР/ДЦ у ВР/СВРО** (обов'язково: дати і підписи).

Технічні вимоги до реєстраційного досьє

- Переплетення не повинно закривати інформацію.
- Текст і таблиці повинні бути з полями.
- Рекомендується використовувати шрифт з розміром кеглю 12.
- Акроніми і скорочення необхідно вказувати в місці їх першого згадування в тексті кожного модуля.
- Рекомендується використання окремої нумерації томів в кожному модулі.

Акт передачі/ приймки документів

Акт передачі/приймання документів (формат ЗТД)

Назва, лікарська форма, сила дії (форма упаковки)

Дата надходження РД у ВР (дд / мм / рр)

<i>Модулі та розділи ЗТД-досьє</i>	<i>Відмітка про наявність (+/-)</i>	<i>Примітка</i>
Модуль 3. Якість		
3.1. Зміст.	Å	
3.2. Основні дані.	Å	
3.2.S. Діюча(-і) речовина(-и).	Å	
3.2.S.1. Загальна інформація:	Å	
3.2.S.1.1. Назва.	Å	
3.2.S.1.2. Структура.	Відсутн.	
3.2.S.1.3. Загальні властивості.	Å	
3.2.S.2. Процес виробництва діючої(-их) речовини(-н):	Å	
3.2.S.2.1. Виробник(-и).	Å	
3.2.S.2.2. Опис виробничого процесу та його контролю.	Å	

Терміни внутрішньої експертизи РД



Тривалість експертизи у ВР:

- при реєстрації - **5 днів**,
 - при перереєстрації - **3 дні**,
 - при внесенні змін в РД - **2 дні**.
-
- Після закінчення експертизи спеціаліст по реєстрації ВР складає **Звіт про результати внутрішньої експертизи**.
 - У випадку наявності зауважень ВР передає досьє на доробку спеціалістам ДЦ і СР. Термін виправлення зауважень **5 днів**.

Звіт про результати внутрішньої експертизи

Звіт ВР про результати внутрішньої експертизи матеріалів РД (Формат ЗТД)

ГЕПАЦЕФ КОМБІ, порошок для розчину для інєкцій по 2 г у флаконах

Назва, лікарська форма, сила дії (форма упаковки)

Дата надходження РД у ВР (дд / мм / рр) Дата завершення внутрішньої експертизи (дд / мм / рр)

Основні розділи РД	Зауваження внутрішніх експертів ВР / СВРО	Примітки
2.3. Загальне резюме з якості	Виправити оригінал-макети.	
Модуль 3 «Якість»		
3.1. Зміст.		
3.2. Основні дані.		
3.2.S. Діюча речовина.		
3.2.S.1. Загальна інформація.		
3.2.S.1.1. Назва.	Неправильно вказана МНН діючої речовини	
3.2.S.1.2. Структура.		
3.2.S.1.3. Загальні властивості		
3.2.S.2. Виробництво.		

Формування РД

Порядок формування реєстраційного досьє у ВР.

Матеріали, передані з ДЦ і СР, доповнюються :

- **При реєстрації:** Модуль 1 і 2 (Розділи 2.1 і 2.2.).

- **При перереєстрації і внесенні змін:** Заявки і супровідні документи.

- Сформоване РД передається для візування начальнику СВРО і директору ДіР на затвердження.
- Затвержене досьє передається менеджеру по реєстрації СВРО для подання в РО.

ТЕРМІНИ ЕКСПЕРТИЗИ РД в регуляторних органах



ТЕРМІНИ ЕКСПЕРТИЗИ (згідно *Наказу №426*)



