



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14 червня 2024 року № 1028

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42 – 7.13:2024

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТАЦІЇ З ХІМІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2024

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **Л. Комар**, канд. фарм. наук

- 2 РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.06.2024 № 1028

- 3 Ця настанова відповідає документу Європейської Комісії (European Commission) ЕМА/СНМР/QWP/545525/2017 Rev. 2 «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials».

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Міністерство охорони здоров'я України, 2024
Державний експертний центр МОЗ України, 2024

ЗМІСТ

| | Стор. |
|---|-------|
| Національний вступ | VIII |
| Сфера застосування | 12 |
| Нормативні посилання | 13 |
| Позначки та скорочення | 14 |
| Вимоги до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у межах клінічних випробувань/досліджень | 16 |
| 1. Загальні положення | 16 |
| Вступ | 16 |
| Сфера дії | 17 |
| Загальні принципи | 18 |
| 1.1. Загальні питання щодо усіх ІМР | 18 |
| 1.2. Подання даних | 18 |
| 1.3. Загальні питання | 18 |
| 2. Інформація про хімічну і фармацевтичну якість досліджуваних лікарських засобів у клінічних випробуваннях/дослідженнях | 19 |
| 2.2.S. Активна субстанція | 19 |
| 2.2.S.1. Загальна інформація | 20 |
| 2.2.S.1.1 Номенклатура | 20 |
| 2.2.S.1.2 Структура | 21 |
| 2.2.S.1.3 Загальні властивості | 21 |
| 2.2.S.2. Виробництво | 22 |
| 2.2.S.2.1 Виробник(и) | 22 |
| 2.2.S.2.2 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 22 |
| 2.2.S.2.3 Контроль матеріалів | 23 |
| 2.2.S.2.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів | 23 |
| 2.2.S.2.5 Валідація та/або оцінка процесу | 23 |
| 2.2.S.2.6 Розробка процесу виробництва | 23 |
| 2.2.S.3. Характеристика | 24 |
| 2.2.S.3.1 Опис структури та інші характеристики | 24 |
| 2.2.S.3.2 Домішки | 24 |
| 2.2.S.4. Контроль активної субстанції | 25 |
| 2.2.S.4.1 Специфікація(ї) | 25 |
| 2.2.S.4.2 Аналітичні процедури | 26 |
| 2.2.S.4.3 Валідація аналітичних процедур | 27 |
| 2.2.S.4.4 Аналізи серії | 27 |
| 2.2.S.4.5 Обґрунтування специфікацій | 28 |
| 2.2.S.5. Стандартні зразки або матеріали | 28 |
| 2.2.S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб | 29 |
| 2.2.S.7. Стабільність | 29 |
| 2.2.P. Досліджуваний лікарський засіб у процесі тестування | 30 |
| 2.2.P.1. Опис і склад досліджуваного лікарського засобу | 30 |

| | |
|---|----|
| 2.2.P.2. Фармацевтична розробка | 30 |
| 2.2.P.2.1 Розробка процесу виробництва | 31 |
| 2.2.P.3. Виробництво | 31 |
| 2.2.P.3.1 Виробник(и) | 31 |
| 2.2.P.3.2 Склад на серію | 32 |
| 2.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 32 |
| 2.2.P.3.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів | 32 |
| 2.2.P.3.5 Валідація та/або оцінка процесу | 33 |
| 2.2.P.4. Контроль допоміжних речовин | 33 |
| 2.2.P.4.1 Специфікації | 33 |
| 2.2.P.4.2 Аналітичні процедури | 34 |
| 2.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур | 34 |
| 2.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій | 34 |
| 2.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження | 34 |
| 2.2.P.4.6 Нові допоміжні речовини | 34 |
| 2.2.P.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу (ІМР) | 34 |
| 2.2.P.5.1 Специфікації | 34 |
| 2.2.P.5.2 Аналітичні процедури | 35 |
| 2.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур | 36 |
| 2.2.P.5.4 Аналіз серії | 36 |
| 2.2.P.5.5 Характеристика домішок | 37 |
| 2.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й) | 37 |
| 2.2.P.6. Стандартні зразки або матеріали | 37 |
| 2.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб | 37 |
| 2.2.P.8. Стабільність | 38 |
| 3. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість зареєстрованого, немодифікованого досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння в ході клінічних випробувань/досліджень | 40 |
| 4. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість модифікованих зареєстрованих препаратів порівняння в ході клінічних випробувань/досліджень | 41 |
| 4.2.P. Модифікований препарат порівняння | 41 |
| 4.2.P.1. Опис і склад | 41 |
| 4.2.P.2. Фармацевтична розробка | 42 |
| 4.2.P.3. Виробництво | 42 |
| 4.2.P.3.1 Виробник(и), що має(мають) відношення до модифікації | 42 |
| 4.2.P.3.2 Склад на серію | 43 |
| 4.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 43 |
| 4.2.P.4. Контроль допоміжних речовин | 43 |
| 4.2.P.4.1 Специфікації | 43 |
| 4.2.P.4.2 Аналітичні процедури | 44 |
| 4.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур | 44 |
| 4.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій | 44 |
| 4.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження | 44 |

| | |
|--|----|
| 4.2.P.5. Контроль модифікованого препарату порівняння | 44 |
| 4.2.P.5.1 Специфікації | 44 |
| 4.2.P.5.2 Аналітичні процедури | 44 |
| 4.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур | 45 |
| 4.2.P.5.4 Аналіз серій | 45 |
| 4.2.P.5.5 Характеристика домішок | 45 |
| 4.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й) | 46 |
| 4.2.P.6. Система контейнер/закупорювальний засіб | 46 |
| 4.2.P.7. Стабільність | 46 |
| 5. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість досліджуваних лікарських засобів, що містять існуючі діючі речовини, у дослідженнях з біоеквівалентності, наприклад, генерики (хімічні речовини) | 48 |
| 5.2.S. Активна субстанція | 48 |
| 5.2.S.1. Загальна інформація | 48 |
| 5.2.S.1.1 Номенклатура | 48 |
| 5.2.S.1.2 Структура | 49 |
| 5.2.S.1.3 Загальні властивості | 49 |
| 5.2.S.2. Виробництво | 49 |
| 5.2.S.2.1 Виробник(и) | 49 |
| 5.2.S.2.2 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 49 |
| 5.2.S.3. Характеристика | 49 |
| 5.2.S.3.2 Домішки | 49 |
| 5.2.S.4. Контроль активної субстанції | 50 |
| 5.2.S.4.1 Специфікації | 50 |
| 5.2.S.4.2 Аналітичні процедури | 51 |
| 5.2.S.4.3 Валідація аналітичних процедур | 51 |
| 5.2.S.4.4 Аналізи серії | 51 |
| 5.2.S.4.5 Обґрунтування специфікацій | 51 |
| 5.2.S.5. Референтні стандарти або матеріали | 52 |
| 5.2.S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб | 52 |
| 5.2.S.7. Стабільність | 52 |
| 5.2.P. Досліджуваний лікарський засіб, який проходить тестування | 52 |
| 5.2.P.1. Опис і склад | 52 |
| 5.2.P.2. Фармацевтична розробка | 52 |
| 5.2.P.3. Виробництво | 53 |
| 5.2.P.3.1 Виробник(и) | 53 |
| 5.2.P.3.2 Склад на серію | 53 |
| 5.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 53 |
| 5.2.P.3.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів | 53 |
| 5.2.P.3.5 Валідація та/або оцінка процесу | 54 |
| 5.2.P.4. Контроль допоміжних речовин | 54 |
| 5.2.P.4.1 Специфікації | 54 |
| 5.2.P.4.2 Аналітичні процедури | 54 |
| 5.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур | 54 |

| | |
|---|----|
| 5.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій | 54 |
| 5.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного та людського походження | 54 |
| 5.2.P.4.6 Нові допоміжні речовини | 55 |
| 5.2.P.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу | 55 |
| 5.2.P.5.1 Специфікації | 55 |
| 5.2.P.5.2 Аналітичні процедури | 55 |
| 5.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур | 55 |
| 5.2.P.5.4 Аналіз серії | 56 |
| 5.2.P.5.5 Характеристика домішок | 56 |
| 5.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й) | 56 |
| 5.2.P.6. Стандартні зразки або матеріали | 56 |
| 5.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб | 56 |
| 5.2.P.8. Стабільність | 57 |
| 6. Інформація з хімічної і фармацевтичної якості плацебо-препаратів у клінічних випробуваннях/дослідженнях | 57 |
| 6.2.P. Плацебо-препарат у клінічних випробуваннях | 57 |
| 6.2.P.1. Опис і склад | 57 |
| 6.2.P.2. Фармацевтична розробка | 58 |
| 6.2.P.3. Виробництво | 58 |
| 6.2.P.3.1 Виробник(и) | 58 |
| 6.2.P.3.2 Склад на серію | 58 |
| 6.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва | 58 |
| 6.2.P.3.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів | 59 |
| 6.2.P.3.5 Валідація та/або оцінка процесу | 59 |
| 6.2.P.4. Контроль допоміжних речовин | 59 |
| 6.2.P.4.1 Специфікації | 59 |
| 6.2.P.4.2 Аналітичні процедури | 59 |
| 6.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур | 59 |
| 6.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій | 60 |
| 6.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження | 60 |
| 6.2.P.4.6 Нові допоміжні речовини | 60 |
| 6.2.P.5. Контроль плацебо-препарату | 60 |
| 6.2.P.5.1 Специфікації | 60 |
| 6.2.P.5.2 Аналітичні процедури | 60 |
| 6.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб | 60 |
| 6.2.P.8. Стабільність | 61 |
| 7. Додатки | 61 |
| 7.2.1.A.1. Приміщення та обладнання | 61 |
| 7.2.1.A.2. Оцінка безпеки побічних речовин | 61 |
| 7.2.1.A.3. Нові допоміжні речовини | 62 |
| 7.2.1.A.4. Розчинники для відновлення та розріджувачі | 62 |
| 8. Допоміжні лікарські засоби | 62 |
| 9. Перелік аспектів, пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом, щодо яких спонсор має внести суттєві поправки до IMPD | 62 |

| | |
|--|----|
| Таблиця 1. Зміни до досліджуваного лікарського засобу та допоміжного лікарського засобу, стосовно яких необхідно подати суттєві поправки до IMPD | 66 |
| ДОДАТОК (довідковий) | 74 |
| БІБЛІОГРАФІЯ | |

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Виробництво досліджуваних лікарських засобів пов'язано з додатковою складністю порівняно з зареєстрованими лікарськими засобами через відсутність постійного порядку, через різні дизайни клінічних випробувань, відсутності повної валідації процесу, підвищеної складності виробничих операцій, використання модифікованих або перепакованих зареєстрованих лікарських засобів. До виробництва досліджуваних лікарських засобів необхідно застосування принципів GMP, щоб гарантувати суб'єктам випробування відсутність ризику, а також щоб на результати клінічних досліджень не вплинули недостатні безпека, якість або ефективність, які є наслідком неналежного виробництва. Проте методики мають бути гнучкими, щоб забезпечити можливість внесення змін у міру розширення знань щодо процесу, та відповідати стадії розробки препарату. В EU структура реєстраційного досьє встановлена в Загальному технічному документі (Common Technical Document – CTD, eCTD) [24]. В CTD наведені посилання на спеціальні настанови, відповідно до яких слід проводити фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження. В Україні контроль якості досліджуваного лікарського засобу проводиться відповідно до статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [2], «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» [3], Настанови з належної лабораторної практики [23], Настанови з належної виробничої практики [6], Настанови з дослідження біоеквівалентності [22]. Також до уваги приймаються інші настанови, якщо вони мають відношення до виробництва досліджуваних лікарських засобів та відповідають стадії розробки препарату.

Для забезпечення відповідності виготовлення досліджуваних лікарських засобів принципам і настановам належної виробничої практики, забезпечення постійного якісного виробництва від серії до серії досліджуваного лікарського засобу, що використовується в одному або в різних клінічних випробуваннях та адекватного документування і обґрунтування змін у ході розробки досліджуваного лікарського засобу необхідно ввести в Україні настанову, що містить гармонізовані з положеннями відповідної настанови ЄС та актуалізовані рекомендації до вмісту та об'єму наповнення Досьє досліджуваного лікарського засобу.

Ця настанова розроблена на підставі керівництв, які визначають об'єм та вміст документації щодо хімічної та фармацевтичної якості досьє досліджуваного лікарського засобу, що містить хімічно визначені лікарські речовини, синтетичні пептиди, рослинні речовини, рослинні препарати та хімічно визначені радіоактивні/радіоактивні речовини, яка має бути подана до компетентного органу для затвердження до початку клінічних випробувань на людях:

EMA/CHMP/QWP/545525/2017 «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у межах клінічних випробувань/досліджень) [18];

Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Постанова (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС)[1];

2010/C 82/01 Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1))[20].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України: статтям 6, 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [2], «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань

етики» [3], Настанові з належної виробничої практики [6] та Настанові з належної клінічної практики [7].

