

## **VII. Производство**

### ***Упаковочные материалы***

32. (15) В спецификациях и методиках контроля качества должны быть предусмотрены специальные меры по предотвращению случайного раскодирования из-за различий внешнего вида разных серий упаковочных материалов.

### ***Технологические операции***

33. (16) На стадии разработки лекарственного препарата необходимо определить критические параметры и виды контроля в процессе производства. Временные параметры и виды контроля в процессе производства могут быть определены на основе приобретенного опыта, в том числе предыдущих исследований по разработке. Ответственный персонал должен уделять особое внимание разработке необходимых инструкций и постоянному их совершенствованию с учетом опыта, приобретаемого в процессе производства. Установленные и контролируемые параметры должны быть обоснованы в соответствии с имеющейся в данное время информацией.

34. (17) Допускается не проводить валидацию технологических процессов производства исследуемых лекарственных препаратов в объеме, предусматриваемом для серийного производства. В любом случае помещения и оборудование должны быть квалифицированы. Для стерильных лекарственных препаратов валидация процессов стерилизации должна проводиться в том же объеме, что и для зарегистрированных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, для обеспечения безопасности биотехнологических лекарственных препаратов для клинических исследований производитель должен подтвердить эффективность инактивации и (или) удаления вирусов и (или) других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах.

35. (18) Валидация асептических процессов представляет особую трудность при малых размерах серий продукции. В этих случаях число единиц продукции, наполняемых средами, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. При наличии возможности (в том числе для имитации процесса) производитель должен наполнять средами наибольшее число единиц продукции для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с этим необходимо уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

### ***Требования к препарату сравнения***

36. (19) Если препарат сравнения подвергается изменениям, производитель должен обеспечить доступность данных (например, по стабильности, сравнительному изучению растворимости, биодоступности), подтверждающих, что такие изменения не окажут существенного влияния на исходные параметры качества этого лекарственного препарата.

37. (20) Срок годности препарата сравнения, указанный на первоначальной упаковке, может не совпадать со сроком годности препарата, переупакованного в другую упаковку, не обеспечивающую эквивалентный уровень защиты или если такая упаковка несовместима с препаратом. В связи с этим спонсор или лицо, действующее от его имени,

должны определить приемлемую дату, до которой допускается использовать препарат, учитывая природу препарата, характеристики упаковки и условия, в которых будет храниться этот препарат. Новый срок годности должен быть обоснован и не может превышать срок годности, указанный на первоначальной упаковке. Срок годности должен согласовываться с длительностью клинического исследования.

### ***Операции по кодированию ("слепой" метод)***

38. (21) Если исследуемые лекарственные препараты кодируют, то должны быть разработаны системы, обеспечивающие кодировку и ее сохранение, но при необходимости позволяющие идентифицировать закодированную ("слепую") продукцию, в том числе номера серий исследуемого лекарственного препарата до операции по кодированию. Производитель должен предусмотреть возможность быстрой идентификации исследуемого лекарственного препарата в экстренных случаях.

### ***Код рандомизации***

39. (22) В инструкциях должны быть описаны все процедуры по созданию, защите, распределению, обработке и хранению любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых лекарственных препаратов, а также методы раскрытия кода. Производитель должен вести соответствующие записи.

### ***Операции по упаковке***

40. (23) При упаковке исследуемого лекарственного препарата может оказаться необходимым одновременное нахождение различных видов продукции на одной упаковочной линии. Производитель должен свести к минимуму риск перепутывания лекарственных препаратов путем выполнения соответствующих процедур и (или) применения специального оборудования и соответствующего обучения персонала.

41. (24) Операции по упаковке и маркировке исследуемых лекарственных препаратов могут быть более сложными и подверженными ошибкам, которые труднее выявлять, чем при производстве зарегистрированных лекарственных препаратов. Особенно это касается исследуемых лекарственных препаратов с похожим внешним видом при использовании "слепого" метода. В связи с этим требуется принимать особые меры по предотвращению ошибок в маркировке, например, за счет сведения баланса этикеток, очистки линии, осуществления контроля в процессе производства специально обученным персоналом.

