



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСТЕР-ФАЙЛА АФС И СЕРТИФИКАТА ПРИГОДНОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОЕИ (СЕР)

Прокопов И.А., начальник Управления по качеству
лекарственных средств Центра экспертизы и
контроля готовых лекарственных средств

24 мая 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



11 субстанций в 1 препарате

классификация	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер ИД
Фармацевтическая субстанция	Фенирамин	Фенирамина малеат	ОАО "Марбиофарм"	424006, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Карла Маркса, д. 121	3 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ФС 001753-300318
	Фенилэфрин	Фенилэфрина гидрохлорид	Дивис Лабораториз Лимитед	Unit-II, Chippada Village, Annavaram (P.O.), Bheemunipatnam Mandal, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh 531 162, India	5 лет	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ФС 000017-221110
	Фенилэфрин	Фенилэфрина гидрохлорид	Шенжен Ориентал Фармасьютикал Ко.Лтд	No.43 Dakeng Road, Tongle Village, Longgang District, Shenzhen, China	3 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ЛС-001171-271217
	Фенирамин	Фенирамина малеат	Ниведита Кемикалз Пвт.Лтд	57/2, MIDC, Ind. Area, DhataV, Roha, Dist. Raigad 402116, Maharashtra, India	2 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ЛС-002313-051012
	Парацетамол	Парацетамол	Хэбэй Цзинхэн (Груп) Фармасьютикал Ко.Лтд	Southeast Xijingming Village, Donganzhuang Township, Shenzhou County, Hengshui City, China	4 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град., в герметичной упаковке	ЛСР-000015/09-030816
	Парацетамол	Парацетамол	Аньшоу Луань Фармасьютикал Ко.Лтд	No.35, Weixu North Road, 262100 Anqiu City, Shandong Province, China	4 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ФС 000313-080212
	Парацетамол	Парацетамол	Чжэцзян Канлэ Фармасьютикал Ко.Лтд	Qijiang Road, Economic Technique Development Zone, Wenzhou City, Zhejiang Province, China	5 лет	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	П N015959/01-230318
	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота	ОАО "Марбиофарм"	424006, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Карла Маркса, д. 121	3 года	В сухом, защищенном от света месте	ЛСР-006666/08-150808
	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота	СиЭсПиСи Вейшинг Фармасутикал (Шийяжуань) Ко.Лтд.	No. 236 Huanghe Street High-tech Industrial Development Zone Shijiazhuang Hebei Province, China	3 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ЛСР-001713/07-140617
	Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота (витамин С)	Норсисг Фармасьютикал Груп Ко. Лтд	No. 37, Zhonggong Bei Street, Tiexi District, Shenyang, China	3 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град., в герметичной упаковке (не допуская контакта с металлом)	ЛСР-001570/08-021017
	Фенирамин	Фенирамина малеат	Суприя Лайфсайенс Лтд	A-5/2, Lote Parshuram Industrial Area, M.I.D.C., Tal-Khed, Dist.-Ratnagiri, Ratnagiri, 415722, Maharashtra State, India	5 лет	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.	ЛСР-007816/09-051009

...для лекарственных препаратов, содержащих несколько активных (действующих) веществ, информация представляется в полном объеме относительно каждого из них...



