



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Организационные вопросы представления образцов ЛС и комплекта сопроводительных документов для проведения экспертизы качества в рамках процедуры ЕАЭС

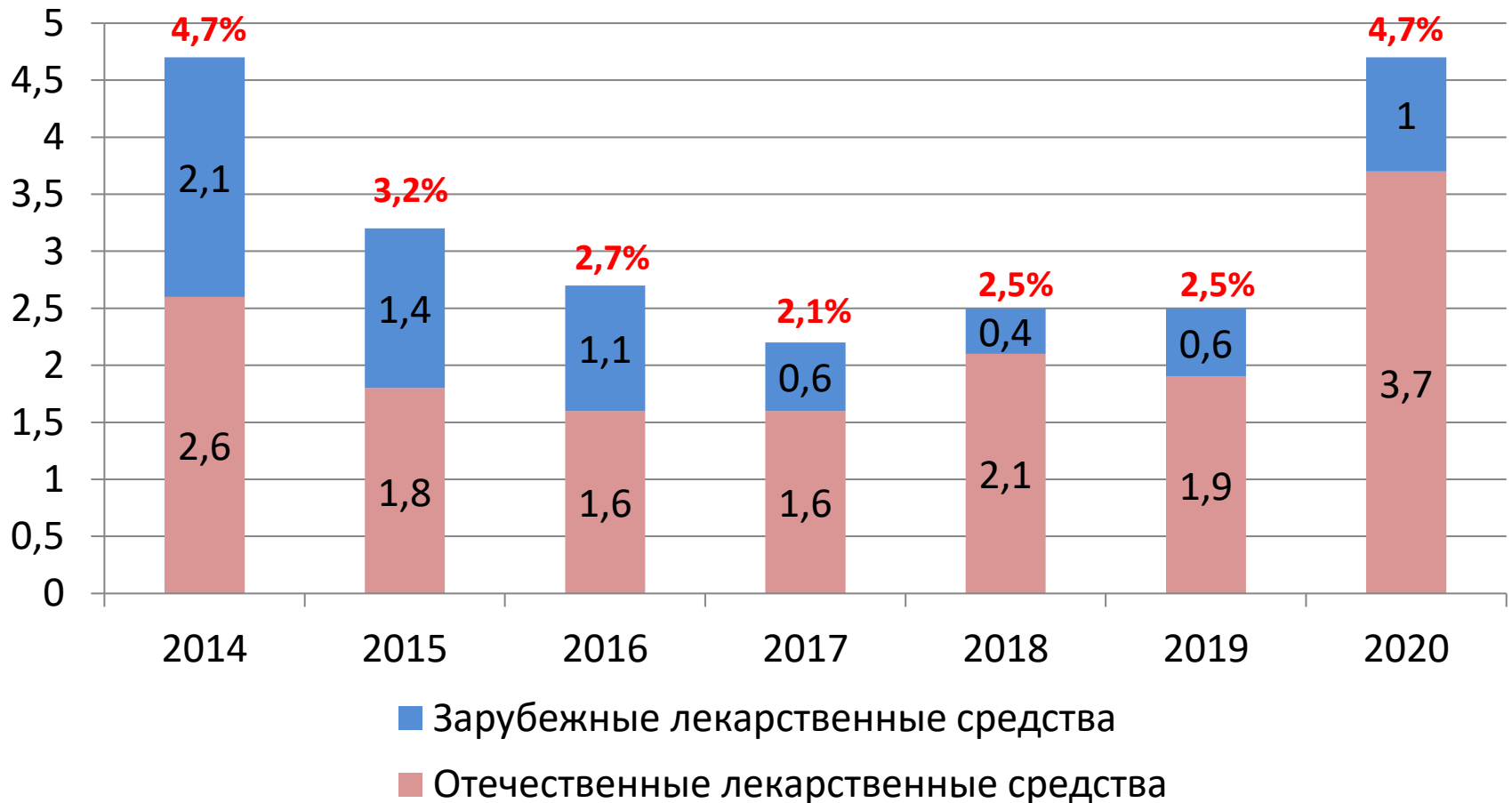
Турундаева Анна Алексеевна
Ведущий эксперт контрольно-координационной
лаборатории Испытательного центра экспертизы
качества лекарственных средств

