



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerЛек



Формирование разделов регистрационного досье на активную фармацевтическую субстанцию при использовании мастер-файла и при наличии сертификата соответствия требованиям монографии Европейской Фармакопеи

Пряхина Е.А., ведущий эксперт
управления № 3 по качеству ЛС ЦЭК
ГЛС
29 апреля 2022

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



Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016
№ 78 «О Правилах регистрации и
экспертизы лекарственных
средств для медицинского
применения»



1

Полная информация об АФС

2

Сертификат соответствия
монографии Европейской
фармакопеи (СЕР) ✓

3

Мастер-файл на АФС
(МФАФС) ✓



классификация							
Фармацевтическая субстанция	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наим.	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер ИД
	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 Цзихэн (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	Аньшо 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 Фармасьютикал (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)	Норсис 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	

Информация должна быть представлена для каждого производителя АФС



- [-] Досье ЕАЭС (версия 0001) [1060555]
 - [-] Модуль 1 (Админ.инф.)
 - [-] 1.0. Сопроводительное письмо
 - [-] 1.1. Содержание досье
 - [-] 1.2. Общая документация
 - [-] 1.3. ОХЛП, ИМП (листок-вкладыш), маркировка
 - [-] 1.4. Информация о регистрации ЛП в других странах
 - [-] 1.5. Документы по качеству
 - [-] 1.5.1. Сертификат соотв. статье Фармакопеи ЕАЭС
 - [-] 1.5.2. Обязательство оповещения об изменениях в МФ АФС
 - [-] 1.5.3. Согласие держателя МФ АФС на представление закрытой части
 - [-] 1.5.4. Копия сертификата соответствия АФС Евр. Фарм.
 - [-] Документ №7709542
 - [-] 1.5.4 (23.12.2020)
 - [-] 1.5.5. Копия сертификата на МФ плазмы страны-производителя
 - [-] 1.5.6. Копия сертификата на МФ вакцинного антигена страны-производителя
 - [-] 1.5.7 Проект нормативного документа
 - [-] 1.6. Документы по производству
 - [-] 1.7. Информация о специалистах
 - [-] 1.8. Специфические требования
 - [-] 1.9. Оценка потенциальной опасности для окружающей среды
 - [-] 1.10. Информация по фармаконадзору в государстве – члене ЕЭС
 - [-] 1.11. Документ на товарный знак
 - [-] Модуль 2 (Резюме ОТД)
 - [-] Модуль 3 (Качество)
 - [-] Модуль 4 (ДКИ)
 - [-] Модуль 5 (КИ)
- [-] Изменение досье ЕАЭС (версия 0001) [1089996]
- [-] ПЕРВИЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ МИНЗДРАВА [1061152]
- [-] ПЕРВИЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ МИНЗДРАВА [1061153]
- [-] РЧ изм [1120910]

дата последней инспекции	01.09.2018
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	Австрийское агентство по лекарственным препаратам и медицинским изделиям
вид инспекции	плановая
номер документа о соответствии	480019-0063
заключение	соответствует <input type="checkbox"/> нет <input checked="" type="checkbox"/> да

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно пункту 4.5 приложения к настоящему заявлению (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль).
Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС:

нет да

если да:

наименование активной фармацевтической субстанции	лактолоза
наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица – предпринимателя (производителя)	Fresenius Kabi Austria GmbH
номер сертификата соответствия	-
дата последнего пересмотра	-

Будет ли использован мастер-файл производителя АФС в составе регистрационного досье:

нет да

Если да:

наименование активной фармацевтической субстанции	лактолоза
наименование держателя мастер файла производителя АФС	Fresenius Kabi Austria GmbH
наименование производителя АФС, если отличается от держателя мастер файла производителя АФС	Fresenius Kabi Austria GmbH
дата последнего пересмотра	-

Выдан ли сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее – МФВА), который используется в этом досье, или подано заявление на его получение:

нет да

Если да:

Письменное подтверждение о неизменности процесса производства АФС с момента выдачи

СЕР

Действующий СЕР с переводом на русский язык

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)





При подаче СЕР необходимо проверить:

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



Мастер- файл

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10
к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ПРОЦЕДУРА работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию

I. Введение

Основная цель процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС) заключается в защите ценной конфиденциальной интеллектуальной собственности или ноу-хау производителя активной фармацевтической субстанции (далее – ПАФС), позволяя в то же самое время заявителю или держателю регистрационного удостоверения (далее – РУ) взять полную ответственность за лекарственный препарат, а также качество и контроль качества активной фармацевтической субстанции. Благодаря этой процедуре, уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государство-член, Союз) имеют полный доступ к сведениям, необходимым для экспертизы пригодности активной фармацевтической субстанции к применению в составе лекарственного препарата.