42. (25) Упаковка должна гарантировать сохранность исследуемого лекарственного препарата в надлежащем состоянии при транспортировке и хранении в промежуточных пунктах назначения. Вторичная упаковка должна быть такой, чтобы было сразу заметно ее вскрытие или любое иное вмешательство во время транспортировки.

### ***Маркировка***

43. (26) В таблице № 1 объединены требования, содержащиеся в пунктах 43-48 настоящего Приложения. Маркировка должна обеспечивать защиту пациента, возможность прослеживания и идентификации лекарственного препарата и исследования, а также способствовать правильному применению исследуемого лекарственного препарата.

44. На этикетках должна содержаться следующая информация, если не обосновано ее отсутствие (например, при наличии централизованной электронной системы рандомизированного кодирования):

а) (a) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, юридического лица, привлеченного спонсором к организации проведения клинического исследования (далее - контрактная исследовательская организация) или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

б) (b) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (c) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (d) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (e) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии);

е) (f) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в подпунктах "а" или "г");

ж) (g) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);

з) (h) надпись "Для клинических исследований";

и) (i) условия хранения;

к) (j) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат для клинических исследований, срок годности или дата повторного контроля);

л) (k) надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара.

45. (27) Адрес и номер телефона основного контактного лица для передачи информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования могут быть не указаны на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению или карточка, на которой указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе постоянно.

46. (28) Данные должны быть приведены на русском языке. Данные, указанные в пункте 44 настоящего Приложения, должны находиться как на первичной, так и на вторичной упаковке (кроме случаев, описанных в пунктах 47-48 настоящего Приложения). Требования к содержанию маркировки на этикетках на первичной и вторичной упаковках приведены в таблице 1. Также на этикетках может быть приведена информация на других языках.

47. (29) В случаях, когда исследуемый лекарственный препарат, передаваемый пациенту или лицу, осуществляющему введение исследуемого лекарственного препарата, сопровождается вторичной упаковкой, содержащей информацию, указанную в пункте 44 настоящего Приложения, маркировка первичной упаковки (или любого запечатанного дозирующего устройства, содержащего первичную упаковку) должна содержать следующую информацию:

а) (а) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (б) лекарственная форма, способ введения (может не указываться для твердых пероральных форм), количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировку и (или) активность;

в) (с) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (д) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (е) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

48. (30) Если первичной упаковкой является блистер или она имеет малый размер (например, ампулы, на которых не могут быть размещены данные, указанные в пункте 44 настоящего Приложения), должна быть предусмотрена вторичная упаковка с этикеткой, содержащей эти данные. При этом на первичной упаковке должны быть указаны:

а) (а) наименование (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

б) (б) способ введения (можно не указывать для твердых пероральных форм), и в случае проведения открытого исследования - наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность;

в) (с) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) (д) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) (е) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии).

Таблица 1. Суммарная информация о маркировке (пункты 43-48)

а) наименование (имя), адрес и номер телефона спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя (основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и для экстренного раскодирования);

ОБЩИЙ СЛУЧАЙ  
Для первичной упаковки и  
вторичной упаковки  
(пункт 44)

+-----+  
| Информация, указанная в |  
| подпунктах "а"\*(1) -"л" |  
+-----+

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА  
Если первичную упаковку  
и вторичную упаковку  
хранят вместе (пункт 47)  
\*(5)

+-----+  
| Информация, указанная в |  
| подпунктах "а"\* (2) |  
| "б"\* (3) "в" "г" "д" |  
+-----+

б) лекарственная форма, способ введения, количество дозированных единиц, и в случае проведения открытого исследования – наименование и (или) шифр лекарственного препарата и его дозировка и (или) активность;

в) номер серии и (или) код для идентификации содержимого и операции по упаковке;

г) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать исследование, медицинскую организацию, исследователя и спонсора, если это не указано в другом месте;

д) идентификационный код пациента и номер визита (при наличии);

е) фамилия и инициалы исследователя (если не указано в подпунктах "а" или "г");

ж) указания по использованию (может быть приведена ссылка на листок-вкладыш либо другой пояснительный документ, предназначенный для пациента или лица, осуществляющего введение лекарственного препарата);

з) надпись "Для клинических исследований";

и) условия хранения;

к) срок использования с указанием месяца и года таким образом, чтобы избежать любой неопределенности (может быть указана дата, до которой необходимо использовать лекарственный препарат, срок годности или дата повторного контроля);

л) надпись "Хранить в недоступном для детей месте", за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен для использования только в условиях стационара

ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА  
Блистеры или упаковки  
малого размера  
(пункт 48)\* (5)

+-----+  
| Информация, указанная в |  
| подпунктах "а"\* (2) |  
| "б"\* (3), \* (4) "в" "г" "д" |  
+-----+

#### Примечания:

\* (1) Адрес и номер телефона основного контактного лица для получения информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования может не содержаться на этикетке, если пациенту предоставлены инструкция по применению лекарственного препарата или карточка, где указаны эти данные, а также дана инструкция держать их при себе все время (пункт 45 настоящего Приложения).

\* (2) Не нужно размещать адрес и номер телефона основного контактного лица для информации относительно лекарственного препарата, клинического исследования и экстренного раскодирования.

\* (3) Способ введения можно не указывать для твердых пероральных лекарственных форм.

\* (4) Можно не указывать лекарственную форму и количество дозированных единиц.

\* (5) Если на вторичной упаковке содержится информация, приведенная в пункте 44 настоящего Приложения.

49. (31) Для пояснения указанной выше информации могут быть использованы символы или пиктограммы. Может быть представлена дополнительная информация, предостережения и (или) инструкции по обращению с лекарственным препаратом.

50. (32) В случае проведения клинических исследований, когда:

а) нет необходимости в отдельных процессах производства или упаковки;

б) при исследовании используются лекарственные средства, зарегистрированные, произведенные или импортированные в соответствии с законодательством Российской Федерации;

в) в исследовании принимают участие пациенты с теми заболеваниями, которые соответствуют показаниям к применению, утвержденным при регистрации, - на первичной упаковке так, чтобы не закрыть оригинальную этикетку, дополнительно должны быть приведены следующие данные:

(i) название (имя) спонсора, контрактной исследовательской организации или исследователя;

(ii) номер (код) исследования, позволяющий идентифицировать медицинскую организацию, исследователя и субъекта исследования.

51. (33) Если необходимо изменить дату, до которой может использоваться исследуемый лекарственный препарат, на упаковку должна быть нанесена дополнительная этикетка. На дополнительной этикетке должна быть указана новая дата, до которой допускается использовать лекарственный препарат, а также повторно указан номер серии. Дополнительную этикетку можно наклеивать поверх старой даты использования, но она не должна закрывать исходный номер серии, который необходим для контроля качества. Нанесение дополнительной этикетки должно осуществляться организациями, имеющими лицензию на производство лекарственных средств или лицензию на фармацевтическую деятельность (хранение лекарственных препаратов для медицинского применения). При необходимости нанесение дополнительной этикетки может осуществляться в медицинской организации фармацевтическим работником данной организации или под его контролем, либо медицинским работником медицинской организации в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации. Если это невозможно, нанесение дополнительной этикетки может осуществлять монитор клинического исследования, который прошел соответствующее обучение. Указанную операцию необходимо проводить в соответствии с настоящими Правилами, специальными и стандартными операционными процедурами, а при необходимости передавать их выполнение другой организации по договору. Проведение указанной операции должен контролировать другой работник. Нанесение дополнительной этикетки должно быть тщательным образом оформлено документально как в документах клинического исследования, так и в досье на серию.