26 мая 2021

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

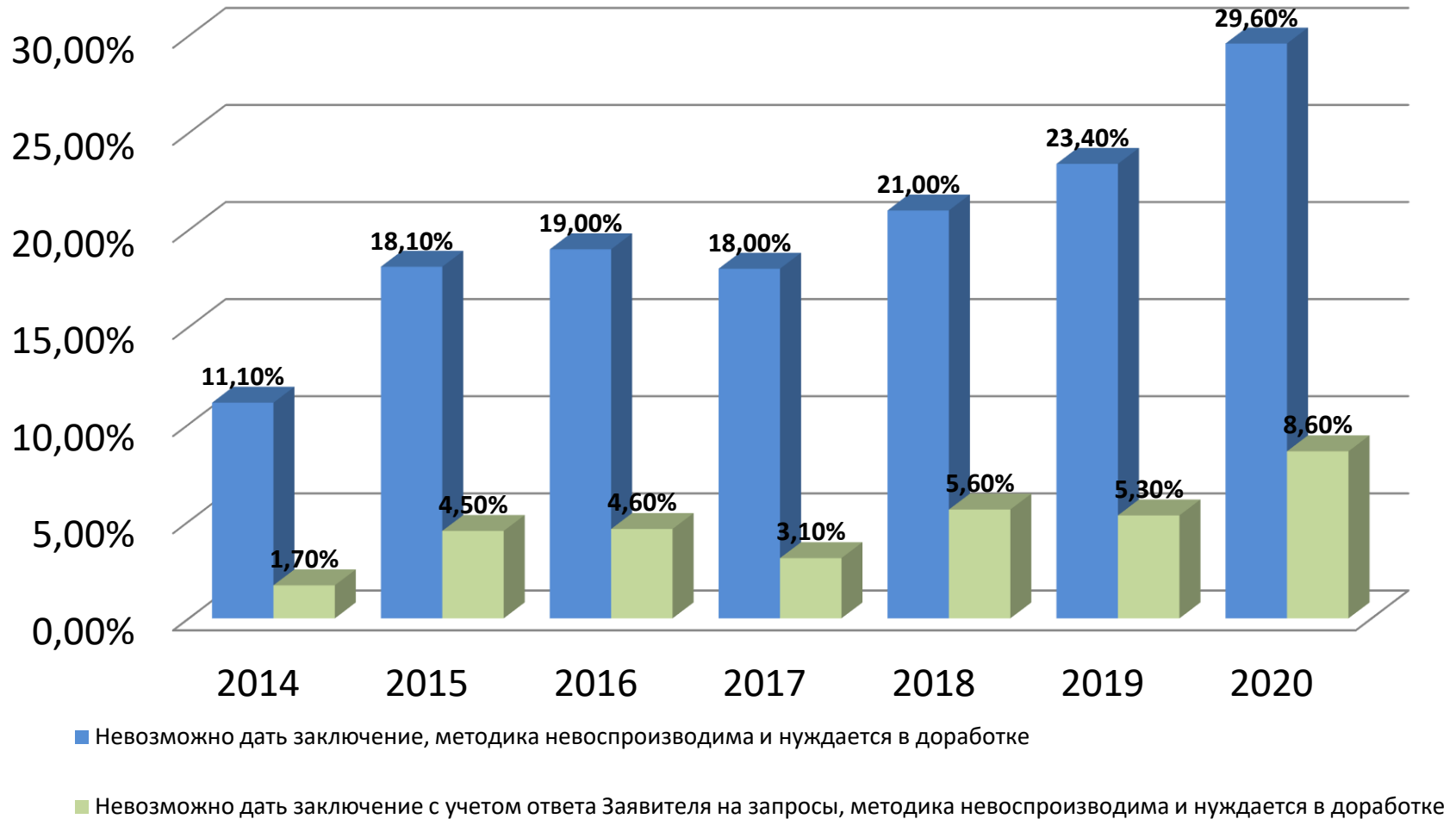


Динамика выявления заданий с установленным несоответствием качества лекарственных средств заявленным требованиям в 2014-2020гг.