При реєстрації не більше **210** днів

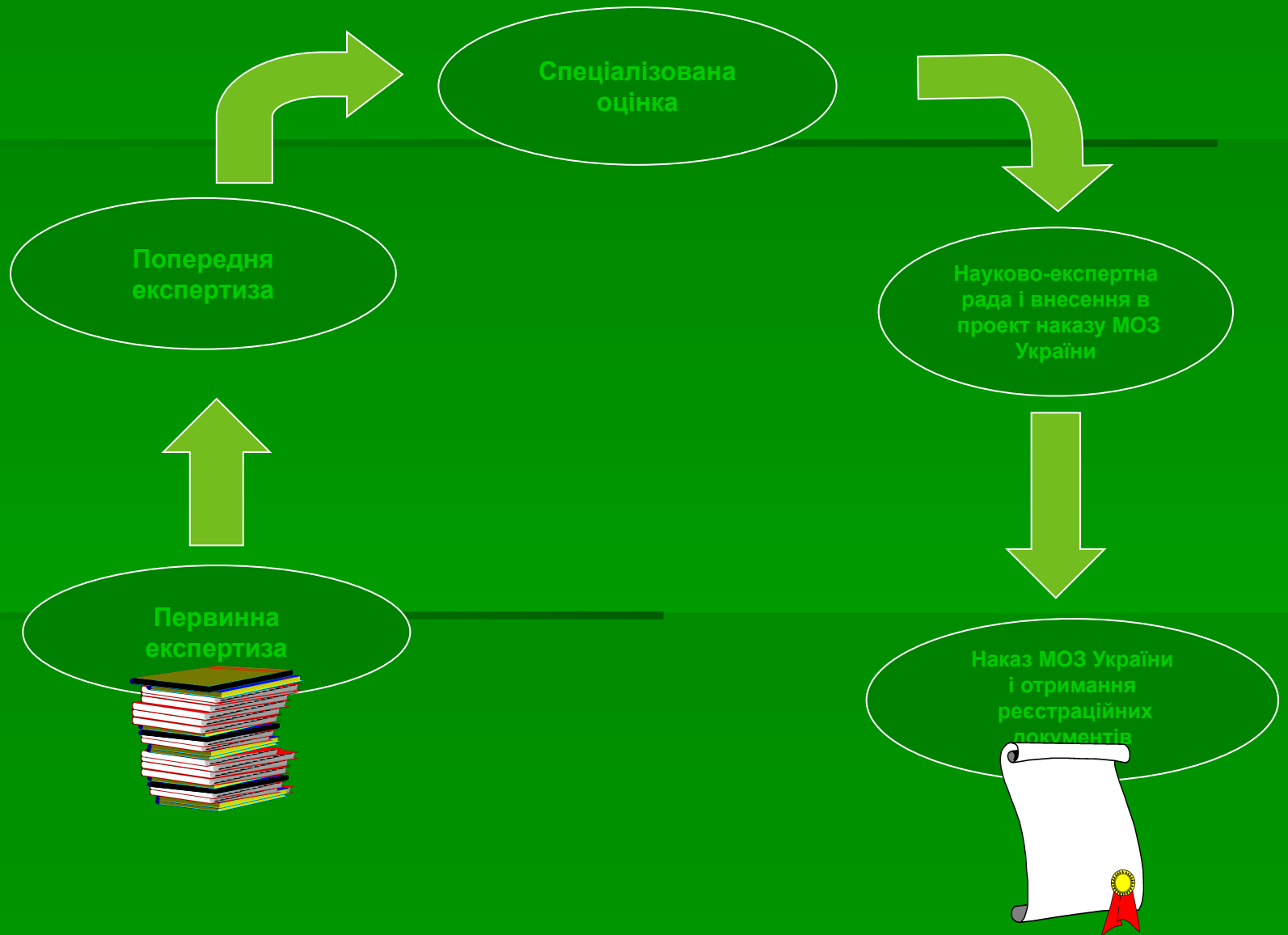
При перереєстрації не більше **90** днів

При внесенні змін не більше **60** днів



(за виключенням часу знаходження матеріалів на доробці у заявника)

Порядок експертизи ГЛЗ в ДФЦ



Мета і терміни експертизи РД в регуляторних органах (1)

Первинна експертиза заявки на предмет винесення мотивованого заключення про можливість реєстрації (перереєстрації) ЛЗ.

За її результатами складається угода про проведення експертизи, вартість якої визначається у встановленому порядку, в залежності від типу заявки.

Попередня експертиза, метою якої є перевірка відповідності наданих реєстраційних матеріалів, встановленим вимогам з точки зору повноти об'єму і правильності оформлення. Термін проведення **15 днів**.

При наявності зауважень заявник може допрацювати РД у відповідності з зауваженнями ДФЦ протягом **90** календарних днів у випадку реєстрації і **15** календарних днів у випадку перереєстрації.