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [8];

– додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [8] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [9]. Зміст цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

– основні положення викладено у розділі «Вимоги до документації з хімічної та фармацевтичної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань»; при цьому кожний структурний елемент у даній настанові відповідає такому у керівництві: ЕМА/СНМР/QWP/545525/2017 Rev. 2 [18];

– у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

– у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;

– перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;

– у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»;

– по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад, замість «(see section 4.3 below)» вказано «(див. нижче підрозділ 4.4 додатка А)»;

– додатково до посилань на керівництва ІСН та ЕМА зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних керівництв у ЄС та інших країнах ІСН, з якими гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню документації з якості досліджуваних лікарських засобів, прискоренню впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (ЕМА) [4]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Вимоги до документації з хімічної та фармацевтичної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань

MEDICINAL PRODUCTS

Requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials

Чинна від 14 червня 2024 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення щодо спеціальних вимог до документації стосовно хімічної та фармацевтичної якості досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ), що надаються для отримання дозволу на проведення клінічного випробування/дослідження або повідомлення про суттєві зміни у Досьє на досліджуваний лікарський засіб (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) до уповноваженого органу України.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організації), які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заявок на проведення клінічних випробувань/досліджень лікарських засобів на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу матеріалів клінічних випробувань/досліджень, а також для аудиторів та інспекторів, які проводять аудит клінічного випробування/дослідження лікарських засобів.

Ця настанова застосовується разом з положеннями розділів VI, VII, X та додатками 5, 9 «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про

комісії з питань етики», затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 року № 690 зі змінами [3].

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби» [2]

Державна Фармакопея України. Друге видання. Том 1. 2015 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Том 2. 2014 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Том 3. 2014 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 1. 2016 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 2. 2018 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 3. 2018 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 4. 2020 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 5. 2021 рік.

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 6. 2023 рік.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за №1010/17026 [3].

Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС) [1].

2010/C 82/01 Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the

declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)) [20].

EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2 (2022) «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у межах клінічних випробувань/досліджень) [18].

European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2016(Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 9-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2016)[19].

European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2023 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2023)[21].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

| | |
|------------------|---|
| ЄС | — Європейський Союз |
| СЕР | — Certificate of suitability (сертифікат відповідності) |
| СРМР або СНМР | — Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини) |
| СТД | — Common Technical Document (Загальний технічний документ) |
| DMF | — Drug Master File (майстер-файл на активну субстанцію) |
| EDQM | — European Directorate for the Quality of Medicines (Європейський Директорат з якості лікарських засобів) |

| | |
|--------|--|
| EMA | — European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів) |
| ICH | — International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини) |
| IPC | — process parameters and in-process-tests (параметри процесу та випробування у процесі виробництва) |
| IMP | — Investigational Medicinal Product (досліджуваний лікарський засіб) |
| IMPD | — Investigational Medicinal Product Dossier (Досьє на досліджуваний лікарський засіб) |
| NIR | — Near-infrared spectroscopy (Спектроскопія ближнього інфрачервоного діапазону) |
| HPLC | — High-performance liquid chromatography (Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)) |
| Ph.Eur | — European Pharmacopoeia (Європейська Фармокопея) |
| SmPC | — summary of product characteristics (коротка характеристика) |

ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТАЦІЇ З ХІМІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЯКОСТІ СТОСОВНО ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Ця настанова визначає положення щодо спеціальних вимог до документації стосовно хімічної та фармацевтичної якості досліджуваних лікарських засобів (ДЛЗ), які містять хімічно визначені лікарські речовини, синтетичні пептиди, рослинні речовини, рослинні препарати та хімічно визначені радіоактивні речовини, що надаються для отримання дозволу на проведення клінічного випробування/дослідження або повідомлення про суттєві зміни у Досьє на досліджуваний лікарський засіб (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) до уповноваженого органу України.

ВСТУП

Цю настанову необхідно розглядати разом з Регламентом 2014/536/ЄС [1] щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Оскільки клінічні випробування часто планують як багатоцентрові дослідження, до яких залучаються різні держави ЄС, метою цієї настанови є визначення гармонізованих вимог до документації, що супроводжує клінічні випробування/дослідження лікарських засобів в Україні та країнах Європейського Союзу.

Необхідно провести чітку диференціацію між вимогами до Досьє (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD), що надається для отримання дозволу на проведення клінічного дослідження та Досьє в підтримку заяви на одержання реєстраційного посвідчення. У той час як останнє повинно забезпечити якість, що відповідає сучасному рівню лікарського засобу для широкого застосування у пацієнтів, інформація, яка має подаватися для досліджуваних лікарських засобів (ІМР), повинна фокусуватися на аспектах ризику і повинна враховувати тип препарату, стан розробки/клінічну фазу,

популяцію пацієнтів, характер і складність захворювання, а також тип і тривалість самого клінічного випробування/дослідження. Як наслідок, неможливо визначити чіткі вимоги, що застосовуватимуться до всіх типів різних препаратів.

Рекомендації щодо стандартної інформації, що повинна надаватися в Досьє на ІМР, зазначені в цій настанові.

СФЕРА ДІЇ

У цій настанові розглядається документація з хімічної та фармацевтичної якості ІМР та допоміжних лікарських засобів (які містять хімічно визначені діючі речовини, синтетичні пептиди, синтетичні олігонуклеотиди, рослинні субстанції, рослинні препарати та хімічно визначені радіоактивні/мічені радіоактивним ізотопом речовини), що має подаватися до уповноваженого органу для отримання дозволу на проведення клінічного випробування/дослідження з участю людини.

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо ІМР та допоміжних лікарських засобів, що мають тестуватися на всіх фазах (I, II, III IV) клінічних випробувань/досліджень, а також вимоги до модифікованих і немодифікованих препаратів порівняння та ІМР, що будуть використовуватися у дослідженнях біоеквівалентності.

При підготовці ІМРД для II/III фази клінічних випробувань/досліджень слід звернути увагу на більшу та тривалішу експозицію пацієнтів препарату порівняно з I фазою. Через різноманітність лікарських засобів, що будуть використовуватися на різних фазах, положення, визначені в цій настанові, не можна розглядати як вичерпний перелік. ІМР на основі інноваційних та/або комплексних технологій можуть вимагати подачі більш докладних даних щодо виробничого процесу та контролю у процесі виробництва та стабільності лікарської речовини та препарату [15]. Для певних ситуацій, наприклад коли активна субстанція, що має використовуватися для ІМР, вже включена в

лікарський засіб, зареєстрований в Україні та/або в країнах ЄС, достатньо надати спрощене досьє на IMP.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

1.1. Загальні питання щодо усіх IMP

Досліджувані лікарські засоби слід виготовляти відповідно до принципів та рекомендацій Належної виробничої практики (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4, та гармонізована з ними настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020^N) [5,6].

1.2. Подання даних

Досьє на досліджуваний лікарський засіб (IMPD) слід надавати згідно з чітко структурованим форматом, дотримуючись формату загального технічного документа (далі – STD, eSTD) з системою нумерації, наданою у розділах 2-8 цієї настанови. Першу арабську цифру, що вводиться лише для полегшення використання настанови, слід опустити.

1.3. Загальні питання

Для IMP, що будуть використовуватися в клінічних випробуваннях/дослідженнях, як описано в главах 2-8, прийнятне посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, BP), або Державну Фармакопею України^N. Для активних субстанцій заявник/спонсор повинен продемонструвати відповідність монографії (на яку посилаються) для належного контролю якості активної субстанції (профілю домішок). Прийнятність монографій Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N може бути продемонстрована сертифікатами прийнятності (CEP), видані Європейським директором з якості лікарських засобів (EDQM). В інших випадках слід надавати інформацію щодо синтезу активної субстанції, включаючи реактиви, розчинники, каталізатори та допоміжні речовини.

Для досліджень біоеквівалентності, як описано в главі 5, що проводяться у підтримку заяви на одержання реєстраційного посвідчення/торгової ліцензії (МАН) у ЄС, заявникам/спонсорам рекомендується посилатися на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, BP), або Державну Фармакопею України^N та державну Настанову з біоеквівалентності [22], що полегшить майбутню реєстрацію лікарського засобу в ЄС.

Для домішок, застосованих у досліджуваному лікарському засобі, буде потрібне обґрунтування того, що препарат є безпечним при запланованому застосуванні з урахуванням передбачуваної експозиції добровольців і пацієнтів відповідно.

При зборі документації слід враховувати відмінність між «аналітичною процедурою» та «аналітичним методом». Термін «аналітична процедура» визначений у «Керівних вказівках щодо перевірки аналітичних методів: визначення та термінологія» ICH Q2(A) [12] і стосується способу проведення аналізу. Термін «аналітичний метод» стосується принципів методу, який застосовується.

2. Інформація про хімічну і фармацевтичну якість досліджуваних лікарських засобів у клінічних випробуваннях/дослідженнях

2.2.S Активна субстанція

Для активної субстанції можливе посилання на майстер-файл (DMF) або сертифікат відповідності (CER) Європейського Директорату з якості лікарських засобів (EDQM). Слід дотримуватися процедури, описаної в «Керівництві щодо процедури подання майстер-файлу на активну субстанцію» – EMA/CPMP/QWP/227/02 Rev.3 corr. [10] та гармонізованої з ним настанови^N та «Керівництві з основних вимог до активних субстанцій у частині про якість досьє» – CHMP/QWP/297/97 Rev.1 [11] та гармонізованої з ним настанови^N у їхній діючій редакції.

Відносно посилань на фармакопейні монографії див. розділ 1.3 Загальні питання.

Якщо діюча речовина, що використовується, вже зареєстрована у лікарському засобі в Україні, в рамках ЄС/ЄЕЗ, в одному з регіонів ІСН, посилення може бути зроблене на діюче реєстраційне посвідчення. Слід включити формулювання, що діюча речовина має таку ж якість, як і у зареєстрованому лікарському засобі.

Необхідно вказати назву лікарського засобу, номер реєстраційного посвідчення або його еквівалент, власника реєстраційного посвідчення та країну, що видала реєстраційне посвідчення.

2.2.S.1 Загальна інформація

2.2.S.1.1 Номенклатура

Необхідно надати інформацію про номенклатуру активної субстанції (наприклад запропонована МНН, фармакопейна назва, хімічна назва (IUPAC, CAS-RN), лабораторний код, інші назви або коди, якщо є). У випадку радіонуклідів або речовин, мічених радіоактивним ізотопом, що застосовуються на I фазі досліджень з участю людини для розробки нерадіоактивного лікарського засобу, радіонуклід або речовину, мічену радіоактивним ізотопом, слід вказати додатково.

Для радіонуклідів слід вказати тип ізотопу (номенклатура IUPAC).

У випадку джерел радіонуклідів і материнський радіонуклід, і дочірній радіонуклід вважаються активними субстанціями. Для наборів, що мають бути мічені радіоактивним ізотопом, частину складу, яка буде переносити або зв'язувати радіонуклід, необхідно вказати, як і препарат, мічений радіоактивним ізотопом. Щодо органічно-хімічних прекурсорів, таку ж інформацію слід надавати, як для активних субстанцій.

Для рослинних субстанцій слід вказати біномінальну наукову назву рослини (рід, вид, різновид/сорт і автора) і хемотип, а також частини рослини, визначення рослинної субстанції, інші назви (синоніми, згадані в інших фармакопеях) і лабораторний код.

Крім того, для рослинних препаратів необхідно вказати співвідношення рослинної субстанції до рослинного препарату, а також екстрагуючі розчинники, що використовувалися для екстракції.

2.2.S.1.2 Структура

Необхідно представити дані, доступні на відповідних етапах клінічної розробки. Вони повинні включати структурну формулу, молекулярну масу, хіральність/стереохімію.

У випадку радіонуклідів або субстанцій, мічених радіоактивним ізотопом, що використовуються на I фазі випробувань/досліджень з участю людини для розробки нерадіоактивного лікарського засобу, слід вказувати структурну формулу до та, якщо відомо, після введення радіоактивної мітки.

Для наборів радіофармацевтичних препаратів слід вказати структурну формулу ліганда до та, якщо відомо, після введення радіоактивної мітки.

Крім того, для рослинних субстанцій та рослинних препаратів слід вказати фізичний стан, тип екстракту, якщо відомі, компоненти, що є важливими для терапевтичної активності, або аналітичні речовини-маркери, що використовуються. Необхідно надати інформацію про допоміжні речовини в кінцевих (готових) рослинних препаратах.

2.2.S.1.3 Загальні властивості

Необхідно надати перелік фізико-хімічних та інших значущих властивостей активної субстанції, зокрема фізико-хімічних властивостей, що можуть вплинути на фармакологічну або токсикологічну безпеку, такі як коефіцієнти розчинення, pK_a , поліморфізм, ізомеризм, $\log P$, проникність тощо.

Для радіонуклідів слід вказати ядерні та радіофізичні властивості. Також слід зазначити їхнє джерело, наприклад, розщеплення або нерозщеплення.

2.2.S.2 Виробництво

2.2.S.2.1 Виробник(и)

Необхідно надати назву(и), адресу(и) та обов'язки всіх виробників, включаючи підрядників, а також вказати кожен запропоновану виробничу дільницю, включену у виробництво та тестування.

У випадку радіонуклідів або субстанцій, які мічені радіоактивним ізотопом, що використовуються на I фазі випробувань/досліджень з участю людини для розробки нерадіоактивного лікарського засобу, необхідно вказати всіх виробників. Для радіофармацевтичних засобів слід зазначити виробників радіофармацевтичних прекурсорів та нерадіоактивних прекурсорів, а також джерело будь-яких іррадіюючих цільових матеріалів та дільницю(і), на яких відбувається іррадіація.

2.2.S.2.2 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Для хімічних речовин необхідно надати: короткий опис процесу синтезу, блок-схему послідовних етапів, включаючи для кожного етапу: вихідні матеріали, проміжні продукти, розчинники, каталізатори та критичні реактиви, що використовуються. Необхідно вказати відповідні контролі процесів виробництва.

Якщо виявлені критичні етапи в синтезі, може бути відповідним більш докладний опис. Слід зазначити стереохімічні властивості вихідних матеріалів. Для речовин, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N посилання на монографії є прийнятним, але відповідність монографії, на яку посилаються для належного контролю якості активної субстанції (профіль домішок), слід обговорити, надаючи достатньо інформації щодо виробничого процесу активної субстанції (див. розділ 1.3).