Много субстанций в 1 препарате

Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель			
			Рибофлавин	Рибофлавин-5-фосфат натрия	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд Wurmisweg 576, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
			Цианокобаламин	Цианокобаламин	Хубей Максфарм Индастриз Ко.Лтд No. 8, Fengshan Road, Industrial and Economic Development Zone, Luotian County, Huanggang City, Hubei Province, China
			Ретинол	Витамин А-ацетат 500 сухой	БАСФ А/С Malmparken 5, DK-2750 Ballerup, Denmark
Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота	ДСМ Нутришнл Продактс (ЮК) Лимитед	Тиамин	Тиамин гидрохлорид	ДСМ Нутришнл Продактс ГмбХ Emil-Barell-Str. 3, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany
Аскорбиновая кислота	Аскорбиновая кислота	СиЭсПиСи Вейшинг Фармсеутикал (Шийяжуаньг) Ко.Лтд	Тиамин	Тиамин гидрохлорид	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд Wurmisweg 576, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
Цианокобаламин	Витамин В12 кристаллический	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд, филиал завода Сиссельн	Тиамин	Тиамин гидрохлорид	Хубей Хуачжун Фармсеутикал Ко.Лтд No. 71 West Chunyuan Road, Xiangfan City, Hubei Province, China
Цианокобаламин	Витамин В12 кристаллический	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд	Цианокобаламин	Цианокобаламин	Нингксия Кингвиг Фармсеутикал Ко., Лтд Wangyuan Economic Zone, Yongning County, Yinchuan, Ningxia, China
Цианокобаламин	Витамин В12	Северо-китайская фармацевтическая компания "Виктор" Ко.Лтд	№ 9 кобальта сульфата гептагидрат		ЗАО "Уникхим" ~
Тиоктовая кислота	Альфа-липоевая кислота	Джангу Тоухоуп Фармсеутикал Ко. Лтд	188		
Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид (витамин В6)	Цзянси Тяньсиль Фармсеутикал Ко.Лтд	Chin	Никотинамид	Никотинамид Тяньсиль Чжунжуй Фармсеутикал Ко.,Лтд Eastern Beihuan Rd, Chengguan Town, Wuqing Dist, Tianjin, China
Кальция пантотенат	Кальция Д-пантотенат	БАСФ СЕ	Carl	Рутозид	Рутозид Керсежен Агронегосиус И Лтда Unidade Industrial San-Luis, Rua Marly Sarney, 120, Ivar Saldanha, 65040-840-Sun Luis, MA, Brazil
Никотинамид		Вестерн Драгс Лимитед	F-27 (Raj)	Кальция пантотенат	Кальция Д-пантотенат ДСМ Нутришнл Продактс (ЮК) Лимитед Dalry, Ayrshire, KA24 5JJ, United Kingdom
Тиоктовая кислота	Альфа-липоевая кислота	Олон С.п.А.	Via	Кальция пантотенат	Кальция Д-пантотенат ДСМ Нутришнл Продактс Лтд Wurmisweg 576, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
Витамин Е	Витамин Е-ацетат	БАСФ А/С	Mal	Рутозид	Рутозида тригидрат Ами Лайфсайенсиз Пвт.Лтд Block No. 82/B, Ecp Road, At & Post. Karakhadi, Tal-Padra, City Karakhadi - 391 450, Dist. Vadodara, Gujarat State, India
Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид	Шанхай Ченфу Кемикал Ко.Лтд	No. Sha	Тиоктовая кислота	Альфа-липоевая кислота Шанхай Шиндек Фармсеутикал Ко., Лтд. No. 378 Jianlu Road Pudong New Area 200 137 Gaodong, Shanghai, China
Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид	ДСМ Нутришнл Продактс ГмбХ	Emi	Кальция фосфат	Кальция гидрофосфата дигидрат Ляньюньган Дэбан Файн Кемикал Ко.Лтд No. 180, Xinhai Road, Lianyungang City, Jiangsu Province, China
Цианокобаламин	Цианокобаламин	Меринд Лтд	Mul Mah	Фолиевая кислота	Фолиевая кислота ДСМ Нутришнл Продактс Лтд, филиал завода Сиссельн Hauptstrasse 4, CH-4334 Sisseln, Switzerland
меди сульфат 5Н2О		Химзавод "Никель"	~	Магния гидрофосфат	Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод" (ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА") 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28
Железо (II) сернокислое 7-водное	Железо(II) сульфат	Общество с ограниченной ответственностью "Михайловский завод химических реактивов" (ООО "МЗХР")	Alt Osej Mal	меди сульфат 5Н2О	ООО Производственное предприятие "ТехСиб" 620137, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул.
цинка сульфат 7Н2О		ЗАО "Уникхим"	~		
Рибофлавин	Рибофлавин-5-фосфат натрия	Харман Файнокем Лимитед	E-9, MIDC Industrial Area, Chikalhana, Aurangabad-431 210, India		
Рибофлавин	Рибофлавин натрия фосфат	Данашманд Органик Прайват Лимитед	1/292, Manhas Mansion, Vidyagri Marg, Kalina, Mumbai - 400 098, India		
Рибофлавин	Рибофлавин-5-фосфат натрия	ДСМ Нутришнл Продактс Франс С.а.С.	1 Boulevard d'Alsace, F-68128 Village Neuf, France		
Рибофлавин	Рибофлавин-5-фосфат натрия	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд	Wurmisweg 576, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland		

... **каждого** из них...



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция

- Полная информация об активной фармацевтической субстанции
- Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (СЕР)
- Мастер-файл активной фармацевтической субстанции (МФАФС)



Признано, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле (Приложение 1 к Правилам, 3.2.Ж).

Модуль 1, 1.5. Документы по качеству, 1.5.4. Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи.

ДОЛЖНО БЫТЬ:

- ДЕЙСТВУЮЩИЙ** CEP с переводом на русский язык
- Письменное подтверждение об неизменности процесса производства АФС с момента выдачи CEP.



- ✓ **3.2.S.4 Контроль качества АФС (полностью)**
 - 3.2.S.4.1. Спецификация
 - 3.2.S.4.2. Аналитические методики
 - 3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик
 - 3.2.S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий)
 - 3.2.S.4.5. Обоснование спецификации

- ✓ **3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы**

- ✓ **3.2.S.7. Стабильность (при необходимости)**



Проверить при наличии СЕР:

- Актуальность версии СЕР, наличие перевода на русский язык
- Соответствие производственных площадок, указанных в СЕР, заявляемым в досье
- Соответствие адресов, указанных в СЕР, другим данным регистрационного досье
- Наличие расхождений между информацией, приведенной в СЕР, и данными модуля 3:
 - Остаточные органические растворители
 - Элементные примеси
 - Упаковка
 - Период переконтроля (срок годности)
 - Любые другие описанные в СЕР характеристики



ЗАПРОС ДЕРЖАТЕЛЮ

of the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No.78 “On rules of authorization and expert evaluation of medicinal products for human use” of 3 November 2016 (hereinafter referred to as the Rules).