Спеціалізована оцінка реєстраційних матеріалів та результатів додаткових експертиз (досліджень) ЛЗ з метою складання мотивованих висновків відносно безпеки і якості ЛЗ і рекомендації або не рекомендації його до державної перереєстрації

Мета і терміни експертизи РД в регуляторних органах (1) Спеціалізована експертиза

РО мають право :

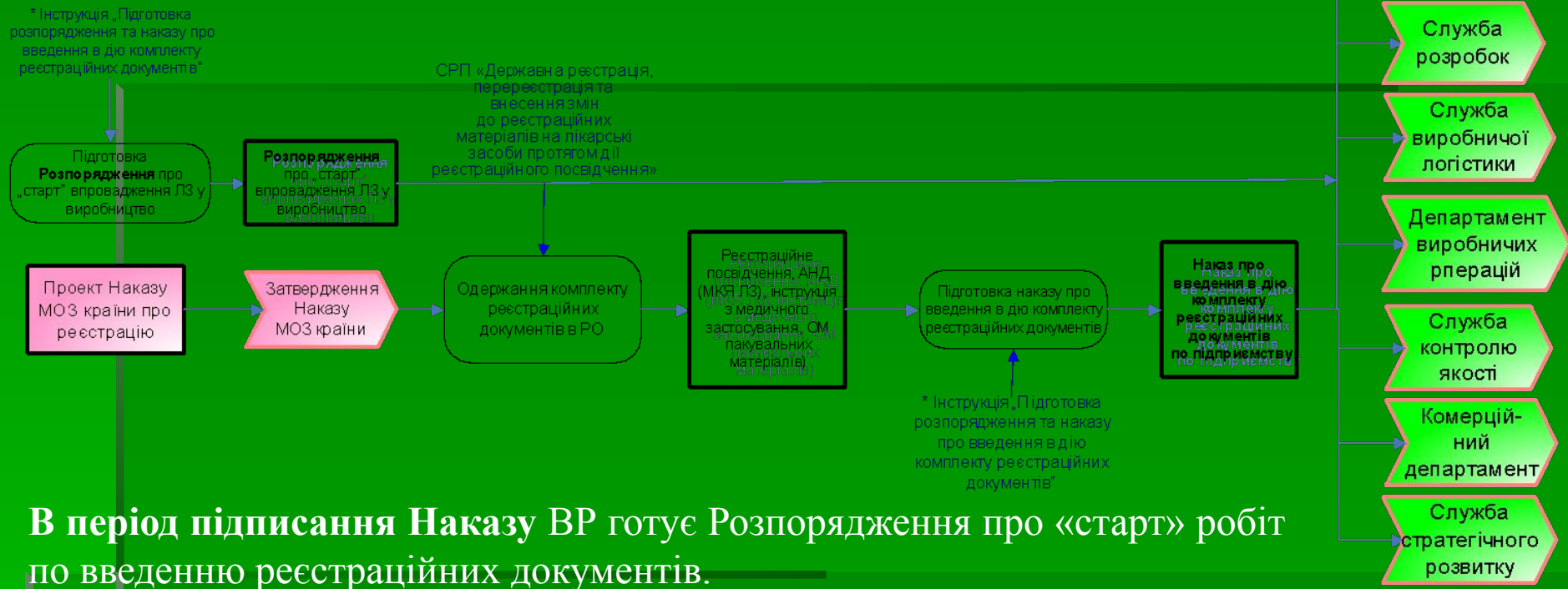
- прийняти рішення про проведення додаткової експертизи даних, наведених у реєстраційних матеріалах, на їх відтворюваність;
- Вимагати надання додаткових матеріалів відносно ефективності, безпеки і якості лікарського засобу (інструкцію для медичного застосування, PSUR, МКЯ і т.д.)

При отриманні від РО зауважень до реєстраційних матеріалів спеціаліст ВР протягом **1** дня робить запит у відповідні підрозділи, проводить експертизу внесених зауважень і протягом **10** днів надає відповідь у РО (СРП AR.RD.RA.Req.01.SOP).

При непередставленні протягом **90** днів в ДФЦ допрацьованих матеріалів або листа з обґрунтуванням термінів, необхідних для їх доопрацювання, ЛЗ знімається з розгляду.

При відсутності зауважень ЛЗ отримує рекомендації, відносно реєстрації/перереєстрації і вноситься в проект Наказу МОЗ (термін підписання 1 міс.) .