Для радіонуклідів необхідно описати процес виробництва, а також ядерні реакції, включаючи можливі небажані ядерні реакції. Слід вказати умови

ірадіації. Необхідно вказати процеси очищення та сегрегації для радіофармацевтичних препаратів та органічно-хімічних прекурсорів.

Для рослинних субстанцій або рослинних препаратів необхідно надати короткий опис виробничого процесу та блок-схему послідовних етапів, починаючи з вирощування рослин або збору рослин. Необхідно задокументувати контролю у процесі виробництва. Необхідно вказати основні етапи виробництва. Слід вказати масштаб виробництва або діапазон розмірів серії, що будуть використовуватися у клінічному випробуванні/дослідженні.

2.2.S.2.3 Контроль матеріалів

Матеріали, що використовуються у виробництві активної субстанції (наприклад сировина, вихідні матеріали, розчинники, реактиви, каталізатори), слід перерахувати разом з коротким описом якості та контролю будь-яких властивостей, які, як очікується, будуть критичними, наприклад, коли потрібен контроль для обмеження домішок в активній субстанції, наприклад, хіральний контроль, контроль металевого каталізатора або контроль прекурсорів на потенційну генотоксичну домішку. Коротку інформацію щодо синтезу або схему технологічного процесу вихідного матеріалу(ів) слід надавати, якщо не обґрунтовано інакше. Для радіонуклідів необхідно надати детальні дані цільового матеріалу.

2.2.S.2.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

У випадку критичних етапів у синтезі необхідно стисло описати тести та критерії прийнятності для їхнього контролю.

2.2.S.2.5 Валідація та/або оцінка процесу

Не застосовується до активних субстанцій, що будуть використовуватися в клінічних випробуваннях/дослідженнях.

2.2.S.2.6 Розробка процесу виробництва

Необхідно задокументувати, якщо процес виробництва значно відрізняється від процесу, що використовується для виробництва серій, які застосовуються у доклінічних випробуваннях/дослідженнях. У цьому випадку слід надати блок-

схему виробничого процесу, що використовується для активної субстанції, що застосовується в доклінічних випробуваннях/дослідженнях.

Необхідно розглянути зміни у виробничому процесі, що можуть вплинути на якість (наприклад, зміна шляху синтезу).

2.2.S.3. Характеристика

2.2.S.3.1 Опис структури та інші характеристики

Структуру хімічно визначених речовин необхідно встановити за допомогою прийнятної методології; слід надати відповідні дані.

Для визначення структури радіофармацевтичних речовин слід застосовувати аналогічні нерадіоактивні речовини. Для радіофармацевтичних наборів необхідно описати структуру сполуки міченої радіоактивним ізотопом, якщо це можливо.

Для рослинних субстанцій необхідно надати інформацію про ботанічну, макроскопічну, мікроскопічну і фітохімічну характеристику. При необхідності слід надати докладну інформацію про біологічну активність. Для рослинних препаратів слід надати детальні дані щодо фізичної та фотохімічної характеристики. Якщо необхідно, слід надати детальні дані щодо біологічної активності.

2.2.S.3.2 Домішки

Для субстанцій, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N, будь-які додаткові дані не потрібні за умови, що була розглянута їхня прийнятність належно контролювати якість активної субстанції з певного джерела.

У випадках, коли не можна посилатися на фармакопейну монографію, наведену вище: необхідно вказати домішки (наприклад продукти розпаду, залишкові розчинники), що виникають у процесі виробництва, або вихідні матеріали, що стосуються активної субстанції, яка використовується для клінічного випробування/дослідження.

Необхідно розглянути (потенційні) мутагенні домішки відповідно до керівництва ІСН М7 (структуру, походження, обґрунтування меж) та гармонізованої з ним настанови^N. Рівень деталізації залежить від фази клінічного випробування/дослідження.

Необхідно обґрунтувати відсутність стандартного контролю розчинників/каталізаторів, що використовуються у виробничому процесі.

У випадку радіонуклідів або речовин, мічених радіоактивним ізотопом, що використовуються на I фазі випробувань/досліджень з участю людини для розробки нерадіоактивного лікарського засобу, радіоактивну чистоту та хімічну чистоту слід вказати, описуючи будь-які припущення, що зроблені, наприклад, у результаті визначення, що проведене перед розведенням холодним матеріалом. Для радіофармацевтичних субстанцій необхідно вказати та розглянути радіонуклідну чистоту, радіохімічну чистоту та хімічну чистоту.

Для рослинних субстанцій або рослинних препаратів необхідно вказати дані про потенційне забруднення мікроорганізмами, продуктами мікроорганізмів, афлатоксинами, пестицидами, токсичними металами, фумігантами, радіоактивне забруднення тощо. Необхідно виконувати загальні вимоги Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N.

2.2.S.4 Контроль активної субстанції

2.2.S.4.1 Специфікація(ї)

Для серії(ій) активної субстанції(ій), що використовуються у клінічному випробуванні/дослідженні, необхідно вказати специфікації, тести, що використовуються, а також їхні критерії прийнятності. Тести на ідентичність і кількісний аналіз обов'язкові. Для домішок слід встановити верхні межі з урахуванням питань безпеки. Може виникнути необхідність їхнього перегляду і коригування під час наступної розробки. Межі слід підтверджувати профілями домішок серій активної субстанції, що використовується в доклінічних та

клінічних випробуваннях/дослідженнях. Якщо дотримуються вимоги ІСН, не потрібне будь-яке подальше обґрунтування меж.

Якщо специфікації встановлені для (потенційних) мутагенних домішок, слід врахувати рекомендації, що надаються у відповідних настановах (ІСН М7).

Необхідно вказати мікробіологічну якість активних субстанцій, що використовуються у препаратах, які вироблені в асептичних умовах.

Для субстанцій, які відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N, посилання на відповідну монографію буде достатньо, за умови, що була продемонстрована її прийнятність для належного контролю якості активної субстанції з конкретного джерела. Однак специфікація повинна включати критерії прийнятності для будь-якого відповідного залишкового розчинника або каталізатора.

Для радіофармацевтичних активних субстанцій слід розглянути рівень радіонуклідних домішок, радіохімічних домішок, а також хімічних домішок.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Специфікації та критерії прийнятності, що встановлені для попередніх фаз (I/II) клінічних випробувань/досліджень, необхідно переглянути, та якщо потрібно, відкоригувати відповідно до поточного етапу розробки.

2.2.S.4.2 Аналітичні процедури

Аналітичні методи, що використовуються для активної субстанції, необхідно описати для всіх тестів, включених у специфікацію (наприклад обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія з УФ детектором, потенціометричне титрування, хроматографія газової фази над рідиною з полум'яно іонізаційним детектором тощо). Немає необхідності надавати докладний опис аналітичних процедур для фармакопейних тестів (див. визначення аналітичних методів порівняно з аналітичними процедурами у розділі 1.3 Загальні питання).

Для радіофармацевтичних речовин необхідно зазначити метод, що використовується для вимірювання радіоактивності.

Для субстанцій, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), або іншої відповідної фармакопеї (JP,USP,BP), або Державної Фармакопеї України^N, буде достатньо посилання на відповідну монографію.

2.2.S.4.3 Валідація аналітичних процедур

Інформація для I фази клінічних випробувань/досліджень

Необхідно підтвердити прийнятність аналітичних методів, що використовуються. Межі прийнятності (наприклад межі прийнятності при визначенні вмісту домішок, якщо необхідно) і параметри (специфічність, лінійність, діапазон, відповідність, точність, кількісне визначення та межі виявлення, якщо необхідно) слід надати в табличній формі для проведення валідації аналітичних методів.

Інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Необхідно продемонструвати прийнятність аналітичних методів, що використовуються. Слід надати табличне резюме результатів проведеної валідації (наприклад результати або показники специфічності, лінійності, діапазону, відповідності, точності, кількісного визначення та меж виявлення, якщо необхідно). Немає необхідності надавати повний звіт з валідації.

Для субстанцій, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur) або іншої відповідної фармакопеї (JP,USP,BP), або Державної Фармакопеї України^N, посилання на відповідну монографію буде достатньо.

У випадку значних змін в аналітичних методах необхідно надати дані перехресної валідації, особливо для вказаних невідомих домішок, що визначені за їхнім відносним часом утримання (RRT). Слід також провести повторний аналіз доклінічної серії з використанням нового методу.

2.2.S.4.4 Аналізи серії

Необхідно надати результати аналізу серії в табличному вигляді або сертифікати аналізів для серій, що використовуються у поточних клінічних випробуваннях/дослідженнях, для серій, що використовувалися у доклінічних випробуваннях/дослідженнях та, за необхідності, для репрезентативних серій,

що використовувалися у попередніх клінічних випробуваннях/дослідженнях (наприклад, слід продемонструвати у випадку порівняної якості серій, що вироблені за допомогою попередніх процесів). Якщо ці дані відсутні для серій, що використовуються у поточному клінічному випробуванні/дослідженні, замість них можна подати дані для репрезентативних серій для кожного виробника активної субстанції. Необхідно вказати номер серії, розмір серії, виробничу ділянку, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестування.

Виробничий процес, що використовується для кожної серії, повинен відповідати вимогам, зазначеним у пункті 2.2.1.S.2.2.

2.2.S.4.5 Обґрунтування специфікацій

Для субстанцій, для яких посилання на монографію фармакопей, що наведені в пункті 2.2.1.S.4.1, не може бути зроблене, необхідно надати коротке обґрунтування специфікацій та критеріїв прийнятності (для домішок, розчинників та каталізаторів, що використовуються при синтезі, та будь-яких інших параметрів, що мають відношення та вплив на безпечність, якість та дію лікарського засобу) на основі даних з безпеки та токсичності, а також методи, що використовуються для контролю домішок.

2.2.S.5 Стандарти зразки або матеріали

Слід представити параметри, що характеризують серію активної субстанції, що встановлена в якості стандартного зразка.

Для радіофармацевтичних лікарських засобів необхідно надати дані про стандарти/зразки, що використовуються для калібрування, і нерадіоактивні (холодні) стандарти/зразки.

Для рослинних препаратів слід вказати параметри, що характеризують первинні стандартні зразки. У випадках, коли рослинна субстанція не описана в монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або в іншій відповідній фармакопеї (JP, USP, BP), або у Державній Фармакопеї України^N, необхідно надати охарактеризований зразок гербарію.

2.2.S.6 Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати матеріал первинного пакування, що використовується для активної субстанції. При використанні некомпендіальних матеріалів необхідно надати їхній опис та специфікації.

2.2.S.7 Стабільність

Дані стабільності, доступні на відповідному етапі розробки, слід резюмувати у табличному вигляді. Результати стабільності необхідно надавати для серії(ій), що вироблені відповідно до репрезентативного процесу (той самий/дуже подібний синтез, ті самі виробничі ділянки, порівняний розмір серії) та можуть підтверджуватися даними серії(ій), що вироблені за допомогою попередніх процесів. Необхідно надати параметри, що відомі як критичні для стабільності активної субстанції, тобто хімічна та фізична чутливість, наприклад фоточутливість, гігроскопічність. Слід описати потенційні шляхи розпаду. Для активних субстанцій, що відповідають фармакопейним монографіям, достатньо підтвердження, що активна субстанція буде відповідати специфікаціям на момент застосування.

Необхідно чітко визначити та вказати період повторного тестування (беручи за основу наявні дані стабільності). Для лікарської речовини зі сертифікатом відповідності (СЕР), що не включає дату повторного тестування, необхідно надати дані щодо стабільності та періоду повторного тестування. У випадку, якщо не визначено періоду повторного випробування, слід зазначити, що активна субстанція тестується безпосередньо перед виробництвом лікарського засобу.

Період повторного випробування може бути продовжений без подання суттєвої поправки, якщо наявні: протокол стабільності, план продовження періоду повторного випробування та заява, що у випадку будь-якої значної негативної тенденції спонсор повідомляє уповноважений орган. Протокол про стабільність повинен охоплювати максимально запланований період повторного випробування.

Для рослинних препаратів результати стрес-тесту можуть не надаватися, якщо це обґрунтовано.

2.2.Р Досліджуваний лікарський засіб у процесі тестування

2.2.Р.1 Опис і склад досліджуваного лікарського засобу

Необхідно вказати повний якісний і кількісний склад ІМР. Це включає також виготовлені завчасно компоненти (наприклад, оболонки капсули), ароматизатори та суміші допоміжних речовин (наприклад, суміші для виготовлення плівкової оболонки). Необхідно включити коротке формулювання або таблицю з даними про лікарську форму та функцію кожної допоміжної речовини. За можливості, для лікарських форм слід використовувати стандартну термінологію з бази даних стандартних термінів EDQM.

Крім того, для радіофармацевтичних засобів необхідно вказати радіоактивність на одиницю. Радіоактивність повинна виражатися в бекерелях на дану дату та час (якщо необхідно). Якщо вказаний час калібрування, слід вказати часову зону, що використовується (наприклад, час за Гринвічем (GMT)/центральноевропейський час (CET)).

2.2.Р.2 Фармацевтична розробка

Необхідно надати короткий опис розробки складу, включаючи обґрунтування будь-якої нової лікарської форми або допоміжної речовини.

У цьому розділі може бути обмежена або відсутня інформація щодо раннього етапу розробки.

Для педіатричних досліджень компоненти лікарського засобу, лікарська форма та пристрій для введення (якщо існує) мають бути безпечними та прийнятними для педіатричної популяції.