Данные за 2014-2020 гг. о количестве документов, включающих методики, которые невозможно воспроизвести





Экспертиза лекарственного препарата

В соответствии с положениями (главы V, VI)

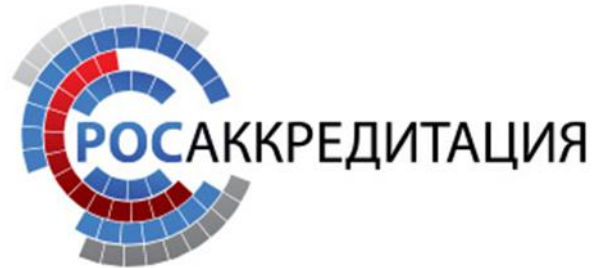
Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 (далее Правила)

экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве включает в себя

проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик, осуществляемых в аккредитованных испытательных лабораториях



Компетентность лабораторий ИЦЭКЛС





Что необходимо представить в экспертное учреждение?

- Образцы лекарственного препарата
- Стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей
- Специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных средств
- Комплект сопроводительных документов



Предварительный расчет образцов

- Комиссия экспертов на организационном заседании определяется необходимость и объем проведения экспертизы качества образцов
- На основании решения, принятого комиссией, проводится расчет образцов, в соответствии с представленной нормативной документацией
- Расчет размещается в личном кабинете заявителя на интернет-портале www.regmed.ru



Согласование предварительного расчета

NB! Расчет должен быть согласован между Заявителем и экспертным учреждением

Для этого в личном кабинете Заявителя реализована возможность электронного согласования предварительного расчета образцов

Если возражений не имеется, то Заявителю необходимо проставить отметку о согласовании

ВНИМАНИЕ! Электронная форма согласования расчета не является формой обратной связи для ответов на вопросы Заявителя



Согласование предварительного расчета

В случае несогласия с предварительным расчетом у Заявителя имеется возможность выразить свою мотивированную позицию в кабинете Заявителя в электронном виде

Экспертная организация рассматривает возражения Заявителя, и по результатам рассмотрения расчет может быть скорректирован или останется без изменений

Если предварительный расчет был скорректирован, и возражений не имеется, Заявителю необходимо проставить отметку о согласовании

ВНИМАНИЕ! Возможность уточнения расчета необходимого количества образцов посредством направления мотивированной позиции с использованием электронной формы согласования **доступна 1 раз**



Согласование предварительного расчета

В случае если возможность однократного электронного согласования уточнения расчета была реализована, а **возражения остались**, и предварительный расчет не может быть согласован, тогда Заявителю необходимо направить **официальное письмо** с указанием мотивированного **возражения** на имя генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по адресу:

127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д.8, стр.2

В соответствии с законодательством Российской Федерации срок ответа не превышает 30 дней



Срок сдачи образцов

Экспертная организация завершает экспертизу в срок, установленный Правилами и решением уполномоченного федерального органа исполнительной власти

Согласно требованиям пунктов 47 и 86

срок сдачи образцов согласуется с экспертным учреждением и не входит в общий срок экспертизы и регистрации лекарственного препарата.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Требования к образцам лекарственных препаратов



Упаковка

Образцы лекарственных препаратов должны предоставляться на экспертизу в упаковке, предусмотренной НД.

Флаконы \neq Ампулы

Флаконы \neq Блистеры

Другой вид упаковки **не** принимается

ВВ! Не допускается предоставление образцов в повреждённых упаковках (помятые пачки, подтеки на пачках, смазанный текст маркировки и т.д.)



Маркировка

- Маркировка первичной и вторичной упаковок образца лекарственного препарата должна соответствовать информации, приведенной в соответствующем разделе досье
- Допустимо представлять на экспертизу образцы без вторичной упаковки, однако причина должна быть описана в направляющем письме
- Допустимо нанесение информации при помощи этикеток (стикеров) на обезличенную упаковку
- Допустимо представлять на экспертизу упаковку с зарубежного рынка, в этом случае необходимо нанести на упаковку этикетку с информацией на русском языке



Маркировка

- Данные, приведённые на этикетках, должны соответствовать данным, приведённым в сертификате анализа/аналитическом паспорте, и **согласованному расчету**
- Не допускается предоставление образцов, у которых отсутствует маркировка или с рукописной маркировкой
- При наличии на упаковке наклеенного стикера, должна быть представлена его копия, заверенная синей печатью Заявителя

NB! Все отклонения должны быть отражены в направляющем письме



Срок годности

Остаточный срок годности представляемых образцов должен быть не менее срока проведения экспертизы качества лекарственного препарата, регламентированного **Главами V, VI, Приложением XIX** Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78



Необходимое количество образцов

Количество образцов лекарственного средства, представляемых на экспертизу качества, определяется нормативным документом:

- ❖ числом показателей качества
- ❖ условиями определения



Необходимое количество образцов

Образцы лекарственных препаратов, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией и необходимых для проведения не более чем 3-кратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов или иными спецификациями, входящими в состав регистрационного досье



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Требования к стандартным образцам



Представление стандартных образцов для проведения экспертизы качества

- Для проведения экспертизы представляются фармакопейные стандартные образцы.
- Стандартные образцы предприятия используются для проведения текущих анализов при производстве лекарственных средств



Требования к стандартным образцам

Фармакопейные стандартные образцы должны представляться в оригинальной не вскрытой упаковке.