Порядок введення реєстраційної документації



В період підписання Наказу ВР готує Розпорядження про «старт» робіт по введенню реєстраційних документів.

Після підписання Наказу Менеджер по реєстрації отримує реєстраційні документи в РО та інформує менеджерів корпорації. ВР готує Наказ про введення в дію комплексу реєстраційних документів по підприємству (СРП AR.RD.RA. Req. 05. SOP «Порядок введення в дію реєстраційних документів»).


Склад реєстраційного досьє у форматі СТД (Модуль 3 Якість/Фармацевтична розробка)




1. Note for Guidance on **Pharmaceutical Development**. – EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH (ICH Topic Q8). – May 2006. – 9 p.
2. Настанова 423.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. **Фармацевтична розробка** / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О.Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 16 с.
3. Note for Guidance on Quality of **Modified Release Products**: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section 1 (Quality). – CPMP/QWP/604/96. – 1999. – 15 p.
4. Guideline on the Pharmaceutical Quality of **Inhalation and Nasal Products**. – EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. – London, 16 February 2005. – 25 p.
5. Guideline on Quality of **Herbal Medicinal Products** / Traditional Herbal Medicinal Products. – CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00). – 30 March 2006. – 11 p.
6. Настанова 423.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. **Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності**. - Київ, МОЗ України, 2004. – 38 с.
7. Фармацевтический сектор: **Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС**/Под ред. А.В.Стефанова и др. – К.:МОРИОН, 2002. – 256 с.

- Thomas J. DiFeo. Drug Product Development. A Technical Review of Chemistry, Manufacturing, and Control Information (...). Johnson&Johnson. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. Vol. 29, № 9, pp. 939-958, 2003.
- В.Т. Чумак, О.П. Баула, Гос. Фармакологический центр МЗ Украины. **Фармацевтическая разработка – залог качества генерических лекарственных препаратов**. «Фармацевтическая промышленность», Москва, 2/2007, с. 30-34
- А.П. Мешковский. **Фармацевтическая разработка – связь с валидацией**. Фармация, Москва, 1/2008, с.

Мета:



1) Розглянути методологічний підхід до фармрозробки (ICH Q8) лікарських засобів у взаємозв'язку з структурними елементами реєстраційного досьє (CTD);



2) зрозуміти принципово які зміни у підходах до фармрозробки відбулись останнім часом і в чому полягають відмінності традиційної і «нової» регуляторних культур.

Складові сучасної фармацевтичної розробки

Розробка лікарських препаратів повинна базуватись на декількох складових:

- на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки (ICH Q8);
- на вимогах до якості ЛЗ;
- на медично-біологічних вимогах до ЛЗ;
- на принципах і правилах забезпечення якості, зокрема - GMP;
- на сучасному науковому рівні знань, який може включати результати власних фундаментальних досліджень і дані літератури;
- на вичерпній інформації про діючі речовини, викладеній у Drug Master File (DMF);
- на широкому асортименті допоміжних речовин і науковому підході до їх застосування.

Головні структурні елементи Керівництва ІСН Q8 «*Pharmaceutical Development*»

1. Компоненти лікарського препарату

- 1.1. Лікарська речовина
- 1.2. Допоміжні речовини

2. Лікарський препарат

- 2.1. Розробка складу
- 2.2. Надлишки
- 2.3. Фізико-хімічні і біологічні властивості