При необхідності, слід продемонструвати сумісність розчинників, що використовуються для розведення, розріджувачів і добавок. Для лікарських засобів екстемпорального приготування, наприклад засобів, що мають відновлюватися або розводитися перед застосуванням, необхідно резюмувати

метод приготування та зробити посилання на повний опис у клінічному протоколі.

Для наборів радіофармацевтичних препаратів слід продемонструвати прийнятність методу, що використовується для введення радіоактивної мітки для запланованого застосування (включаючи результати фізіологічного розподілу після введення радіоактивної мітки у пацюків/гризунів). Для джерел радіонуклідів слід підтвердити прийнятність елююючого середовища. Для радіофармацевтичних лікарських засобів необхідно розглянути ефект радіолізу на чистоту.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Якщо були внесені зміни в склад або лікарську форму порівняно з ІМР, що використовувався на ранніх етапах клінічних випробувань/досліджень, необхідно описати відповідність раніше застосовуваного матеріалу порівняно з лікарським засобом, що проходить тестування. Особливу увагу слід приділити окремим змінам лікарської форми у параметрах якості з потенційним клінічним значенням (наприклад швидкість розчинення *in vitro*).

2.2.P.2.1 Розробка процесу виробництва

Необхідно пояснити зміни у поточному процесі виробництва порівняно з тим, що застосовувався на I та II фазі клінічних випробувань/досліджень.

Особливу увагу слід приділити окремим змінам лікарської форми в параметрах якості з потенційним клінічним значенням (наприклад швидкість розчинення *in vitro*).

2.2.P.3 Виробництво

2.2.P.3.1 Виробник(и)

Необхідно надати інформацію про назву(и) і адресу(и), а також обов'язки усіх виробників, включаючи підрядників, і кожної запропонованої виробничої ділянки, залученої у виробництво, пакування/комплектування і тестування. У випадку, якщо декілька виробників брали участь у виробництві ІМР, слід чітко

вказати їхні відповідні обов'язки. Також має бути зазначена ділянка(и), відповідальна за імпорт або випуск QP в ЄЕЗ.

Якщо перепакування або перемаркування здійснюється в лікарні, центрі здоров'я або клініці, в яких IMP має використовуватися винятково для випробування/дослідження в цій установі, і коли застосовується звільнення від необхідності одержувати ліцензію на виробництво, що передбачене статтею 61(5) Регламенту 536/2014, немає необхідності надавати назви та адреси цих установ у цьому розділі, достатньо вказати, що ця діяльність має місце.

2.2.P.3.2 Склад на серію

Необхідно надати формулу серії, що буде використовуватися для клінічного випробування/дослідження. Слід вказати відповідний діапазон розмірів серії.

2.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Необхідно надати блок-схему послідовних етапів, вказуючи компоненти, що використовуються на кожному етапі, включаючи будь-які відповідні контролі у процесі виробництва. Крім того, слід включити короткий опис виробничого процесу.

Нестандартні виробничі процеси або нові технології, а також нові процеси пакування необхідно описувати більш докладно (див. Додаток II Примітка до Керівництва з валідації процесу: нестандартні процеси (EMA/CPMP/QWP/2054/03) [13] та гармонізованої з ним настанови^N).

2.2.P.3.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Інформація не вимагається для I та II фази клінічних випробувань/досліджень, за винятком:

- нестандартних виробничих процесів; та
- виробничих процесів для стерильних препаратів.

Для стерилізації шляхом фільтрації повинна бути зазначена максимально прийнятна межа біонавантаження. У більшості випадків, ліміт «не більше ніж 10 КУО/100 мл» буде прийнятним залежно від об'єму, що підлягає фільтрації по відношенню до діаметра фільтра. Якщо біонавантаження перевищує зазначену

межу, необхідно провести попередню фільтрацію через бактеріальний фільтр. Якщо доступний об'єм сформульованого лікарського засобу обмежений, об'єм попередньої фільтрації/фільтрації менше ніж 100 мл, проведення тесту біонавантаження - можливе, якщо це обґрунтовано.

Необхідно надати підтвердження про те, що операції асептичної обробки були валідовані/пройшли апробацію за допомогою методу заповнення носія (Media fill test).

Додаткова інформація для III фази клінічних випробувань/досліджень

Якщо критичні етапи виробництва були ідентифіковані; необхідно задокументувати їхній контроль, а також можливі проміжні продукти.

За необхідності зберігання проміжних продуктів слід гарантувати, що тривалість та умови їхнього зберігання контролюються відповідним чином.

2.2.P.3.5 Валідація та/або оцінка процесу

Дані не вимагаються на фазах розробки, тобто клінічні фази I-III, за винятком нестандартних процесів стерилізації, що не описані в Європейській Фармакопеї (Ph. Eur) або в іншій відповідній фармакопеї (JP,USP,BP), або у Державній Фармакопеї України^N, а також нестандартних виробничих процесів. У цих випадках необхідно описати критичні етапи виробництва, валідацію виробничого процесу, а також контроль у процесі виробництва, що застосовується.

2.2.P.4 Контроль допоміжних речовин

2.2.P.4.1 Специфікації

Необхідно вказати посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur) або іншу відповідну фармакопею (JP,USP,BP), або Державну Фармакопею України^N. Для допоміжних речовин, що не описані в жодній зі згаданих фармакопей, можна зробити посилання на відповідні харчові-хімічні постанови (наприклад, FCC (Кодекс про харчові та хімічні продукти)). Для сумішей допоміжних речовин, що складаються з фармакопейних субстанцій, наприклад, попередньо виготовлена суха суміш для плівкового покриття, загальної специфікації на суміш буде

достатньо. Для допоміжних речовин, що не охоплені будь-яким із вищезгаданих стандартів, необхідно надати власну (розроблену компанією) монографію. Необхідно надати специфікації для оболонки капсул.

2.2.P.4.2 Аналітичні процедури

У випадках, якщо не можна зробити посилання на фармакопейну монографію, зазначену в пункті 2.2.1.P.4.1, слід вказати аналітичні методи, що використовуються.

2.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур

Не застосовується.

2.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій

Не застосовується.

2.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження

Див. розділ 7.2.1.A.2.

2.2.P.4.6 Нові допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин необхідно надати докладну інформацію про їхній виробничий процес, характеристику та контроль відносно безпеки лікарського засобу. Інформацію, зазначену в розділі 3.2.S Загального технічного документа (CTD, eCTD), слід надати в додатку 2.1.A.3, що відповідає фазі клінічного випробування/дослідження (див. розділ 7.2.1.A.3), необхідно включити докладну інформацію, наприклад, про їхній виробничий процес, характеристику та стабільність [24].

2.2.P.5 Контроль досліджуваного лікарського засобу (ІМР)

2.2.P.5.1 Специфікації

Необхідно надати обрані специфікації випуску та терміну зберігання, включаючи методи тестування та критерії прийнятності. Принаймні тести на ідентичність, кількісний аналіз та продукти розпаду слід включити для будь-якої лікарської форми.

Верхні припустимі межі можна встановити як для окремих продуктів розпаду, так і для сукупності продуктів розпаду. Слід врахувати питання

безпеки, для обґрунтування обраних меж необхідно надати інформацію про профіль домішок у серіях активних субстанцій, що використовуються у доклінічних/клінічних випробуваннях. Специфікації та критерії прийнятності необхідно переглядати та коригувати у процесі подальшої розробки.

Спеціальні тести для лікарського засобу та критерії прийнятності необхідно включити у специфікації відповідно до лікарської форми, що використовується (наприклад, розчинення/розпад пероральних твердих лікарських форм; однорідність одиниць дози; або рН, бактеріальні ендотоксини та стерильність парентеральних лікарських форм).

Слід обґрунтувати непроведення спеціальних тестів для лікарського засобу.

Для радіофармацевтичних засобів необхідно вказати, які тести проводяться перед випуском серії, і які тести проводяться ретроспективно. Для наборів для радіофармацевтичних засобів необхідно вказати відповідні тести, що проводяться після мітки радіоактивним ізотопом.

Для лікарських засобів екстемпорального приготування необхідно вказати прийнятний стандарт якості після приготування та підтвердити випробуваннями на стадії розробки.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Специфікації та критерії прийнятності встановлені для попередніх фаз (I та II) клінічних випробувань/досліджень, необхідно переглянути та, при необхідності, відкоригувати відповідно до поточного етапу розробки.

2.2.P.5.2 Аналітичні процедури

Аналітичні методи необхідно описати для всіх тестів, включених у специфікацію (наприклад метод тестування на розчинення). Не обов'язково надавати детальний опис аналітичних процедур (див. визначення аналітичних методів порівняно з аналітичними процедурами в розділі 1.3 Загальні питання). Для складних або інноваційних лікарських форм може знадобитися більш високий рівень деталізації.

2.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур

Для I фази клінічних випробувань/досліджень необхідно підтвердити прийнятність аналітичних методів, що використовуються. У табличному вигляді слід представити межі прийнятності (наприклад межі прийнятності для визначення вмісту домішок, якщо необхідно) і параметри (специфічність, лінійність, діапазон, відповідність, точність, кількісне визначення та межа виявлення, якщо необхідно) для проведення валідації аналітичних методів.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Необхідно продемонструвати прийнятність аналітичних методів. Слід надати в табличному вигляді резюме результатів валідації (наприклад результати або показники специфічності, лінійності, діапазону, відповідності, точності, кількісного визначення та межі виявлення, якщо необхідно). Немає необхідності надавати повний звіт з валідації.

2.2.P.5.4 Аналіз серії

Слід надати результати серії в табличному форматі або сертифікати аналізу репрезентативних серій (та сама виробнича ділянка, той самий виробничий процес, той самий склад та той самий розмір серії, якщо не обґрунтовано інакше), що будуть використовуватися в клінічному випробуванні/дослідженні.

Необхідно вказати номер серії, розмір серії, виробничу(і) ділянку(и), дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестування.

У випадку більш ніж однієї ділянки виробництва продукції in bulk необхідно надати результати аналізу серій, що були вироблені кожною з ділянок виробництва продукції in bulk відповідно до поточного дослідження, якщо не обґрунтовано інакше (наприклад, якщо одна юридична особа має багато ділянок (у тій самій країні), тоді даних аналізу серії лише з однієї ділянки буде достатньо).

Результати аналізу серій, що контролювалися відповідно до попередніх ширших специфікацій, є прийнятними, якщо результати відповідають специфікаціям запланованого клінічного випробування/дослідження.

2.2.P.5.5 Характеристика домішок

Необхідно вказати додаткові домішки/продукти розпаду, що спостерігаються в ІМР, але не охоплені в розділі 2.2.1.S.3.2

2.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й)

Для ІМР на I фазі клінічних випробувань/досліджень буде достатньо у стислій формі обґрунтувати специфікації та критерії прийнятності продуктів розпаду, а також будь-які інші параметри, що можуть вплинути на дію, безпечність та якість лікарського засобу. При необхідності слід надати токсикологічне обґрунтування.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

У стислій формі необхідно обґрунтувати вибір специфікацій і критеріїв прийнятності для параметрів, що можуть впливати на ефективність або безпеку.

2.2.P.6 Стандартні зразки або матеріали

Слід вказати параметри для характеристики стандартного зразка. При необхідності можна посилатися на розділ 2.2.1.S.5 – Стандартні зразки або матеріали. Для радіофармацевтичних препаратів слід надати інформацію про радіоактивні стандарти, що використовуються при калібруванні обладнання для вимірювання радіоактивності.

2.2.P.7 Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати заплановане первинне пакування та додатково, якщо важливо для якості лікарського засобу, вторинне пакування, що буде використовуватися для ІМР у клінічному випробуванні/дослідженні. При необхідності слід посилатися на відповідну фармакопейну монографію. Якщо лікарський засіб упаковується в нестандартний пристрій для введення або використовуються некомпендіальні матеріали, слід надати опис і специфікації. Для лікарських форм, які мають вищий потенціал взаємодії між наповнювачем і закупорювальною системою контейнера (наприклад парентеральні засоби, офтальмологічні засоби, пероральні розчини), може знадобитися більш докладна інформація (наприклад засоби, що екстрагуються, вилуговуються). Для

лікарських форм, у яких взаємодія малоймовірна, наприклад твердих лікарських форм для перорального введення, може бути достатньо обґрунтування ненадання будь-якої інформації.

2.2.P.8 Стабільність

Термін придатності та умови зберігання ІМР необхідно визначати на підставі профілю стабільності активної субстанції та наявних даних про ІМР. Дані стабільності для репрезентативної серії(й) слід надавати в табличному вигляді. Можна використовувати екстраполяцію за умови проведення досліджень стабільності паралельно з клінічними випробуваннями/дослідженнями та протягом їх тривалості. Екстраполяція терміну придатності може бути зроблена за наступних умов:

- наявні результати вивчення стабільності при довгострокових та прискорених умовах зберігання;
- не спостерігаються зміни в характері стабільності. Якщо спостерігаються, слід надати обґрунтування;
- слід надати протокол стабільності, який охоплює запропонований екстрапольований термін придатності;
- слід чітко визначити критерії, що використовуються для екстраполяції даних;
- залежно від наявних даних:
 - чотирикратна екстраполяція даних прискореної стабільності може бути прийнятною для встановлення терміну придатності 12 місяців;
 - екстраполяція $x + 12$ місяців до даних довгострокової стабільності (щонайменше 6 місяців) може бути прийнятною для встановлення терміну придатності більше ніж 12 місяців;
 - інші схеми можуть бути можливі, але повинні бути обґрунтовані.

