



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerЛек

Предоставление документов и данных модуля 3 регистрационного досье для парентеральных лекарственных форм. Особенности составления нормативного документа по качеству.

Матвеева Оксана Анатольевна
Начальник Управления № 3 по качеству ЛС Центра
экспертизы и контроля лекарственных средств

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



Лекарственные формы (ЛФ) для парентерального применения представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации

Жидкие ЛФ

Растворы для инъекций
Суспензии для инъекций
Эмульсии для инъекций
Растворы для инфузий
Эмульсии для инфузий
Суспензии для имплантации

Порошки для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ
Лиофилизаты для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ

Мягкие ЛФ

Гели для инъекций
Гели для подкожного введения

Твердые ЛФ

Имплантаты
Таблетки для имплантации

Концентраты для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ



Регистрационное досье
ПРАВИЛА регистрации и экспертизы лекарственных
средств для медицинского применения
(утверждены Решением Совета Евразийской экономической
комиссии от 03.11.2016 № 78)

Требования к качеству АФС и ЛП

Требования ЕАЭС
Фармакопея Евразийского
Экономического Союза
Руководство по составлению
нормативного документа по
качеству лекарственного
препарата (Решение Коллегии
Евразийской экономической
комиссии от 07.09.2018 № 151)

Национальные требования
ГФ РФ XIV издания
ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические
субстанции»
ОФС.1.1.0026.19 «Лекарственные
препараты»
ОФС.1.4.0007.15 «Лекарственные
формы для парентерального
применения»



3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция

3.2.S.2. Процесс производства АФС

3.2.S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточной продукции

- ✓ меры по минимизации микробного загрязнения
- ✓ стадии по снижению содержания микроорганизмов

3.2.S.2.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Необходимо обязательное представление данных по валидации и (или) оценке процессов, осуществляемых в асептических условиях, а также в случае использования процесса стерилизации.

Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26 сентября 2017 г. N 19
«О Руководстве по валидации процесса
производства лекарственных препаратов для



3.2.S.4 Контроль качества АФС

3.2.S.4.1. Спецификация

3.2.S.4.5. Обоснование спецификации

Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата и ГФ РФ XIV

- Размер частиц (суспензии для инъекций и имплантации, порошки для приготовления растворов для инъекций) - ГФ РФ XIV не предъявляет данное требование
- Микробиологическая чистота
- Стерильность (для стерильных АФС)
- Бактериальные эндотоксины (для парентеральных ЛФ)
- Пирогенность – требование предусмотрено только ГФ РФ XIV



3.2.Р. Лекарственный препарат

3.2.Р.2. Фармацевтическая разработка

3.2.Р.2.1. Компоненты лекарственного препарата

3.2.Р.2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция

Критические показатели качества АФС (размер частиц, растворимость, стерильность и т.д.)

3.2.Р.2.1.2. Вспомогательные вещества

Совместимость АФС с вспомогательными веществами



3.2.P.2.2. Лекарственный препарат

3.2.P.2.2.1. Разработка лекарственной формы

Физико-химические или химические взаимодействия действующего вещества с вспомогательными веществами либо действующих веществ друг с другом – представлено подробное описание взаимодействий с приведением химических реакций (при необходимости)

Например,

- ✓ *метотрексат натрия*
- ✓ *бортезомиб и т.д.*

3.2.P.2.2.2. Производственные избытки

Наличие любых избытков в составе должно быть обосновано, представить сведения:

- ✓ *о количестве производственных избытков;*
- ✓ *причине избытка*
- ✓ *обоснование количества избытков*



3.2.Р.2.3. Разработка производственного процесса

Предоставляется аргументированное обоснование выбранного метода стерилизации ЛП. При использовании только метода стерилизующей фильтрации в процессе производства ЛП должны быть представлены данные, подтверждающие невозможность использования других методов стерилизации.



3.2.Р.2.4. Система упаковки (укупорки)

Обоснование выбора и пригодности системы упаковки (укупорки) для хранения, транспортировки (перевозки) и применения лекарственного препарата.

ГФ РФ XIV издания

«Абсорбция в ультрафиолетовой области спектра»,

«Восстанавливающие вещества»,

«Гемолитически действующие вещества» (в процессе производства ЛП)

Руководство по составлению нормативного документа по качеству ЛП

Экстрагируемые вещества
Данные, полученные при разработке и испытании стабильности ЛП, содержание экстрагируемых веществ ниже безопасного уровня



3.2.P.2.5. Микробиологические характеристики

- ✓ выбор и эффективность антимикробных консервантов в ЛП (в соответствии с ОФС ФЕАЭС и ГФ РФ XIV)
- ✓ для стерильных ЛП целостность системы упаковка/укупорка для предотвращения микробной контаминации

3.2.P.2.6. Совместимость

Информация о совместимости ЛП со всеми указанными растворителем(-ями) (фактические данные).



3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата

3.2.Р.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Описание, документацию и результаты валидационных и (или) аналитических исследований критических стадий или испытаний, использованных в процессе производства (данные по валидации стадии стерилизации ЛП, данные по валидации используемых фильтров)

Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26 сентября
2017 г. N 19

«О Руководстве по валидации процесса
производства лекарственных препаратов для
медицинского применения»



3.2.Р.4. Контроль качества вспомогательных веществ
должен в обязательном порядке осуществляться контроль по показателю «Микробиологическая чистота»

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 (ред. от 14.07.2021) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



3.2.P.4. Контроль качества ЛП

3.2.P.5.1. Спецификации

3.2.P.5.6. Обоснования спецификаций

Спецификации на выпуск и на срок годности (срока хранения)

Спецификация на срок годности ЛП должна соответствовать Спецификации, включенной в нормативный документ по качеству



3.2.P.8. Стабильность

Решение Коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 г. N 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»

Для ЛП во флаконах, закупоренных пробками, представляется информация об ориентации ЛП во время хранения (то есть в прямом или перевернутом положении).

Для ЛП на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры должны оцениваться возможность потери масс.

Изучение стабильности ЛП во время его применения и изучения стабильности восстановленных растворов



Нормативный документ по качеству лекарственного препарата

Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата (Руководство) и ГФ РФ XIV

- Стерильность
- Бактериальные эндотоксины или Пирогенность
- Аномальная токсичность – требование предусмотрено только ГФ РФ XIV
- Гистамин и/или Депрессорные вещества – требование предусмотрено только ГФ РФ XIV
- Механические включения (видимые и невидимые).
Методика проведения испытания на видимые механические включения приведена только в ГФ РФ XIV



Нормативный документ по качеству лекарственного препарата

- Вода для неводных парентеральных лекарственных препаратов и парентеральных лекарственных препаратов, требующих восстановления – **Руководств**, парентеральных лекарственных препаратов, требующих восстановления **ГФ РФ XI)**
- Содержание антимикробного консерванта и содержание антиоксиданта (включение в Спецификацию на выпуск или в процессе производства **Руководство**, включение показателей в нормативный документ по качеству **ГФ РФ XI)**
- испытание функциональных характеристик систем доставки **требование предусмотрено только Руководством**



PerLek – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения