

Исследуемый препарат: от производства до участников

Введение

В ходе клинической разработки предприятия по производству и сбыту, доступные для зарегистрированных препаратов, могут не подходить для исследуемого лекарственного препарата (IMP, investigational medicinal product), однако, это не должно влиять на качество исследуемого лекарственного препарата. Все лекарственные препараты, как зарегистрированные, так и исследуемые, должны производиться, храниться и распространяться в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики (GMP, good manufacturing practice), а исследуемым лекарственным препаратам необходимо уделять особое внимание. Это имеет важное значение для обеспечения безопасного применения исследуемого лекарственного препарата участникам исследования.

Производство

Какое количество исследуемого препарата необходимо для клинического исследования?

Количество препарата, используемого в клиническом исследовании (исследуемый лекарственный препарат) и необходимого на каждой стадии клинической разработки отличается.

- Для ранних клинических исследований (фаза I) небольшое количество (например, от 5 до 50 г) производится в лабораторных условиях.
- Для исследований фазы II и фазы III большее количество исследуемого лекарственного препарата для исследований (от 100 г до 1 кг) производится на производственном предприятии.

После получения разрешения на проведение клинического исследования необходимо спрогнозировать требуемое количество исследуемого препарата и запланировать производство и поставку. Исследуемыми лекарственными препаратами могут быть как и абсолютно новые препараты, так и ранее зарегистрированные, которые применяются другим способом или тестируются для нового заболевания.

Рекомендации по производству препаратов для клинических исследований

Вид лекарственного препарата

Разные лекарственные препараты производятся разными способами, а некоторые **технологии производства** могут быть более сложными по сравнению с другими. Например:

- Биологические препараты, такие как инсулин, являются продуктами живых клеток или организмов, и поэтому «выращиваются».
- Традиционные лекарственные препараты являются искусственными или «синтетическими».

Разные лекарственные препараты обладают разной **стабильностью** и имеют разный **срок годности**. Поэтому, производители должны учитывать количество исследуемого лекарственного препарата, которое можно произвести одновременно, и как долго он будет эффективен. Например, исследуемые лекарственные препараты с низкой стабильностью необходимо производить в меньших количествах, но более часто. Также необходимо учитывать **форму** лекарственного препарата. Например, лекарственный препарат может выпускаться в форме жидкости, таблеток, капсул или раствора для инъекций.

Дозировка и поставка

Важно обеспечить достаточное количество исследуемого лекарственного препарата для конкретного клинического исследования, учитывая изменения количества участников, набранных в исследование, или стабильность препарата. Ошибки являются не только дорогостоящими, но и могут поставить под угрозу успех исследования и безопасность участников.

- **Чрезмерное прогнозирование** означает, что было произведено слишком много лекарственного препарата, что приводит к утилизации (большие затраты на производство).
- **Недостаточное прогнозирование** означает, что лекарственного препарата недостаточно для завершения курса лечения и успешного завершения исследования.

Упаковка

В ЕС упаковка препаратов для клинических исследований регламентируется (то, что должно быть напечатано на упаковке, определяется законом). Для многих клинических исследований упаковка должна предусматривать «слепой метод» применения исследуемых препаратов. Слепой метод предназначен для того, чтобы участники и клиницисты не знали, кто именно из участников принимает исследуемый лекарственный препарат, а кто препарат сравнения. Производственный процесс должен обеспечивать одинаковый внешний вид исследуемого препарата и препарата сравнения, например, по цвету и вкусу.

Дизайн упаковки должен быть тщательно продуман с учетом любых физических трудностей, которые могут возникнуть у участников исследования. Например, крышки на флаконах с защитой от детей могут вызывать трудности у участников с артритом.

Место проведения клинического

Исследования

Важно учитывать, где именно (в каком регионе/области проведения) потребуется наибольшее количество лекарственного препарата. Производители должны принять решение, где наиболее целесообразно производить исследуемый лекарственный препарат и как они будут его поставлять в центры проведения клинического исследования, только в одной стране или в нескольких странах. Они также должны учитывать различные правила и нормы, касающиеся импорта исследуемых лекарственных препаратов в разных странах.

Контроль качества

В отношении производства и контроля качества исследуемых лекарственных препаратов действуют особые нормы для минимизации риска для участников от ненадлежащего контроля качества. В ЕС производители лекарственных препаратов должны соответствовать правилам Надлежащей производственной практики (GMP) для зарегистрированных и исследуемых лекарственных препаратов, которые охватывают следующие аспекты.

- **Управление качеством:** система, при помощи которой производитель может управлять контролем качества.
- **Персонал:** лица, вовлеченные в процесс контроля качества, прошли соответствующее обучение.
- **Помещения и оборудование:** здания и помещения, используемые для изготовления исследуемого препарата, содержатся в чистоте и пригодны для производства.
- **Документация:** сбор и хранение информации о лекарственном препарате и технологии его производства.
- **Производство:** каким образом и в каких условиях исследуемый лекарственный препарат был фактически произведен (например, в стерильных условиях) и как будет обеспечиваться слепой метод для клиницистов и участников исследования.
- **Контроль качества:** процесс тестирования образцов

исследуемого лекарственного препарата для того, чтобы убедиться в правильном производстве и соответствии спецификациям.

- **Отзыв и возврат:** процесс отзыва исследуемого лекарственного препарата в случае обнаружения проблемы, включая способ возврата неиспользованных препаратов производителю.
- **Уничтожение:** способ уничтожения запасов исследуемого лекарственного препарата.

Распределение

Как правило, исследуемый лекарственный препарат распространяется:

- производителем;
- спонсором;
- контрактной исследовательской организацией (CRO, contract research organisation) (компания, нанятая для помощи спонсору в проведении клинического исследования).

Распространение исследуемого лекарственного препарата для клинического исследования может осложняться необходимостью доставлять небольшое количество в многочисленные клиники в разных местах. На протяжении всего процесса распространения может быть необходимо поддерживать специальные условия хранения (например, низкую или постоянную температуру).

Применение исследуемых лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, используемые в клинических исследованиях, могут даваться участникам в ряде различных учреждений, от специализированных клинических исследовательских центров до подразделений в рамках больниц общего профиля и других медицинских учреждений. Исследуемые лекарственные препараты в форме таблеток или жидкости, как

правило, даются участникам для применения в домашних условиях, наряду с инструкциями о способе и времени применения. Лекарственные препараты, которые необходимо вводить в виде инъекции или инфузии, как правило, требуют посещения участником клиники.

Квалифицированные медицинские работники (HCP, *healthcare professionals*) должны оказывать поддержку и проводить обучение участников о способе применения препарата, хранении в домашних условиях, а также предоставлять любую дополнительную информацию для гарантии того, что участник способен применять препарат надлежащим образом.

Некоторые лекарственные препараты, используемые в клинических исследованиях, могут иметь побочные эффекты, которые можно контролировать при помощи «резервной терапии», предоставляемой участнику в дополнение к исследуемому лекарственному препарату. Квалифицированные медицинские работники несут ответственность за обеспечение понимая участником, каким образом и когда необходимо применять резервную терапию. Как правило, участникам необходимо отчитываться перед квалифицированным медицинским работником о времени и способе применения резервной терапии. Поэтому очень важно надлежащим образом информировать их о том, как это необходимо записывать.

Инструктирование пациентов об исследуемом лекарственном препарате, включая время и способ применения, а также способ хранения, является важной частью обеспечения соблюдения режима (приверженности) в ходе клинического исследования.

References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

A2-4.25.1-V1.0