Крім того, при обґрунтуванні можуть бути прийнятними дизайни брекети́нгу і складання матриць. Серії лікарського засобу повинні відповідати вимогам специфікацій на період застосування. Якщо серії не відповідають вимогам

специфікацій, необхідно проінформувати уповноважені органи про ситуацію, включаючи пропозицію щодо будь-якої коригувальної дії.

У випадку, якщо лікарські засоби зберігаються у формі in bulk значний період часу, необхідно надати важливі дані стабільності, терміну придатності, умов зберігання та пакувального матеріалу для форми in bulk. У випадку, якщо термін придатності кінцевого продукту підраховується не з моменту першого змішування активної субстанції з допоміжними речовинами, а з моменту пакування у первинну упаковку, це слід чітко вказати та обґрунтувати.

Будь-які пропозиції стосовно майбутнього розширення терміну придатності, без подання суттєвої поправки, слід вказати в досьє ІМР. Необхідно надати протокол стабільності, план розширення терміну придатності та заяву, що у випадку будь-якої значної негативної зміни спонсор поінформує уповноважений орган. Протокол стабільності повинен охоплювати максимально запланований термін придатності.

Для препаратів, що призначені для застосування після відновлення, розведення або змішування, та препаратів у багатодозових контейнерах, за винятком пероральних твердих лікарських форм, необхідно надати дані про стабільність при застосуванні. Дослідження стабільності при застосуванні повинні охоплювати застосування, описане в клінічному протоколі. Необхідно проводити моніторинг важливих параметрів у рамках досліджень стабільності при застосуванні (наприклад зовнішній вигляд, кількісний аналіз, домішки, видимі та частково видимі частки, мікробне забруднення/стерильність). Необхідно визначити термін придатності та умови зберігання після першого відкриття та/або після відновлення та/або розведення. Ці дослідження не вимагаються, якщо лікарський засіб має використовуватися негайно після відкриття або відновлення, та якщо можна обґрунтувати, що жодного негативного впливу на якість лікарського засобу не слід очікувати з причини нестабільності.

Для радіофармацевтичних засобів необхідно вказати час калібрування, оскільки стабільність також залежить від періоду напіврозпаду радіоактивного ізотопу.

Інформація для I фази клінічних випробувань/досліджень

Для I фази клінічних випробувань/досліджень необхідно підтвердити, що поточна програма з вивчення стабільності буде проводитися з відповідною(ими) серією(ями), і що до початку клінічного випробування/дослідження принаймні будуть розпочаті дослідження при прискорених та довгострокових умовах зберігання. За наявності, результати цих досліджень слід надати у табличному вигляді. Підтверджувальні дані, отримані під час досліджень з розробки, слід резюмувати в табличному огляді. Необхідно надати оцінку наявних даних і обґрунтування запропонованого терміну придатності для ІМР у рамках клінічного випробування/дослідження.

Додаткова інформація для II та III фази клінічних випробувань/досліджень

Наявні дані про стабільність необхідно надати у вигляді таблиці. Слід надати оцінку наявних даних і обґрунтування запропонованого терміну придатності для ІМР у рамках клінічного випробування/дослідження. Дані повинні включати результати досліджень при прискорених та довгострокових умовах зберігання.

Для радіофармацевтичних препаратів слід вказати час калібрування. Загальні керівництва стабільності не повністю застосовуються до готових до застосування радіофармацевтичних препаратів, радіонуклідних генераторів та радіоактивних прекурсорів. Проте аспекти, відображені в Керівництві щодо радіоактивних лікарських засобів (ЕМЕА/СНМР/QWP/306970/2007) [16] та гармонізованої з ним настанови^N необхідно взяти до уваги.

3. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість зареєстрованого, немодифікованого досліджуваного лікарського засобу та препарату порівняння в ході клінічних випробувань/досліджень

Для ІМР та препаратів порівняння, що будуть використовуватися в клінічних випробуваннях/дослідженнях та зареєстровані в Україні, ЄС/ЄЕЗ, в одному з

ICH-регіонів, буде достатньо вказати назву власника та номер реєстраційного посвідчення як підтвердження реєстрації, включаючи копію SmPC/короткої характеристики препарату або її еквівалент, наприклад, інструкцію. Для переупакованих/модифікованих препаратів порівняння див. наступну главу.

Заявник/спонсор клінічного випробування/дослідження має гарантувати, що ІМР стабільний принаймні протягом запланованої тривалості клінічного випробування/дослідження, в якому він буде застосовуватися. Для зареєстрованих немодифікованих препаратів буде достатньо вказати відповідну дату закінчення терміну придатності, що призначена виробником.

Для ІМР, що походять з країн за межами ЄС/ЄЕЗ або ICH – регіонів, необхідно надати повну документацію згідно з вимогами, що зазначені в главі 2 цієї настанови.

4. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість модифікованих зареєстрованих препаратів порівняння в ході клінічних випробувань/досліджень

При підготовці матеріалів для клінічних випробувань/досліджень заявники часто модифікують або обробляють лікарські засоби, що вже зареєстровані, для того, щоб використовувати їх як препарати порівняння в сліпих дослідженнях.

Оскільки власник реєстраційного посвідчення препарату порівняння несе відповідальність тільки за незмінений препарат у його запланованому та оригінальному пакуванні, існує необхідність гарантувати, що на якість лікарського засобу негативно не вплинуть модифікації (особливо, ті, що стосуються біофармацевтичних властивостей), що здійснюються заявником/спонсором клінічного випробування/дослідження.

4.2.Р Модифікований препарат порівняння

4.2.Р.1 Опис і склад

У випадку будь-якої модифікації зареєстрованого лікарського засобу, на відміну від переупаковки, необхідно вказати повний кількісний склад лікарського засобу. Усі додаткові речовини/матеріали, що додаються до

зареєстрованого лікарського засобу, необхідно вказати з посиланням на фармакопейні та власні (приналежні компанії) монографії. Для самого зареєстрованого лікарського засобу буде достатньо посилання на назву та номер реєстраційного посвідчення, включаючи копію SPC/листка-вкладиша.

4.2.P.2 Фармацевтична розробка

Модифікації, проведені з зареєстрованим препаратом порівняння, слід описати, а також обговорити їхній вплив на якість лікарського засобу. Особливу увагу необхідно приділити всім параметрам, важливим для функціонування, стабільності та ефективності лікарського засобу, таким як розчинення *in vitro* і показник рН. Слід продемонструвати, що ці параметри залишаються порівнянними з параметрами немодифікованого лікарського засобу.

Необхідно продемонструвати порівнянність з іншими розчинниками (які не вказані в оригінальному SmPC), що використовуються для відновлення та розведення лікарського засобу. Дослідження порівнянності, які відображають практику, що описана в клінічному протоколі (наприклад, дисперсія таблетки або вмісту твердої капсули у воді/соку/їжі), слід провести у випадку нестабільних препаратів та/або у випадку завчасного приготування.

У випадку твердих пероральних лікарських форм необхідно надати порівняльні профілі розчинення для оригінального та модифікованого компаратора для гарантування незмінності біофармацевтичних властивостей. У тих випадках, коли порівнянність не можна встановити *in vitro*, можуть знадобитися додаткові клінічні дані у підтримку еквівалентності.

4.2.P.3 Виробництво

4.2.P.3.1 Виробник(и), що має відношення до модифікації

Необхідно вказати назву(и) і адресу(и), а також зобов'язання всіх виробників, включаючи підрядників, а також кожної запропонованої виробничої дільниці, залученої до модифікації, пакування/комплектування та тестування модифікованого лікарського засобу. У випадку декількох виробників, що беруть участь у виробництві IMP, слід чітко вказати їхні відповідні зобов'язання.

Якщо перепакування або перемаркування здійснюється в лікарні, центрі здоров'я або клініці, в яких ІМР має використовуватися винятково для випробування/дослідження в цій установі, і коли застосовується звільнення від необхідності одержувати ліцензію на виробництво, передбачене статтею 61(5) Регламенту 536/2014, немає необхідності надавати назви та адреси цих установ у цьому розділі, достатньо вказати, що ця діяльність має місце.

4.2.P.3.2 Склад на серію

Необхідно надати формулу серії, що буде використовуватися під час клінічного випробування/дослідження. Ця вимога не застосовується до зареєстрованих лікарських засобів, що тільки перепаковуються.

4.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Необхідно описати всі етапи модифікації зареєстрованого лікарського засобу, включаючи контролі у процесі виробництва, які проводяться. Для більш детальної інформації див. розділ 2.2.1.P.3.3.

4.2.P.4 Контроль допоміжних речовин

4.2.P.4.1 Специфікації

Необхідно вказати посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, BP), або Державну Фармакопею України^N. Для допоміжних речовин, що не описані в жодній зі згаданих фармакопей, можливе посилання на відповідні харчові хімічні постанови (наприклад FCC (Харчовий хімічний кодекс)). Для сумішей допоміжних речовин, що складаються з фармакопейних речовин, наприклад готова (заздалегідь приготовлена) суха суміш для плівкового покриття, загальної специфікації на суміш буде достатньо. Для допоміжних речовин, що не охоплені будь-яким із вищезгаданих стандартів, необхідно надати власну (розроблену компанією) монографію. Слід надати специфікації для оболонки капсули.

4.2.P.4.2 Аналітичні процедури

У випадках, якщо не можна посилатися на фармакопейну монографію, що вказана в п. 4.2.1.P.4.1, необхідно вказати аналітичні методи, що використовуються.

4.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур

Не застосовується.

4.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій

Не застосовується.

4.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження

Див. додаток 7.2.1.A.2

4.2.P.5 Контроль модифікованого препарату порівняння

4.2.P.5.1 Специфікації

Необхідно надати обрані специфікації випуску та терміну зберігання на модифікований препарат порівняння, включаючи методи тестування та критерії прийнятності. Як правило, вони повинні включати опис та ідентифікацію активної субстанції, а також контроль важливих фармацевтичних і технологічних властивостей, таких як розчинення. Якщо інтактна (ціла) тверда лікарська форма для перорального застосування, що легко визначається за своїм кольором, формою та маркуванням, інкапсульована, ідентифікація активної субстанції (діючої речовини) може не вимагатися, а для ідентифікації може бути достатньо візуального огляду. Залежно від ступеня модифікації зареєстрованого лікарського засобу може бути необхідним вказати та протестувати додаткові критерії якості, наприклад, визначення активної субстанції(ій) та домішок/продуктів розпаду.

4.2.P.5.2 Аналітичні процедури

Для параметрів, що мають вплив на дію препарату-порівняння (наприклад розчинення), необхідно описати аналітичні методи. Не обов'язково надавати детальний опис аналітичних процедур (див. визначення аналітичних методів порівняно з аналітичними процедурами в розділі 1.3. Загальні питання).

4.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур

Необхідно продемонструвати прийнятність аналітичних методів. Слід надати резюме у формі таблиці результатів валідації аналітичних методів (наприклад, результати або показники, отримані щодо специфічності, лінійності, діапазону, відповідності, точності, кількісного визначення та межі визначення, якщо необхідно). Немає необхідності надавати повний звіт про валідацію.

4.2.P.5.4 Аналіз серій

Необхідно надати результати або сертифікати аналізу серії модифікованого компаратора, який повинен використовуватися в клінічному випробуванні/дослідженні, або репрезентативної серії.

У випадку виробництва in bulk необхідно надавати результати для серій, що були вироблені з кожної ділянки виробництва in bulk відповідно до поточного дослідження, якщо не обґрунтовано інакше (наприклад, якщо одна юридична особа має багато ділянок (в тій самій країні), тоді даних аналізу серії лише з однієї ділянки буде достатньо).

Необхідно вказати номер серії, розмір серії, виробничу ділянку, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестів.

4.2.P.5.5 Характеристика домішок

У випадках, якщо компаратор зазнав значної модифікації спонсором, наприклад, оброблявся допоміжною речовиною, що раніше не була присутня у складі, з можливим впливом на стабільність препарату, і невідомо, чи є оригінальний препарат стабільним при нормальних умовах, особливу увагу необхідно приділити демонстрації, що профіль домішок не змінився порівняно з компаратором. Для стабільних компараторів, для яких проводився незначний ступінь модифікації спонсором, наприклад, якщо ціла таблетка інкапсульована з використанням інгредієнтів, що вже присутні в таблетці, буде достатньо обґрунтування не проведення кількісного визначення домішок (для визначення «стабільний» див. Керівні вказівки щодо випробувань стабільності нових лікарських речовин та препаратів (CPMP/ QWP/2736/99) [14] розділ 2.2.7 «Умови

зберігання») та гармонізовану з ними настанову^N. Це не потрібно для зареєстрованих лікарських засобів, для яких проводиться повторне пакування.

4.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й)

Обґрунтування специфікації(й) буде потрібне лише у випадку, якщо значна модифікація зареєстрованого лікарського засобу може вплинути на дію або безпеку препарату.

4.2.P.6. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати тип первинного пакування, матеріал і розмір(и) пакування. Якщо використовуються матеріали, відмінні від зареєстрованих, необхідно надати опис і специфікації. Якщо необхідно, слід зробити посилання на відповідну фармакопейну монографію.

4.2.P.7. Стабільність

Спонсор клінічного випробування/дослідження повинен гарантувати, що модифікований компаратор стабільний, принаймні передбачувану тривалість клінічного випробування/дослідження, у якому він буде використовуватися.

У випадку будь-якої модифікації з імовірним значним впливом на стабільність препарату необхідно надати мінімальні дані стабільності модифікованого компаратора залежно від тривалості запланованого клінічного випробування/дослідження до початку клінічного випробування/дослідження з метою проведення оцінки впливу модифікацій на безпеку та стабільність препарату. Наявні дані стабільності необхідно надати у формі таблиці. Необхідно надати оцінку наявних даних і обґрунтування запропонованого терміну придатності, що буде призначений ІМР у клінічному випробуванні/дослідженні. Будь-який ступінь екстраполяції не може перевищувати термін придатності, що спочатку призначений для спеціальної серії зареєстрованого лікарського засобу власником реєстраційного посвідчення.