3. Розробка виробничого процесу

4. Система контейнер/пакувальний елемент

5. Мікробіологічні властивості

6. Сумісність

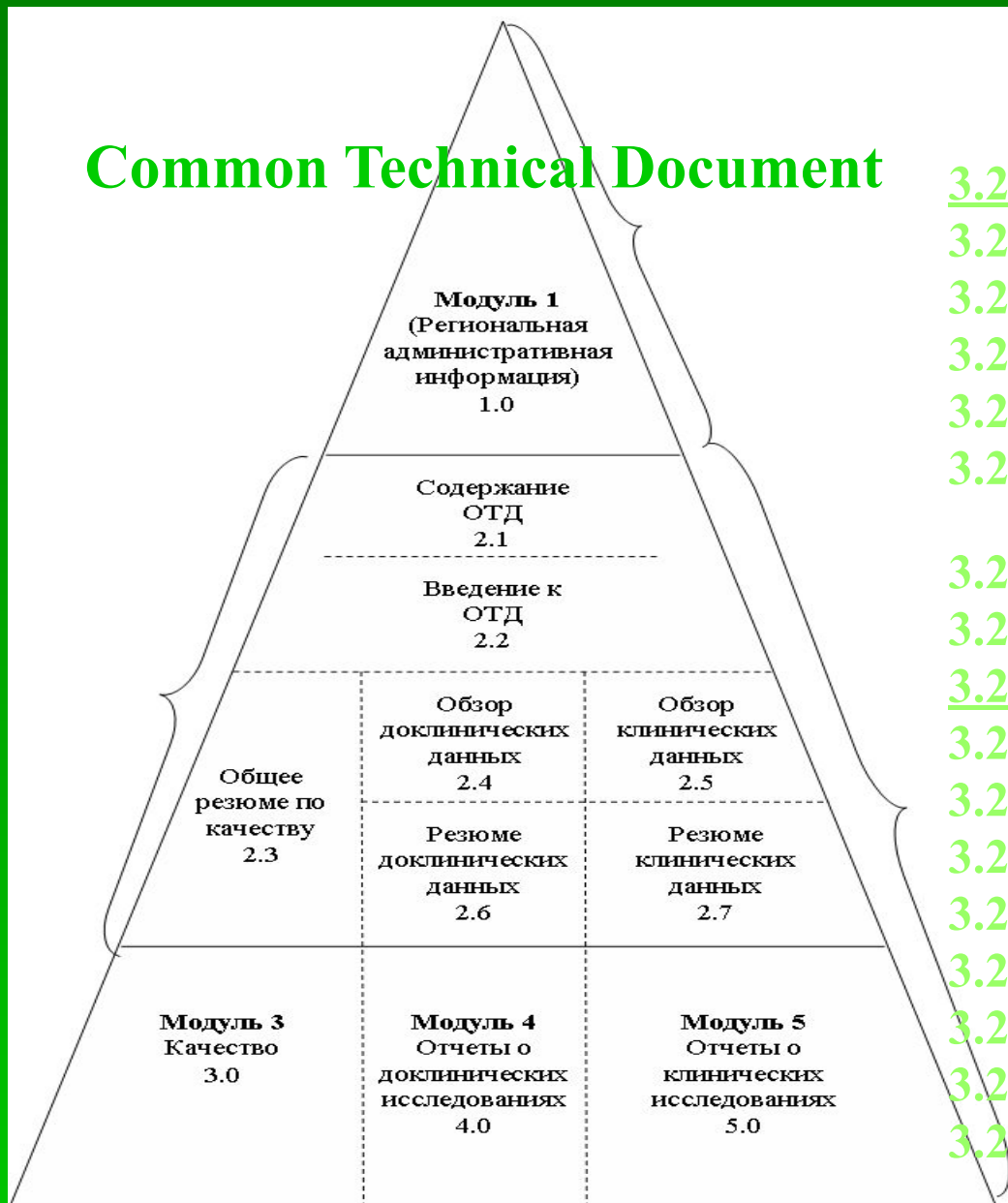
По суті, це структура розділу 3.2.P.2 «Фармацевтична розробка» модуля 3 реєстраційного досьє в форматі CTD, що частково дає відповідь на питання: «Навіщо потрібна фармацевтична розробка?»

Ні в одній цивілізованій країні лікарський препарат неможливо зареєструвати без звіту про фармацевтичну розробку, оскільки вона є структурним елементом реєстраційного досьє.

ЗТД-МОДУЛЬ 3. Якість*

CTD-Module 3. Quality

Common Technical Document



3.2.S. Діюча речовина

3.2.S.1. Загальна інформація

3.2.S.2. Виробництво

3.2.S.3. Характеристики

3.2.S.4. Контроль діючої речовини

3.2.S.5. Стандартні зразки або речовини

3.2.S.6. Система пакування/укупорка

3.2.S.7. Стабільність

3.2.P. Лікарський засіб

3.2.P.1. Опис і склад

3.2.P.2. Фармацевтична розробка

3.2.P.3. Виробництво

3.2.P.4. Контроль допоміжних речовин

3.2.P.5. Контроль лікарського засобу

3.2.P.6. Стандартні зразки і речовини

3.2.P.7. Система пакування/укупорка

3.2.P.8. Стабільність



CTD 3.2.P.2 Фармацевтична розробка (1)

Pharmaceutical Development

Розділ досьє «Фармацевтична розробка»

повинен містити інформацію, яка б переконливо продемонструвала, що вибрана лікарська форма, запропонований склад і технологія виробництва препарату, задовольняють мету і цілі, вказані в заявці.