II. Сфера применения

Настоящее Приложение предназначено для содействия заявителям (держателям РУ) в составлении раздела по активной фармацевтической

1

Часть заявителя (ЧЗ)

2

Закрытая часть (ЗЧ)

Содержание

Отдельные общие
резюме по качеству
для ЧЗ и ЗЧ





Мастер- файл

Безусловно закрытые	Условно закрытые	Безусловно 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	



Мастер- файл

дата последней инспекции	01.09.2018
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	Австрийское агентство по лекарственным препаратам и медицинским изделиям
вид инспекции	плановая
номер документа о соответствии	480019-0063
заключение	соответствует <input type="checkbox"/> нет <input checked="" type="checkbox"/> да

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно пункту 4.5 приложения к настоящему заявлению (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль).

Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопей для АФС:

нет да

если да:

наименование активной фармацевтической субстанции	лактuloза
наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица – предпринимателя (производителя)	Fresenius Kabi Austria GmbH
номер сертификата соответствия	-
дата последнего пересмотра	-

Будет ли использован мастер-файл производителя АФС в составе регистрационного досье:

нет да

Если да:

наименование активной фармацевтической субстанции	лактuloза
наименование держателя мастер-файла производителя АФС	Fresenius Kabi Austria GmbH
наименование производителя АФС, если отличается от держателя мастер-файла производителя АФС	Fresenius Kabi Austria GmbH
дата последнего пересмотра	-

Выдан ли сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее – МФВА), который используется в этом досье, или подано заявление на его получение:

нет да

Если да:

Предоставляется
при:

Регистрации ЛП

Внесении изменений в
регистрационное досье
зарегистрированного
ЛП





Мастер- файл

Процедура МФ применима в отношении:

- новые АФС;
- известные АФС, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена;
- фармакопейные АФС, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена.



МФ не допускается использовать в отношении биологических АФС, вакцинных антигенов и плазмы



Мастер- файл

Держатель МФ должен предоставить
заявителю:

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

Держатель МФ должен предоставить во все
уполномоченные органы государств-членов:

- ✓ МФАФС
- ✓ разрешение на доступ





Мастер- файл



Состав регистрационного досье на АФС при наличии Мастер-файла:

Спецификация (разделы 3.2.S.4.1 или 3.2.S.4.2)

Копия ЧЗ в раздел 3.2.S

Сведения из ЧЗ должны быть перенесены в общее резюме по качеству (модуль 2.3)

Показатели качества	Критерии приемлемости
Описание	Прозрачная, вязкая бесцветная или бледно-коричнево-желтая жидкость.
Подлинность методом В, С, D	Соответствие тесту
Внешний вид раствора	Прозрачный Итенсивность окраски не более чем ВУ ₂
pH	От 3,0 до 7,0
Количественное содержание	от 95 % до 105 % от заявленного содержания Не менее чем 62,0% м/о
Родственные примеси (относительно лактулозы)	
Лактоза	Не более 10,0 %
Галактоза	Не более 15,0 %
Фруктоза	Не более 1,0 %
Эпилактоза	Не более 10,0 %
Тагатоza	Не более 4,0 %
3-деоксиглициерепентулоза	Не более 4,0 %
Примесь G	Не более 1,5 %
Примесь H	Не более 1,5 %
Единичная неидентифицированная примесь	Не более 0,5 %
Сумма примесей, зловонющих после примеси H	Не более 1,3 %
Сумма примесей (кроме галактозы и лактозы)	Не более 12,0 %
Сульфиты	Не более 30 ppm
Сульфатная зола	Не более 0,2 % м/м
Микробиологическая чистота:	
Общее число микроорганизмов	Не более 100 КОЕ/г
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	Не более 10 КОЕ/г
Escherichia coli	Отсутствие в 1 г
<i>Дополнительные тесты:</i>	
Относительная плотность	Не более 1,380 г/мл
Коэффициент преломления	Не более 1,451 при 20°C
Удельное оптическое вращение	От -17,0° до -25,0°
Salmonella	Отсутствие в 10 г



Мастер- файл

Если АФС имеет и
Мастер-файл, и СЕР



Ссылаться и на
Мастер-файл, и на
СЕР недопустимо

Если СЕР содержит
недостаточно сведений



Ссылаться и на Мастер-
файл, и на СЕР
ВОЗМОЖНО





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



РегЛек

**Спасибо за
внимание!**