У випадку лише незначних модифікацій може допускатися обґрунтування стабільності протягом запланованого періоду дослідження.

Дослідження стабільності при застосуванні слід проводити у випадку застосування компаратора за інших умов на відміну від тих, що описані в SmPC (відповідно до клінічного протоколу), якщо не обґрунтовано інакше.

5. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість досліджуваних лікарських засобів, що містять існуючі діючі речовини, у дослідженнях з біоеквівалентності, наприклад, генерики (хімічні речовини)

Цей розділ настанови стосується лише досліджуваного препарату. Інформація про компаратор/інноваційний препарат, що має надаватися в досьє IMP, повинна відповідати вимогам, як зазначено в розділах 3 і 4 відповідно.

5.2.S Активна субстанція

Посилання на майстер-файл активної субстанції (DMF) або сертифікат відповідності (CEP) Європейського Директорату з якості лікарських засобів (EDQM). Необхідно дотримувати процедури, описаної в «Керівництві щодо процедури подання майстер-файлу на активну субстанцію» – EMA/CPMP/QWP/227/02 Rev 3 corr. [10] та гармонізованої з ним настанови^N та «Керівництві з основних вимог до активних субстанцій у частині про якість Досьє» – CHMP/QWP/297/97 Rev 1 [11] та гармонізованої з ним настанови^N у їхній діючій редакції.

Для посилання на фармакопейні монографії див. розділ 1.3. Загальні питання.

Якщо діюча речовина, що використовується, вже зареєстрована у лікарському засобі в Україні, в рамках ЄС/ЄЕЗ, в одному з регіонів ІСН, посилання може бути зроблене на діюче реєстраційне посвідчення. Необхідно включити формулювання, що діюча речовина має таку ж якість, як і у зареєстрованому лікарському засобі.

Необхідно вказати назву лікарського засобу, номер реєстраційного посвідчення або його еквівалент, власника реєстраційного посвідчення та країну, що видала реєстраційне посвідчення.

5.2.S.1 Загальна інформація

5.2.S.1.1 Номенклатура

Необхідно надати інформацію щодо номенклатури активної субстанції (наприклад (запропонована) МНН-назва, фармакопейна назва, хімічна назва, код та інші назви, якщо існують).

5.2.S.1.2 Структура

Необхідно представити структурну формулу.

5.2.S.1.3 Загальні властивості

Необхідно вказати основні фізико-хімічні та інші відповідні характеристики активної субстанції.

5.2.S.2 Виробництво

5.2.S.2.1 Виробник(и)

Необхідно вказати назву(и), адресу(и) і відповідальність всіх виробників, включаючи підрядників, а також вказати кожен запропоновану виробничу ділянку, включену у виробництво та тестування.

5.2.S.2.2 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Для речовин, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N, посилання на монографії є прийнятним, але відповідність монографії, на яку посилаються для належного контролю якості активної субстанції (профіль домішок), слід обговорити, надаючи достатньо інформації щодо виробничого процесу активної субстанції (див. розділ 1.3.).

У випадках, якщо посилання на фармакопейну монографію, що зазначена вище, не може бути зроблене, необхідно надати короткий опис процесу синтезу, блок-схему послідовних етапів, включаючи для кожного етапу, вихідні матеріали, проміжні продукти, розчинники, каталізатори та реактиви, що використовуються. Слід розглянути стереохімічні властивості вихідних матеріалів, якщо необхідно.

5.2.S.3. Характеристика

5.2.S.3.2 Домішки

Для субстанцій, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N, будь-які додаткові дані не потрібні за умови, що була розглянута їхня

прийнятність і належно контролювали якість активної субстанції з певного джерела.

Необхідно розглянути (потенційні) мутагенні домішки (структуру, походження, обґрунтування меж).

У випадках, коли не можна посилатися на фармакопейну монографію, наведену вище, необхідно вказати домішки (наприклад, можливі продукти розпаду та залишкові розчинники), що виникають у процесі виробництва, або вихідні матеріали, що стосуються активної субстанції, що використовується для дослідження біоеквівалентності.

Необхідно обґрунтувати відсутність стандартного контролю розчинників/катализаторів, що використовуються у процесі виробництва.

5.2.S.4. Контроль активної субстанції

5.2.S.4.1 Специфікації

Необхідно вказати мікробіологічну якість активних субстанцій, що використовуються у препаратах, які виробляються в асептичних умовах.

Для субстанцій, що відповідають монографії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої відповідної фармакопеї (JP, USP, BP), або Державної Фармакопеї України^N, докладні дані не потрібні за умови, що була продемонстрована їхня відповідність належно контролювати якість активної субстанції з певного джерела. Специфікації повинні включати критерії прийнятності для будь-яких відповідних залишкових розчинників і катализаторів.

У випадках, якщо посилання на фармакопейну монографію, як зазначено вище, не може бути зроблене, специфікації, тести, а також критерії прийнятності, що використовуються, повинні надаватися для серії(й) активної(их) субстанції(й), що призначена для використання в дослідженні з біоеквівалентності. Тести на ідентичність і кількісний аналіз обов'язкові. Для домішок слід встановити верхні межі з урахуванням питань безпеки. Якщо специфікації встановлені для (потенційних) мутагенних домішок, необхідно врахувати рекомендації, що надаються у відповідних керівництвах.

5.2.S.4.2 Аналітичні процедури

Для субстанцій, для яких посилання на фармакопейну монографію, що зазначена в пункті 5.2.1.S.4.1, не може бути зроблене, необхідно вказати аналітичні методи, що використовуються для активної субстанції (наприклад, обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія з УФ детектором, потенціометричне титрування, хроматографія газової фази над рідиною з полум'яно іонізаційним детектором тощо). Немає необхідності надавати детальний опис аналітичних процедур (див. визначення аналітичних методів порівняно з аналітичними процедурами у главі 1.3 Загальні питання).

5.2.S.4.3 Валідація аналітичних процедур

Для субстанцій, для яких посилання на фармакопейну монографію, зазначену в пункті 5.2.1.S.4.1, не може бути зроблене, необхідно продемонструвати відповідність аналітичних методів, що використовуються. Необхідно надати резюме у вигляді таблиці результатів валідації аналітичних методів (наприклад показники, отримані при відтворюваності, межа кількісного визначення тощо). Немає необхідності надавати повний звіт з валідації.

5.2.S.4.4 Аналізи серії

Необхідно надати сертифікати аналізу або дані аналізу серій для серії(й), що призначені для використання в запланованому дослідженні з біоеквівалентності, або, за їхньої відсутності, для репрезентативних серій. Необхідно вказати номер серії, розмір серії, виробничу ділянку, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестів.

5.2.S.4.5 Обґрунтування специфікацій

Для субстанцій, для яких посилання на фармакопейну монографію, що зазначена в пункті 5.2.1.S.4.1, не може бути зроблене, необхідно надати коротке обґрунтування специфікацій і критеріїв прийнятності (для домішок і будь-які інші параметри, що можуть стосуватися дії лікарського засобу) на підставі даних безпеки та токсичності, а також методи, що використовуються для контролю

домішок. Врахувати розчинники та каталізатори, що використовуються в синтезі.

5.2.S.5 Референтні стандарти або матеріали

Для субстанцій, для яких посилання на фармакопейну монографію, що зазначена в пункті 5.2.S.4.1, не може бути зроблене, необхідно представити параметри, які характеризують серію активної субстанції, що встановлені як референтні стандарти.

5.2.S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати первинний пакувальний матеріал, що використовується для активної субстанції. При використанні некомпендіальних матеріалів необхідно надати опис та специфікації.

5.2.S.7. Стабільність

Слід надати дані стабільності у табличному вигляді. Необхідно чітко визначити та вказати період повторного тестування (беручи за основу наявні дані стабільності). Для лікарської речовини із сертифікатом відповідності (СЕР), що не включає дату повторного тестування, необхідно надати дані щодо стабільності та періоду повторного тестування. У випадку, якщо не визначено періоду повторного випробування, слід зазначити, що активна субстанція тестується безпосередньо перед виробництвом лікарського засобу.

5.2.P. Досліджуваний лікарський засіб, який проходить тестування

5.2.P.1. Опис і склад

Необхідно вказати повний якісний і кількісний склад ІМР. Це включає також виготовлені завчасно компоненти (наприклад оболонки капсули), ароматизаторів та суміші допоміжних речовин (наприклад суміші для виготовлення плівкової оболонки).

5.2.P.2. Фармацевтична розробка

Необхідно надати короткий опис лікарської форми.

5.2.Р.3. Виробництво

5.2.Р.3.1 Виробник(и)

Необхідно вказати назву(и) і адресу(и), а також обов'язки усіх виробників, включаючи підрядників, і кожної запропонованої виробничої ділянки, залученої у виробництво, пакування/комплектування і тестування. У випадку, якщо декілька виробників брали участь у виробництві ІМР, слід чітко вказати їхні відповідні обов'язки.

Якщо перепакування або перемаркування здійснюється в лікарні, центрі здоров'я або у клініці, в яких ІМР має використовуватися винятково для випробування/дослідження в цій установі, і коли застосовується звільнення від необхідності одержувати ліцензію на виробництво, ще передбачене статтею 61(5) постанови 536/2014, немає необхідності надавати назви та адреси цих установ у цьому розділі, достатньо вказати, що ця діяльність має місце.

5.2.Р.3.2 Склад на серію

Необхідно надати формулу для кожної серії (й), що буде (-уть) використовуватися у запланованому дослідженні з біоеквівалентності. У випадку необхідності слід вказати відповідний діапазон розмірів серії.

5.2.Р.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Необхідно надати блок-схему послідовних етапів, вказуючи компоненти, що використовуються на кожному етапі, включаючи будь-які відповідні контролі у процесі виробництва. Крім того, слід включити короткий опис виробничого процесу.

5.2.Р.3.4 Контролі критичних етапів і проміжних продуктів

Якщо критичні етапи виробництва були ідентифіковані, необхідно задокументувати їхній контроль, а також можливі проміжні продукти.

За необхідності зберігання проміжних продуктів слід гарантувати, що тривалість та умови їхнього зберігання контролюються відповідним чином.

5.2.P.3.5 Валідація та/або оцінка процесу

Дані не потрібні, за винятком нестандартних процесів стерилізації, що не описані в Європейській фармакопеї (Ph. Eur) або в іншій відповідній фармакопеї (JP, USP, BP), або у Державній Фармакопеї України^N, а також крім нестандартних виробничих процесів. У таких випадках необхідно описати критичні етапи виробництва, валідацію виробничого процесу, а також контролю у процесі виробництва, що застосовуються.

5.2.P.4. Контроль допоміжних речовин

5.2.P.4.1 Специфікації

Необхідно вказати посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, BP), або Державну Фармакопею України^N. Для допоміжних речовин, що не описані в жодній зі згаданих фармакопей, можна зробити посилання на відповідні харчові-хімічні постанови (наприклад, FCC (Кодекс про харчові та хімічні продукти)). Для сумішей допоміжних речовин, що складаються з фармакопейних субстанцій, наприклад, попередньо виготовлена суха суміш для плівкового покриття, загальної специфікації на суміш буде достатньо. Для допоміжних речовин, що не охоплені будь-яким із вищезгаданих стандартів, необхідно надати власну (розроблену компанією) монографію. Необхідно надати специфікації для оболонки капсул.

5.2.P.4.2 Аналітичні процедури

У випадках, якщо не можна зробити посилання на фармакопейну монографію, зазначену в пункті 5.2.1.P.4.1, слід вказати аналітичні методи, що використовуються.

5.2.P.4.3 Валідація аналітичних процедур

Не застосовується.

5.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій

Не застосовується.

5.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного та людського походження

Див. Додаток 7.2.1.A.2.

5.2.1.P.4.6 Нові допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин необхідно надати докладну інформацію про їхній виробничий процес, характеристику та контролі відносно безпеки лікарського засобу. Інформацію, зазначену в розділі 3.2.S Загального технічного документа (CTD, eCTD), слід надати в додатку 2.1.A.3, що відповідає фазі клінічного випробування/дослідження (див. розділ 7.2.1.A.3), необхідно включити докладну інформацію, наприклад, про їхній виробничий процес, характеристику та стабільність [24].

5.2.P.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу

5.2.P.5.1 Специфікації

Необхідно надати обрані специфікації випуску та терміну зберігання, включаючи методи тестування та критерії прийнятності. Принаймні тести на ідентичність, кількісний аналіз та продукти розпаду слід включити для будь-якої лікарської форми. Спеціальні тести для лікарського засобу та критерії прийнятності слід включити у специфікації відповідно до лікарської форми, що використовується (наприклад, розчинення/розпад пероральних твердих лікарських форм; однорідність одиниць дози; або рН, бактеріальні ендотоксини та стерильність парентеральних лікарських форм).

Слід обґрунтувати не проведення спеціальних тестів для лікарського засобу.

5.2.P.5.2 Аналітичні процедури

Аналітичні методи необхідно описувати для всіх тестів, що включені у специфікацію (наприклад, тест на розчинність). Не обов'язково надавати детальний опис аналітичних процедур (див. визначення аналітичних методів порівняно з аналітичними процедурами в розділі 1.3. Загальні питання).

Для складних або інноваційних лікарських форм може знадобитися більш високий рівень деталізації.