CTD 3.2.P.2.1 Компоненти лікарського засобу

Діючі речовини (CTD 3.2.P.2.1.1)

- обґрунтування вибору;
- дані про сумісність діючої речовини з допоміжними речовинами;
- фізико-хімічні характеристики (розчинність, проникність, поліморфізм, розмір частинок, хіральність і т.д.)

Допоміжні речовини (CTD 3.2.P.2.1.2)

- обґрунтування вибору;
- обґрунтування функцій;
- дані про сумісність допоміжних речовин

CTD 3.2.P.2 Фармацевтична розробка (2)

Pharmaceutical Development

CTD 3.2.P.2.2 Лікарська форма

Розробка складу (CTD 3.2.P.2.2.1)

- резюме по розробці складу і вибору лікарської форми;
- відмінності між кожним складом

Надлишки (CTD 3.2.P.2.2.2)

Фізико-хімічні параметри і біологічні властивості (CTD 3.2.P.2.2.3)

Технологічний процес (CTD 3.2.P.2.3)

- Обґрунтування вибору і оптимізація технологічного процесу;
- Визначення критичних стадій і критеріїв прийнятності процесу виробництва;
- Встановлення вимог до валідації;
- Інформація про контроль в процесі виробництва;
- Обґрунтування показників якості в специфікації готового лікарського засобу

Мета фармацевтичної розробки



- **Мета фармацевтичної розробки** – розробити продукт відповідної якості + такий процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.
- **Якість** (відповідність ЛЗ своєму призначенню) не може бути перевірене в ГЛЗ, якість повинна бути закладена при розробці.
«Якість цілеспрямовано «вбудовується» в препарат, а не тестується» (ICH Steering Committee, 18 November 2004. Pharmaceutical Development Q8)
- **Інформація і знання**, отримані в ході фармрозробки - основа для встановлення простору проектних параметрів (*Design Space*), специфікацій і виробничого контролю, а також для управління ризиками.

Важливі поняття*

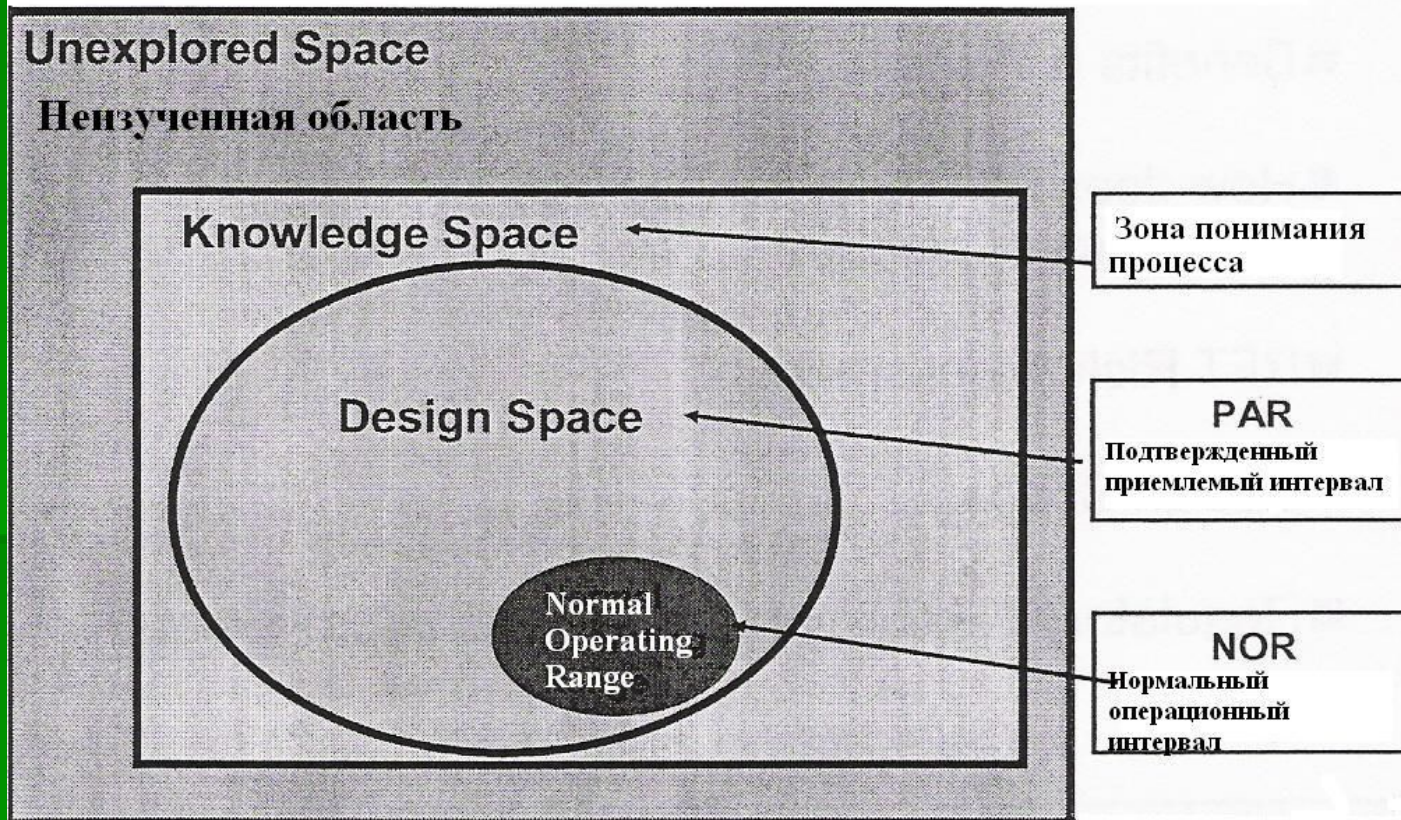


- **Простір проектних параметрів** (*design space*) – це багатофакторна комбінація і взаємодія вхідних змінних, а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості.
- **Процесно-аналітична технологія** (*process analytical technology* – *PAT*) – це система планування, аналізу и контролю виробництва шляхом періодичних вимірювань **критичних показників якості** і функціональних характеристик сировини, оброблюваних матеріалів і процесів з метою забезпечення якості ГЛЗ.
- **Стійкість процесу** (*process robustness*) – здатність процесу допускати мінливість у матеріалах, а також зміни процесу та обладнання без негативного впливу на якість.

* ICH Steering Committee, 18 November 2004. *Pharmaceutical Development Q8*

Простір проектних параметрів *Design Space**

Зона понимания процесса, валидированное и контролируемое пространство



* WHO Workshop, October 2007 Regulatory Aspects of Product Development ICH Process Q8, Q9, Q10

Гнучкість сучасних регуляторних підходів



- Вдосконалення виробничого процесу в межах схваленого простору дизайну, описаного в досьє, без подальшого розгляду;
- Скорочення заявок на зміни заявлених реєстраційних умов;
- Перевірка якості в реальному часі веде до скорочення випробувань при випуску кінцевого продукту.

Порядок вдосконалення процесів/якості

Фармацевтична система якості потребує неперервного вдосконалення процесів і якості продукції:

Для покращення процесів застосовується **цикл PDCA**:

**Плануй (Plan) → Роби (Do) →
→ Перевірйай (Check) → Впливай (Act)**

Після того, як цикл PDCA пройдемо декілька разів, варіабельність процесів знижується і їхні результати обов'язково покращуються.

Порівняльна характеристика традиційної і нової регуляторних культур

Загальноприйняті принципи і підходи	Нові принципи і підходи
Перевірка якості готового продукту	Якість, вбудована в процеси виробництва
Документування процесів	Знання і розуміння процесів
Що не записано – не виконано	Що не вимірюється – не може бути покращено
Усунення недоліків	Неперервне вдосконалення
Нічого не змінювати	Оптимізувати і покращувати
Намагання уникати ризиків	Орієнтація на врахування ризиків
Належна виробнича практика	Практика стійкого надійного виробництва
Політика і стандарти, засновані на виконанні вимог	Політика і стандарти, засновані на наукових даних

Додавання елементів системи менеджменту

якості до правил GMP



«Стійкий ріст компанії досягається за рахунок здатності враховувати зміни і проводити необхідні інновації, які базуються на знаннях...»

ISO 9004

Дякую за увагу!