- ✓ при наличии в разделе **«Подлинность»** проекта НД указания на сравнение со стандартным рисунком ИК-спектра (referens spectrum CRS) предоставляется оригинал ИК-спектра на бланке EDQM или его нотариально заверенная копия.



Требования к стандартным образцам

В случае отсутствия фармакопейного стандартного образца представляется рабочий стандартный образец вещества свидетеля производителя.

- ✓ на этикетке рабочих стандартных образцов вещества свидетеля производителя должно быть указано название образца, серия или лот, производитель, страна, масса, срок годности, условия хранения (при наличии особых условий хранения), дата фасовки.
- ✓ рукописные этикетки для рабочих стандартных образцов **не допускаются.**
- ✓ содержание вещества в стандартном образце вещества свидетеля производителя, предназначенном для **количественного определения**, должно быть определено методом баланса масс.



№	Параметры тестирования	Результаты	Спецификация
1.0	Описание	Порошок белого цвета	Порошок от белого до светло-коричневого цвета
2.0	Растворимость	Свободно растворяется в ацетоне. Умеренно растворяется в этилацетате.	Свободно растворяется в ацетоне. Умеренно растворяется в этилацетате.
3.0	Идентификация при помощи а) ИК-спектра б) Масс-спектра в) ЯМР	Соответствует структуре. Соответствует структуре. Соответствует структуре.	Должен соответствовать структуре. Должен соответствовать структуре. Должен соответствовать структуре.
4.0	Содержание воды (% в/в, определяемое титрованием по Карлу Фишеру)	1,46	Не более 2,0
5.0	Остаток при сжигании (% в/в)	0,05	Не более 0,10
6.0	Тяжелые металлы (ppm)	Менее 10	Не более 10
7.0	Связанные вещества (% в/в, посредством ВЭЖХ) а) Диамино примесь б) Нитрокомплексная примесь в) Циклическая примесь г) Изомер-2 д) Примесь дифуранила е) Любая другая отдельная примесь ж) Общее количество примесей	Не определяется. Не определяется. Не определяется. Не определяется. 0,07 0,07 1,19	Не более 0,15. Не более 0,15. Не более 0,15. Не более 0,15. Не более 0,15. Не более 0,10. Не более 1,0.
8.0	Изомер-1 (нормализация площади, посредством ВЭЖХ)	Не определяется.	Не более 0,20.
9.0	Содержание этилового спирта (% в/в, посредством ГХ)	6,35	Между 6,0 и 8,5.



10.0	Остаточные растворители (ppm, посредством ГХ) Метод-I а) Метанол б) Изопропиловый спирт в) Этилацетат Метод-II а) N-метил-2-пирролидон	24 353 1464 12	Не более 3000 ppm. Не более 5000 ppm. Не более 5000 ppm. Не более 530.
11.0	Содержание палладия (ppm, посредством ААС)	Не определяется.	Не более 10.
12.0	Идентификация полиморфа (посредством ПРД)	Соответствует кристаллической природе.	Должен соответствовать кристаллической природе.
13.0	Содержание действующих веществ (% в/в, в качестве основы)	91,8	Сообщить о результатах.

Примечание: Вышеуказанный образец соответствует внутренним требованиям и сертифицируется в качестве эталона.

Хранение: Хранить в хорошо закрытом контейнере при контролируемой комнатной температуре (ниже 30°C) в атмосфере азота.

Содержание действующих веществ: 100 - (% содержания воды + % остатка при сгорании + % общего количества примесей + % остаточных растворителей + % содержания этилового спирта).

NB! НЕОБХОДИМО ПРЕДСТАВИТЬ СПЕКТРЫ!



Требования к стандартным образцам



CRS INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard

Tribenoside CRS batch 3

1. Identification

Catalogue code: Y0000165

Unit Quantity: ca 150 mg

2. Scientific Information

2.1 Intended use

Reference Standard for laboratory tests as prescribed in the European Pharmacopoeia only.

Established for use with the monograph(s): 1740.

2.2 Analytical information related to intended use

The "as is" content is : 99.3 % C29H34O6

2.3 Uncertainty of the assigned value, when applicable

According to ISO Guide 34 and ISO Guide 35, for this Pharmacopoeial standard the uncertainty of the assigned value is not stated since it is considered to be negligible in relation to the defined limits of the method-specific assays for which the reference standard is used. Please also refer to Ph. Eur. chapter 5.12.

2.4 Validity

A statement on the validity of the batch (Batch Validity Statement) can be printed directly from the EDQM website (Reference Standards Database).

2.5 Instructions for use

Use "as is". Do not dry before use.

Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature before opening to avoid uptake of moisture.

Once opened, the vial/ampoule is for immediate use and the stability of the contents of opened vials or ampoules cannot be guaranteed.

3. Storage conditions

Store the original container at $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, protected from light. The container should not be opened until required for use.

4. Safety

CLP Hazard Classification



00Y0000165

1/2

В соответствии с требованиями производителя флакон недопустимо вскрывать до проведения испытаний, поэтому на экспертизу принимаются только закрытые флаконы фармакопейных стандартных образцов.

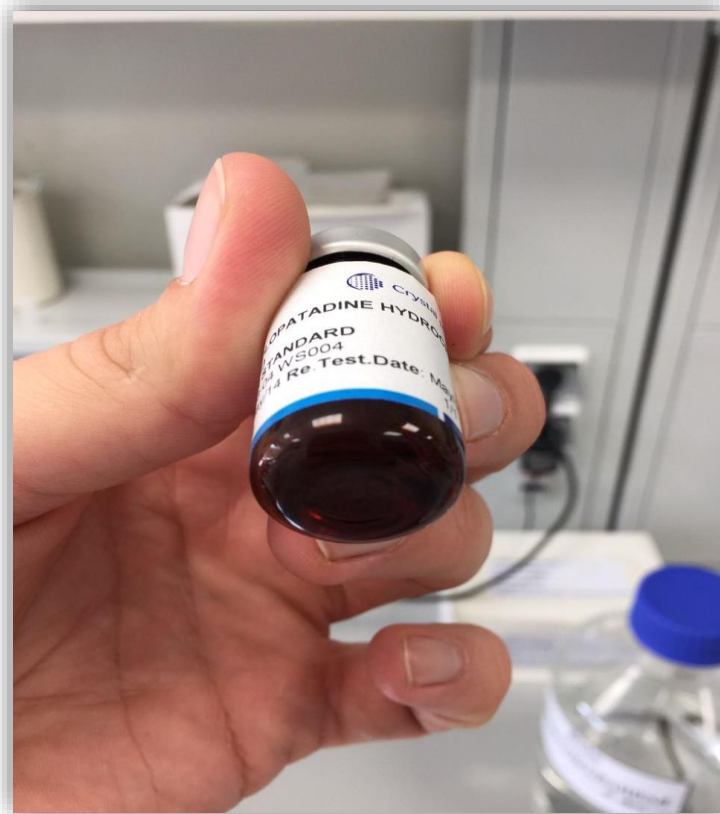
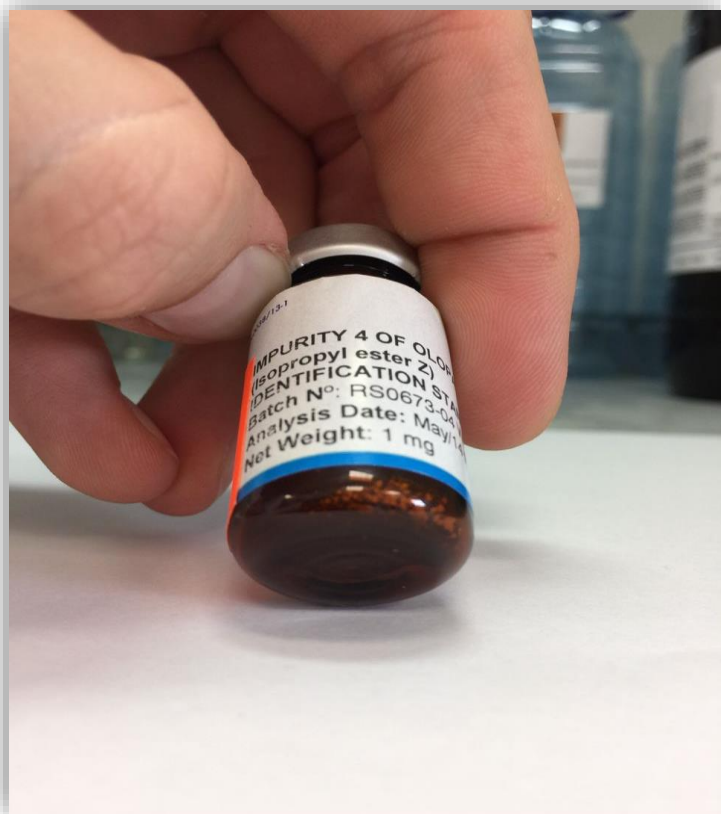
После первого вскрытия упаковки ответственность за годность материала лежит на пользователе.