5.2.P.5.3 Валідація аналітичних процедур

Необхідно продемонструвати прийнятність аналітичних методів. У табличному вигляді слід надати резюме результатів валідації (наприклад,

результати або показники специфічності, лінійності, діапазону, відповідності, точності, кількісного визначення та межі визначення, якщо необхідно). Немає необхідності надавати повний звіт про валідацію.

5.2.P.5.4 Аналіз серії

Слід надати сертифікати аналізу або дані аналізу серій для серії(й), що призначені для використання в запланованому дослідженні з біоеквівалентності або, при їхній відсутності, для репрезентативних серій.

Необхідно вказати номер серії, розмір серії, виробничу дільницю, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестів.

5.2.P.5.5 Характеристика домішок

Необхідно вказати додаткові домішки/продукти розпаду, що спостерігаються в ІМР, але не включені в розділ 5.2.S.3.2.

5.2.P.5.6 Обґрунтування специфікації(й)

Буде достатньо стисло обґрунтувати специфікації та критерії прийнятності продуктів розпаду та будь-які інші параметри, що можуть вплинути на дію, безпечність та якість лікарського засобу. За необхідності слід надати підтвердження токсикологічних даних.

5.2.P.6. Стандартні зразки або матеріали

Необхідно надати параметри для характеристики стандартного зразку, якщо відсутній компендіальний стандартний зразок.

Можливе посилання на розділ 5.2.1.S.5. - Стандартні зразки або матеріали – якщо необхідно.

5.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати заплановане первинне пакування та додатково, якщо має значення для якості лікарського засобу, вторинне пакування, що повинне використовуватися для ІМР у клінічному випробуванні/дослідженні. Якщо необхідно, слід зробити посилання на відповідну фармакопейну монографію. Якщо препарат упакований у нестандартний пристрій для введення або якщо використовуються некомпендіальні матеріали, необхідно надати опис та

специфікації. Для лікарських форм, що мають більш високий потенціал взаємодії між вмістом та закупорювальною системою контейнера (наприклад парентеральні, офтальмологічні препарати, пероральні розчини), можуть знадобитися більш докладні дані. Для лікарських форм, у яких взаємодія малоімовірна, наприклад, тверді форми для перорального застосування, обґрунтування про ненадання будь-якої інформації може бути достатньо.

5.2.P.8. Стабільність

Для досліджень з біоеквівалентності необхідно підтвердити, що поточна програма стабільності буде проводитися з відповідною серією(-ями), і що до початку клінічного випробування/дослідження принаймні будуть розпочаті дослідження за прискорених та довготривалих умов зберігання. Результати прискорених досліджень принаймні за один місяць або результати початкової фази досліджень за тривалих умов зберігання слід резюмувати у формі таблиці. Підтверджувальні дані досліджень з розробки слід надати у вигляді таблиць. Необхідно надати оцінку наявних даних і обґрунтування запропонованого терміну придатності та умов зберігання, які призначаються ІМР у дослідженні з біоеквівалентності. Може використовуватися екстраполяція, за умови включення зобов'язання необхідно провести поточне дослідження стабільності паралельно з дослідженням з біоеквівалентності.

6. Інформація з хімічної і фармацевтичної якості плацебо-препаратів у клінічних випробуваннях/дослідженнях

Документація про якість, що повинна подаватися для плацебо-препаратів, має обмежуватися наступним розділами частини про препарат.

6.2.P. Плацебо-препарат у клінічних випробуваннях

6.2.P.1. Опис і склад

Необхідно вказати повний якісний і кількісний склад плацебо. Це включає також виготовлені завчасно компоненти (наприклад, оболонки капсули) та суміші допоміжних речовин (наприклад, суміші для виготовлення плівкової

оболонки). Слід включити коротке формулювання або таблицю за лікарською формою та функцією кожної допоміжної речовини.

6.2.P.2. Фармацевтична розробка

Необхідно описати, як маскуються можливі відмінності відносно смаку, зовнішнього вигляду та запаху плацебо-препарату та досліджуваного лікарського засобу, якщо це можливо.

6.2.P.3. Виробництво

6.2.P.3.1 Виробник(и)

Необхідно надати назву(и), адресу(и) і обов'язки всіх виробників, включаючи підрядників, і кожної запропонованої виробничої ділянки, залученої у виробництво, пакування/комплектування і тестування. У випадку, якщо декілька виробників беруть участь у виробництві плацебо, слід чітко вказати їхні відповідні обов'язки.

Якщо пакування та/або маркування проводиться в лікарні, медичному центрі або клініці, в яких ІМР має використовуватися винятково для випробування/дослідження в цій установі, і коли застосовується звільнення від необхідності одержувати ліцензію на виробництво, передбачене статтею 61(5) постанови 536/2014, немає необхідності надавати назви та адреси цих установ у цьому розділі, достатньо вказати, що ця діяльність має місце.

6.2.P.3.2 Склад на серію

Необхідно представити формулу серії, що має використовуватися в клінічному дослідженні. У випадку необхідності, слід вказати відповідний діапазон розмірів серії.

6.2.P.3.3 Опис виробничого процесу та контролів у процесі виробництва

Необхідно надати блок-схему послідовних етапів, включаючи компоненти, що використовуються для кожного етапу, і включаючи контролі у процесі виробництва. Також слід включити короткий опис виробничого процесу.

6.2.Р.3.4 Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Інформація не вимагається, за винятком виробничих процесів стерильних препаратів.

6.2.Р.3.5 Валідація та/або оцінка процесу

Дані не вимагаються, за винятком нестандартних стерилізаційних процесів, що не описані у Європейській Фармакопеї (Ph. Eur) або іншій відповідній фармакопеї (JP,USP,BP), або у Державній Фармакопеї України^N. У таких випадках необхідно описати критичні етапи виробництва, валідацію виробничого процесу, а також контролю, що застосовуються у процесі виробництва.

6.2.Р.4. Контроль допоміжних речовин

6.2.Р.4.1 Специфікації

Необхідно зробити посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur) або іншу відповідну фармакопею (JP,USP,BP), або Державну Фармакопею України^N. Для допоміжних речовин, що не описані в жодній зі згаданих фармакопей, можна зробити посилання на відповідні харчові хімічні постанови (наприклад, FCC (Кодекс про харчові та хімічні продукти)). Для сумішей допоміжних речовин, що складаються з фармакопейних субстанцій, наприклад, попередньо виготовлена суха суміш для плівкового покриття, загальної специфікації на суміш буде достатньо. Для допоміжних речовин, що не охоплені будь-яким із вищезгаданих стандартів, необхідно надати власну (розроблену компанією) монографію. Необхідно надати специфікації для оболонки капсул.

6.2.Р.4.2 Аналітичні процедури

У випадках, якщо не можна зробити посилання на фармакопейну монографію, зазначену в пункті 6.2.1.Р.4.1, необхідно вказати аналітичні методи, що використовуються.

6.2.Р.4.3 Валідація аналітичних процедур

Не застосовується.

6.2.P.4.4 Обґрунтування специфікацій

Не застосовується.

6.2.P.4.5 Допоміжні речовини тваринного або людського походження

Див. Додаток 7.2.1.A.2.

6.2.P.4.6 Нові допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин необхідно надати докладну інформацію про їхній виробничий процес, характеристику та контролі відносно безпеки лікарського засобу. Інформацію, зазначену в розділі 3.2.S Загального технічного документа (CTD, eCTD), слід надати в додатку 2.1.A.3, що відповідає фазі клінічного випробування/дослідження (див. розділ 7.2.1.A.3), необхідно включити докладну інформацію, наприклад, про їхній виробничий процес, характеристику та стабільність [24].

Якщо нова допоміжна речовина вже описана в IMPD для відповідного досліджуваного лікарського засобу, буде достатньо зробити посилання на відповідний розділ.

6.2.P.5 Контроль плацебо-препарату

6.2.P.5.1 Специфікації

Необхідно представити вибрані специфікації випуску та терміну придатності, включаючи методи тестування та критерії прийнятності. Специфікації, як мінімум, повинні включати тест, що дозволяє чітко провести диференціацію між відповідним досліджуваним лікарським засобом та плацебо.

6.2.P.5.2 Аналітичні процедури

Аналітичні методи необхідно описати для всіх тестів, включених у специфікацію.

6.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно вказати заплановане первинне пакування та додатково, якщо має вплив на якість або безпечність лікарського засобу, вторинне пакування, що повинне використовуватися для плацебо в клінічному випробуванні/дослідженні.

6.2.P.8. Стабільність

Необхідно визначити термін та умови зберігання плацебо-препарату. Термін зберігання плацебо-препарату повинен охоплювати заплановану тривалість клінічного дослідження. Дослідження стабільності потрібні тільки у випадках, якщо існує причина підозрювати, що плацебо-препарат зазнає змін у своїх фізичних характеристиках або при розпаді відповідно, наприклад, мікробіологічна чистота контейнерів для багатократного застосування, щільність або зовнішній вигляд. В усіх інших випадках короткого обґрунтування визначеного терміну придатності буде достатньо.

7. Додатки

7.2.1.A.1. Приміщення та обладнання

Не застосовується.

7.2.1.A.2. Оцінка безпеки побічних речовин

Необхідно визначити всі матеріали людського або тваринного походження, що використовуються у виробничому процесі активної субстанції та лікарського засобу, або матеріали, що контактують з активною субстанцією та лікарським засобом під час виробничого процесу. Інформацію з оцінки ризику потенційного забруднення побічними речовинами людського або тваринного походження, слід надати в цьому розділі.

Агенти ТГЕ

Докладну інформацію необхідно надати щодо запобігання та контролю агентів трансмісивної губчастої енцефалопатії. Ця інформація може включати, наприклад, сертифікацію та контроль процесу виробництва щодо матеріалу, процесу та агента.

Слід застосовувати «Керівні вказівки щодо мінімізації ризику передачі агентам губчастої енцефалопатії тварин через лікарські та ветеринарні лікарські засоби» EMEA/410/01» у її поточній версії. [17]

Вірусна безпека

Якщо необхідно, інформацію з оцінки ризику потенційного вірусного забруднення, слід надати в цьому розділі. Необхідно оцінити ризик внесення вірусів у препарат і здатність виробничого процесу усунути або дезактивувати віруси.

Інші побічні агенти

Детальну інформацію щодо інших побічних агентів, таких як, бактерії, мікоплазма та гриби, необхідно надати у відповідних розділах IMPD.

7.2.1.A.3. Нові допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин інформацію, як зазначено в розділі 3.2.S CTD, eCTD необхідно надати відповідно до клінічної фази [24].

7.2.1.A.4. Розчинники для відновлення та розріджувачі

Для розчинників для відновлення та розріджувачів необхідно надати відповідну інформацію в даному розділі, як зазначено в розділі 3.2.P. CTD, eCTD, якщо ця інформація не зазначена на окремо в Досьє [24].

8. Допоміжні лікарські засоби

Для допоміжних лікарських засобів застосовуються ті самі вимоги та принципи, що і для досліджуваних лікарських засобів. Вимоги залежать від типу препарату (зареєстрований/незареєстрований/модифікований/немодифікований лікарський засіб).

9. Перелік аспектів, пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом, щодо яких спонсор має внести суттєві поправки до IMPD

Відповідно до Належної виробничої практики (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4 та гармонізована з ними настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020^N) [5, 6] файл, що містить специфікації на лікарський засіб (Product Specification File), слід вести для кожного IMP на відповідній ділянці та постійно поновлювати у міру розробки лікарського засобу, забезпечуючи відповідне відстеження попередніх версій. Рекомендації, наведені

в цьому розділі, стосуються тільки тих змін, що вимагають подання суттєвої поправки до уповноваженого органу.

Відповідно до Положення про клінічні випробування (СТР), зміна даних про якість досліджуваного лікарського засобу/допоміжного лікарського засобу є:

- суттєвою зміною (ст. 2.2.13);
- зміною щодо нагляду за клінічним випробуванням (ст. 81.9);
- неістотною модифікацією (зміни поза межами істотних модифікацій і зміни, що не мають відношення до нагляду за клінічним випробуванням).

Зміни до даних з якості досліджуваного лікарського засобу/допоміжного (auxiliary medicinal product) лікарського засобу, щодо яких спонсор має внести суттєві поправки:

- імпорту лікарського засобу;
- зміни назви або коду ІМР;
- зміни системи контейнер/закупорювальний засіб;
- виробника(ів) активної субстанції;
- виробничого процесу активної субстанції;
- специфікацій активної субстанції;
- виробника(ів) лікарського засобу;
- виробничого процесу лікарського засобу;
- специфікацій (випуску або терміну зберігання) лікарського засобу;
- специфікацій допоміжних речовин, якщо вони можуть вплинути на дію лікарського засобу;
- терміну зберігання, включаючи після першого відкриття та відновлення;
- суттєвих змін у складі;
- умов зберігання;
- процедур тестування активної субстанції;
- процедур тестування лікарського засобу;
- процедури тестування нефармакопейних допоміжних речовин необхідно розглядати як «суттєві», якщо вони можуть вплинути на:

- безпеку або фізичний чи психічний стан пацієнта (здорового добровольця);
- наукове значення дослідження;
- проведення або управління клінічним випробуванням;
- якість або безпеку будь-якого ІМР, що буде використовуватися у клінічних випробуваннях/дослідженнях.

У всіх випадках зміни до ІМРД повинні розглядатися як суттєві, якщо задовольняється один (або більше) з перелічених вище критеріїв. Цей перелік не є вичерпним. Подання суттєвої поправки може бути необхідне і для інших аспектів клінічного випробування/дослідження.

Оцінка ІМРД повинна бути зосереджена на безпеці пацієнтів. Таким чином, будь-які зміни, що включають потенційний новий ризик, необхідно розглядати як суттєві. Це може бути особливо доречним для змін, що стосуються: профілю домішок, мікробного забруднення, вірусної безпеки, ТГЕ і в деяких окремих випадках до стабільності, коли можуть утворюватися токсичні продукти деградації.

Зміни вносяться до поданого ІМРД. Якщо зміни включені до ІМРД, окреме повідомлення про істотні зміни не буде необхідним. Коли зміни відбулися (наприклад, зміна назви ІМР, новий виробничий процес тощо), з початком нового клінічного випробування повідомлення надається разом із заявою на нове випробування. Подання суттєвої поправки необхідно лише для змін, що відбулися під час поточних клінічних випробувань/досліджень.

Несуттєві зміни не потребують подання суттєвої поправки, але відповідна внутрішня і дослідницька документація, що підтверджує зміну, повинна бути зафіксована і відображена спонсором та, якщо необхідно, на сайті дослідника. Під час загального оновлення ІМРД або подання зави на суттєву поправку, несуттєві зміни повинні бути включені до оновленої версії документа. При поданні оновленого ІМРД спонсор повинен чітко визначити, які зміни є суттєвими, а які ні. Несуттєві зміни, пов'язані з наглядом за клінічним

випробування (стаття 81.9), є поняттям запровадженими CTR, метою якого є оновлення інформації в CTIS без необхідності подання суттєвої поправки. Стаття 81.9 говорить «Спонсор має постійно оновлювати в базі даних ЄС інформацію про будь-які зміни в клінічному випробуванні, які не є суттєвими змінами, але мають відношення до нагляду за клінічним випробуванням відповідними державами-членами».

У наведених нижче таблицях наведені приклади змін у IMPs (що містять хімічні або рослинні лікарські речовини), що потребують подання суттєвої поправки, а також зміни, для яких повідомлення до уповноваженого органу не є необхідним. Цей перелік не є вичерпним. Спонсор повинен приймати рішення у кожному конкретному випадку стосовно класифікації зміни як суттєвої або несуттєвої.

Таблиця 1 Зміни до досліджуваного лікарського засобу та допоміжного лікарського засобу, стосовно яких необхідно подати суттєві поправки до IMPD

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|---|--|---|
| Виробник (и) лікарської субстанції | <ul style="list-style-type: none"> • Залучення або заміна на нового виробника (за межами компанії чи всередині компанії, але в іншій країні). • Видалення виробника або місця тестування (з причин якості/безпеки, невідповідності GMP) | <ul style="list-style-type: none"> • Залучення альтернативних місць виробництва в межах однієї компанії з незмінним виробничим процесом і специфікаціями. • Зміна назви або адреси виробника лікарської речовини за умови, що місце виробництва і всі виробничі операції залишаються незмінними. • Видалення виробничого або місця тестування (без причини якості/безпеки). • Заміна або додавання місця тестування за умови використання тих самих аналітичних методів і продемонстрованої передачі методу аналізу. |
| Процес виготовлення лікарської субстанції | <ul style="list-style-type: none"> • Інший шлях синтезу. • Розширення параметрів процесу або критеріїв прийнятності ІРС з впливом на якість і безпеку продукції. • Зміни фізико-хімічних властивостей з впливом на якість ДЛЗ (наприклад, розмір частинок, поліморфізм у твердих лікарських формах тощо). • Зміна процесу виробництва рослинної субстанції або рослинного препарату. | <ul style="list-style-type: none"> • Зміни параметрів процесу та розширення критеріїв прийнятності в процесі, які не впливають на якість продукту (той самий процес і шлях синтезу, хоча з можливими незначними модифікаціями розчинників, реагентів, каталізаторів, температури, тиску, часу реакції або стехіометрії, які не впливають на фізико-хімічні властивості або профіль домішок діючої речовини). • Збільшення масштабу виробництва, що не впливає на фізико-хімічні властивості або профіль домішок. • Зміна фізико-хімічних властивостей без впливу на якість ДЛЗ (наприклад, розподіл частинок за розміром для добре розчинного препарату, розподіл частинок за розміром та/або поліморфізм для лікарського засобу, який містить висушену розпиленням дисперсію). • Додавання або посилення ІРС не з причин безпеки. • Додавання повторної обробки, не описаної в IMPD (наприклад, повторення етапу очищення). |

Продовження

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|--|--|---|
| Специфікація лікарської речовини | <ul style="list-style-type: none"> • Розширення критеріїв прийнятності. • Видалення параметра специфікації. • Додавання параметра(ів) специфікації з міркувань безпеки/якості, наприклад, додавання контролю мутагенних домішок. | <ul style="list-style-type: none"> • Посилення критеріїв прийнятності (не з причин безпеки). • Додавання параметрів специфікації не з причин безпеки. • Додавання, видалення або заміна параметрів специфікації через компендіальні зміни. |
| Методи випробування лікарської речовини/лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> • Новий або інший метод тестування (наприклад, NIR замість HPLC) або зміни в методі, які вимагають нової перевірки, що забезпечує результати, які не є кращими або еквівалентними схваленому методу, та/або впливають на стратегію чи специфікацію контролю. | <ul style="list-style-type: none"> • Покращення того ж аналітичного методу (наприклад, більша чутливість, точність), а критерії прийнятності подібні або жорсткіші; покращений метод придатний для використання або валідований відповідно до стадії розробки та демонструє порівняльні або кращі результати валідації. • Оновлення процедури тестування відповідно до переглянутої монографії PhEur, USP або JP. |
| Еталонний стандарт | | <ul style="list-style-type: none"> • Введення нового референтного стандарту, за умови встановлення еквівалентності попередньому референтному стандарту. |

Продовження

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|---|--|--|
| Період повторного тестування лікарської речовини (стабільність лікарської речовини) | <ul style="list-style-type: none"> • Скорочення періоду повторного випробування та/або обмеження умов зберігання через проблеми з безпекою та/або якістю. • Подовження періоду повторного тестування не на основі поточного затвердженого протоколу стабільності або без попереднього зобов'язання. • Збільшення тривалості протоколу стабільності за допомогою додаткових часових точок для продовження періоду повторного тестування. | <ul style="list-style-type: none"> • Продовження періоду повторного випробування на основі поточного затвердженого протоколу або схеми стабільності. • Скорочення періоду повторного тестування та/або зміна на більш обмежені умови зберігання та зміна не пов'язана з результатом несподіваних подій, що виникають під час виробництва, або через проблеми стабільності. • Введена додаткова проміжна точка стабільності (наприклад, додаткова точка через 42 місяці) без зміни умов для екстраполяції, що призводить до відповідного продовження проміжного періоду повторного тестування. |
| Зміна рецептури лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> • Зміна якісного або кількісного складу в одній або кількох допоміжних речовинах, що може мати значний вплив на якість або безпеку ДЛЗ (включаючи заміну допоміжних речовин на допоміжні речовини з однаковими функціональними характеристиками, наприклад, дезінтегрант). • Зміна та/або додавання сили дії лікарського засобу. | <ul style="list-style-type: none"> • Якісно ідентичний, але кількісно інший склад нефункціонального покриття таблетки, якщо немає впливу на спосіб засліплення в КВ. • Різна форма таблеток негайного вивільнення, наприклад, від округлої до капсульної форми, без клінічного впливу (наприклад, профіль розчинення нової форми можна порівняти зі старою) і якщо немає впливу на засліплення в КВ. • Зміна відбитку/тиснення/іншої печатки на таблетці за умови, що це не впливає на засліплення в КВ. |

Продовження

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|---|---|--|
| Виробник (и) досліджуваного лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> • Додавання або заміна місця виробництва, пакування або тестування ДЛЗ. • Видалення виробництва, пакування, або місця тестування (з міркувань безпеки, GMP невідповідності) ДЛЗ. • Додавання або заміна сайту сертифікації випуску партії (QR сертифікація). | <ul style="list-style-type: none"> • Видалення виробництва, пакування, або місця тестування (без причин безпеки) ДЛЗ. • Зміна назви виробника. • Додавання або заміна сайту імпорту, який не є сайтом сертифікації QR, із дійсним статусом GMP. |
| Процес виготовлення досліджуваного лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> • Значні зміни у виробничому процесі (наприклад, сухе ущільнення проти вологого гранулювання, звичайне гранулювання проти гранулювання в киплячому шарі) та в контролі критичних процесів (наприклад, обмеження біоавантаження). • Масштабування для нестандартних процесів або великих масштабів, наприклад, коли коефіцієнт множення для масштабування перевищує 10 для стандартних виробничих процесів. | <ul style="list-style-type: none"> • Зміни параметрів процесу (той самий процес), де не очікується вплив на якість продукту. • Збільшення масштабу (коефіцієнт множення для збільшення масштабу не перевищує 10) для стандартного виробничого процесу. |
| Специфікація допоміжних речовин, якщо вони можуть впливати на ефективність продукту | <ul style="list-style-type: none"> • Зміни в розподілі частинок за розміром, які впливають на розчинення in vitro. | |

Продовження

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|---|--|---|
| Методи випробування нефармакопейних допоміжних речовин | <ul style="list-style-type: none"> Новий або інший метод випробування (наприклад, NIR замість HPLC). | <ul style="list-style-type: none"> Незначні зміни аналітичного методу, який вже охоплює IMPD. Оновлення процедури тестування відповідно до PhEur, USP або JP |
| Специфікація (випуску або стабільності) досліджуваного лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> Розширення критеріїв прийнятності з клінічною значущістю, наприклад, зміна твердості з впливом на час розпаду та/або розчинення in vitro, або розширення критеріїв прийнятності для домішок. Видалення параметру(ів) специфікації. Додавання параметрів специфікації з клінічної значущості або з міркувань якості/безпеки (наприклад, для контролю поліморфів у лікарському продукті, які можуть змінюватися під час виробництва або стабільності, для моніторингу некваліфікованих домішок або для контролю мутагенних домішок). | <ul style="list-style-type: none"> Посилення критеріїв прийнятності (без причин безпеки). Додавання параметру(ів) специфікації (без причин безпеки, контроль мутагенних домішок виключено). |
| Система закриття контейнера | <ul style="list-style-type: none"> Введено нову систему закриття контейнера (наприклад, менше захисного матеріалу, інший контейнер/матеріал для рідкого продукту). | |

Продовження

| Зміни в IMPD | Суттєва поправка | Несуттєва поправка |
|--|---|---|
| Медичні вироби | <ul style="list-style-type: none"> • Додавання, зміна або заміна медичного виробу в IMPD, що потенційно впливає на якість, безпеку та/або ефективність. | <ul style="list-style-type: none"> • Зміна або заміна медичного виробу в IMPD, які не вважаються такими, що впливають на якість, безпеку та/або ефективність. |
| Стабільність досліджуваного лікарського засобу | <ul style="list-style-type: none"> • Зменшення терміну придатності та/або обмеження умов зберігання через проблеми безпеки та/або якості. • Будь-яке продовження терміну придатності не на основі поточного затвердженого протоколу стабільності або без попереднього зобов'язання. • Збільшення тривалості протоколу стабільності за допомогою додаткових часових точок для продовження терміну зберігання. | <ul style="list-style-type: none"> • Подовження терміну придатності на основі поточного затвердженого протоколу або схеми стабільності. • Додаткова проміжна часова точка стабільності (наприклад, додаткова точка контролю через 42 місяці) без змін умов екстраполяції, що призводить до відповідного проміжного продовження терміну придатності. |

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК**(довідковий)****БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Regulation (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Постанова (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС).
2. Закон України «Про лікарські засоби».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
4. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства), 2005.
5. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії).
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика/М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2017.
8. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.

9. ДСТУ 1.7-2015. – Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів. – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
10. ЕМЕА/СНМР/QWP/227/02 Rev.3 corr. «Guideline on Active Substance Master File Procedure» (Керівництво щодо процедури подання майстер-файлу на активну субстанцію).
11. ЕМЕА/СНМР/QWP/297/97 Rev.1 «Guideline on Summary of Requirements for Active Substance in the Quality Part of the Dossier» (Керівництво з основних вимог до активних субстанцій у частині про якість Досьє).
12. ЕМЕА/СРМР/ІСН/381/95 (ІСН Topic Q2A) «Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology» (Керівні вказівки щодо перевірки аналітичних методів: визначення та термінологія).
13. ЕМЕА/СРМР/QWP/2054/03 «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions» (Керівництво з валідації процесів для готових лікарських засобів – інформація та дані, що слід надавати в межах регуляторного подання).
14. СРМР/ІСН/2736/99 (ІСН Topic Q1A (R2)) «Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003» (Керівні вказівки щодо випробувань стабільності нових лікарських речовин та препаратів, 2003).
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. – Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності/М. Ляпунов, О. Безугла, О. Гризодуб та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.
16. ЕМЕА/СНМР/QWP/306970/2007 «Guideline on radiopharmaceuticals» (Керівництво щодо радіоактивних лікарських засобів).
17. ЕМА/410/01 Rev. 3 «Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products, 2011» (Керівні вказівки щодо мінімізації ризику передачі агентам губчастої енцефалопатії при застосуванні лікарських засобів для людини та тварин).
18. ЕМА/СНМР/QWP/545525/2017 «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у межах клінічних випробувань).
19. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2016.

20. 2010/C 82/01 Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)).
21. European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2023 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2023).
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. - Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності/Т. Думенко, М. Головенко, І. Зупанець та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
23. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. - Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2012.
24. ICH M4Q Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - quality - Scientific guideline (ICH M 4 Q Загальний технічний документ для реєстрації лікарських засобів для використання людиною –якість), 2003.

Ключові слова: настанова, клінічне випробування/дослідження, якість, досьє, досліджуваний лікарський засіб