The expert evaluation of this medicinal product requires additional materials from the Active Substance Master File (ASMF) holder in order for the Expert institution to prepare a comprehensive and substantiated report. In accordance with the Annex 10 to the Rules it is a mandatory requirement for an ASMF holder to submit the master file to all the authorized authorities of the member states involved in the medicinal product authorization procedure.

Based on the foregoing and according to the Annex 4 to the Rules, the complete master file for the [REDACTED] active substance including the restricted (closed) part should be submitted by the ASMF holder, with sections 3.2.S.2.2; 3.2.S.2.5; 3.2.S.3.2; 3.2.S.4.2; 3.2.S.4.3; 3.2.S.4.5; 3.2.S.7.1 with the Russian translation. In addition to that, the ASMF holder is requested to submit a referential letter and administrative information in accordance with the Supplement 3 to the Annex 10 of the Rules to the authorized unit of the Department for State Regulation of the Circulation of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation to the address: 3 Rakhmanovsky pereulok, MPO-4, Moscow 127994, Russian Federation.

лекарственного средства выявлена кателю мастер-файла активной АФС) запроса о предоставлении отовки всесторонне обоснованного и гветствии с Приложением №10 Правил ача мастер-файла держателем МФАФС ств-членов, вовлеченных в процедуру

активной фармацевтической субстанции авить полный мастер-файл держателя ем закрытой части в соответствии с

приложением №4 Правил, при этом разделы 3.2.S.2.2; 3.2.S.2.5; 3.2.S.3.2; 3.2.S.4.2; 3.2.S.4.3; 3.2.S.4.5; 3.2.S.7.1 должны быть представлены с переводом на русский язык. Также должно быть предоставлено направляющее письмо и административные данные в соответствии с дополнением 3 Приложения №10 Правил в уполномоченный орган Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу Рахмановский пер., д. 3 г. Москва, ГСП-4, 127994.



МФАФС

ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ НА:

- КОРРЕКТНОСТЬ И АКТУАЛЬНОСТЬ ПОЧТОВОГО АДРЕСА ДЕРЖАТЕЛЯ МФАФС**
- НАЛИЧИЕ АКТУАЛЬНОГО E-MAIL ДЕРЖАТЕЛЯ МФАФС**
- НАЛАЖЕННОСТЬ КОММУНИКАЦИЙ ЗАЯВИТЕЛЯ ЛП С ДЕРЖАТЕЛЕМ МФАФС**



Приложение 10 к Правилам «Процедура работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию»:

- часть заявителя (ЧЗ)
- закрытая часть (ЗЧ)
- содержание
- общее резюме по качеству ЧЗ и ЗЧ (отдельные)

Предоставляется при:

- регистрации лекарственного препарата
- внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата



Введение
Сфера применения

- Содержание МФАФС**
- Использование процедуры МФАФС**
- Содержание регистрационного досье при использовании процедуры МФАФС**
- Изменение и обновление МФАФС**

ДОПОЛНЕНИЯ:

ОБЗОР СОДЕРЖАНИЯ МФАФС	НЕПРИМЕНИМОСТЬ КОНЦЕПЦИИ	ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ФОРМА разрешения на доступ к закрытой части	ФОРМА письма о направлении административных данных	ФОРМА отзыва разрешения на доступ к закрытой части



Держатель МФАФС должен предоставить заявителю:

- ✓ копию последней версии ЧЗ;
- ✓ копию общее резюме по качеству на последнюю версию ЧЗ;
- ✓ копию Разрешения на доступ

обязательным требованием является подача держателем МФАФС во все уполномоченные органы государств-членов, вовлеченные в процедуру регистрации (внесения изменений в регистрационное досье):

- ✓ МФАФС
- ✓ разрешение на доступ



МФАФС

разделение ЧЗ и ЗЧ

ЗАКРЫТЫЕ	УСЛОВНО ЗАКРЫТЫЕ	ОТКРЫТЫЕ
Контроль исходного сырья и материалов	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	ВСЕ ОСТАЛЬНОЕ
Разработка процесса производства	Валидация	
Подробное пошаговое описание процесса	Обоснование спецификации	
	Примеси	



НЕПРИМЕНИМОСТЬ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ АФС

дополнение № 5 к приложению 10:

«Установление характеристик и подтверждение качества биологических фармацевтических субстанций требует использования не только комбинации физико-химических и биологических испытаний, но также глубокого знания процесса производства и его контроля.

В связи с этим заявитель биологического лекарственного препарата может не удовлетворять требованию о «взятии на себя ответственности за лекарственный препарат» **без наличия полного и прозрачного доступа к этим данным о качестве активной фармацевтической субстанции.** Использование мастер-файла будет мешать такому доступу, и поэтому оно не допускается в отношении биологических активных фармацевтических субстанций».

+ НЕПРИМЕНИМОСТЬ К ВАКЦИННЫМ АНТИГЕНАМ И ПЛАЗМЕ



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения