

## **Фармацевтические субстанции, предназначенные для клинических исследований (19)**

### **Общие требования (19.1)**

622. (19.10) Не все виды контроля, описанные в предыдущих пунктах настоящей главы, применимы при производстве оригинальной ФС, предназначенной для проведения исследований во время ее разработки. В пунктах 622-644 настоящих Правил приведены специальные требования к этим ФС.

623. (19.11) Контроль, осуществляемый при производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, должен соответствовать фазе разработки лекарственного препарата, в состав которого входит ФС. Процесс и методики исследований должны быть гибкими для обеспечения возможности внесения изменений по мере накопления знаний о процессе и продвижения исследований лекарственного препарата от доклинических исследований к клиническим исследованиям. Когда разработка лекарственного препарата достигает стадии, на которой ФС получают для применения в лекарственном препарате, предназначенном для клинических исследований, производители должны гарантировать, что ФС произведены с помощью подходящих технических средств с использованием соответствующих процедур производства и контроля, необходимых для обеспечения качества ФС.

### **Качество (19.2)**

624. (19.20) При производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо применять соответствующие требования настоящих Правил и надлежащую процедуру одобрения каждой серии.

625. (19.21) Необходимо организовать независимое(ые) от производства подразделение (подразделения) качества для одобрения или отклонения каждой серии ФС, предназначенной для клинических исследований.

626. (19.22) Некоторые из функций по проведению испытаний, выполняемых обычно подразделением (подразделениями) качества, можно осуществлять в других подразделениях.

627. (19.23) Мероприятия в отношении качества должны включать систему испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции и ФС.

628. (19.24) Производитель должен анализировать проблемы, связанные с производством и качеством ФС, предназначенных для клинических исследований.

629. (19.25) Текст маркировки ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо надлежащим образом контролировать. В нем должно быть указано, что вещество предназначено для исследовательских целей.

### **Помещения и оборудование (19.3)**

630. (19.30). Во время всех фаз клинического исследования, включая использование опытных участков или лабораторий для производства серий ФС, предназначенных для клинических исследований, должны быть предусмотрены процедуры, гарантирующие, что оборудование прокалибровано, очищено и соответствует своему назначению.

631. (19.31) Порядок эксплуатации оборудования должен гарантировать проведение работ с исходным сырьем таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации и перекрестной контаминации.

#### **Контроль исходного сырья (19.4)**

632. (19.40) Исходное сырье, используемое при производстве ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо оценивать посредством проведения испытаний или получать вместе с результатами анализа, проведенного поставщиком. Производитель также должен проводить испытание исходного сырья на подлинность. Если вещество считается опасным, то достаточно анализа, проведенного поставщиком.

633. (19.41) В некоторых случаях пригодность исходного сырья можно определять перед использованием на основании результатов, полученных при проведении реакции небольшого масштаба (то есть испытаний функциональной пригодности), что предпочтительнее, чем проведение только аналитических испытаний.

#### **Производство (19.5)**

634. (19.50) Производство ФС, предназначенных для клинических исследований, необходимо фиксировать в лабораторных журналах, в записях на серию или с помощью других подходящих средств. Эти документы должны включать информацию об использовании материалов, об оборудовании, технологическом процессе, а также научные наблюдения.

635. (19.51) Ожидаемые выходы продукции могут отличаться от ожидаемых выходов продукции в процессах, выполняемых в промышленном масштабе, и быть менее определенными по сравнению с ними. Расследования причин отклонений от величины ожидаемого выхода не требуется.

#### **Валидация (19.6)**

636. (19.60) Если произведена одна серия ФС либо если изменения процесса во время разработки ФС делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, валидация процесса производства ФС, предназначенной для клинических исследований, обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество ФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки и при необходимости квалификации оборудования.

637. (19.61) Если серии производятся для коммерческого использования, валидацию процесса необходимо проводить в соответствии с пунктами 511-539 настоящих Правил, даже если такие серии производятся в опытном или опытно-промышленном масштабе.

#### **Изменения (19.7)**

638. (19.70) Производитель должен вносить соответствующие изменения во время разработки по мере приобретения новых знаний и роста масштаба производства. Каждое изменение в технологическом процессе, спецификациях или методиках испытаний необходимо надлежащим образом регистрировать.

### **Лабораторный контроль (19.8)**

639. (19.80) Несмотря на то, что аналитические методики, используемые для оценки серии ФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, они должны быть научно обоснованы.

640. (19.81) Производитель должен организовать систему хранения архивных образцов всех серий. Эта система должна обеспечивать сохранение достаточного количества каждого архивного образца в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.

641. (19.82) Определение даты истечения срока годности и даты проведения повторных испытаний, как указано в пунктах 504-507 настоящих Правил, применимо по отношению к существующим ФС, предназначенным для клинических исследований. Для новых ФС, находящихся на ранних стадиях клинических исследований, требования, указанные в пунктах 504-507 настоящих Правил, обычно не применяются.

### **Документация (19.9)**

642. (19.90) Система документации должна гарантировать, что информация, полученная в ходе разработки и производства ФС, предназначенных для клинических исследований, будет должным образом оформлена документально и доступна для использования.

643. (19.91) Разработка и применение аналитических методик, используемых для подтверждения выпуска серии ФС, предназначенной для клинических исследований, должны быть оформлены документально.

644. (19.92) Производитель должен разработать и внедрить систему хранения записей по производству и контролю и соответствующей документации. Эта система должна обеспечивать хранение записей и документов в течение установленного периода времени после одобрения, завершения или отзыва заявки на регистрацию.