По этим же причинам вскрытые флаконы фармакопейных стандартных образцов не подлежат возврату.



Количество стандартного образца

СО представляются в количестве достаточном для испытания и с учетом естественных потерь и физико-химических свойств веществ!





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Требования к комплекту сопроводительных документов



Требования к комплекту сопроводительных документов

➤ Оригинал или нотариально заверенная копия доверенности на сдачу образцов

NB! *Доверенность на получение доступа к виртуальному кабинету заявителя не служит доверенностью на сдачу образцов.*

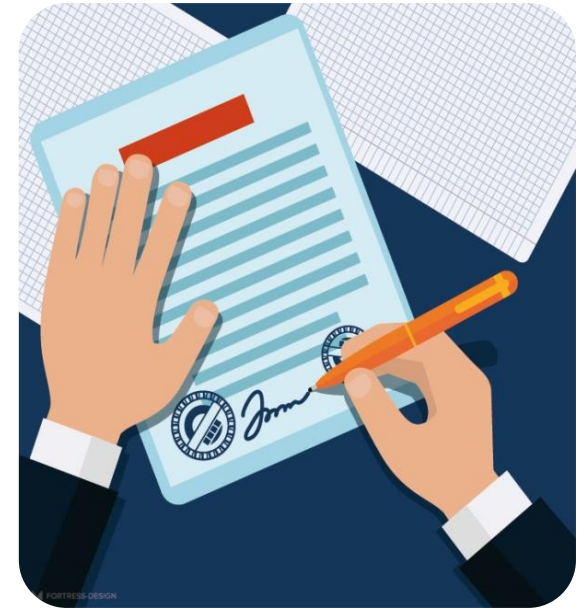
➤ Копия Решения Минздрава России о выдаче задания на проведение экспертизы качества лекарственного средства

➤ Талон на прием с согласованием количеств необходимых образцов, стандартных образцов, специфических реагентов и других материалов образцов, заверенного подписью/печатью Заявителя



Оформление доверенности

- Доверенность оформляется на бланке фирмы-заявителя с оригинальной печатью и подписью генерального директора
- Допустимо представлять нотариально заверенную копию
- Перед подачей образцов следует проверить актуальность указанных в доверенности дат
- В доверенности должно быть указано, что доверенное лицо уполномочено подавать образцы лекарственных средств для проведения экспертизы качества





Направляющее письмо

Представляется на бланке заявителя с обязательным указанием:

- названия организации Заявителя,
- торгового наименования, МНН или химического наименования лекарственного средства,
- наименования производителя лекарственного средства,

NB! *Необходимо указывать всех участников производственного процесса (производитель, упаковщик, фасовщик, выпускающий контроль). Недопустимо указывать неполную информацию.*

- страны производства,
- номера и даты Решения МЗ РФ



Направляющее письмо

Проектом НД предусмотрено использование субстанций нескольких производителей

- Необходимо указать, субстанция какого производителя использована в производстве конкретной серии препарата.

Проектом НД предусмотрено производство на нескольких производственных площадках

- Необходимо указать, на какой производственной площадке изготовлена серия представленного образца

В НД одновременно вносятся изменения, касающиеся производителя субстанции и введения дополнительной производственной площадки

- Необходимо указать, на какой производственной площадке и из субстанции какого производителя произведены серии представленного лекарственного препарата



Комплект сопроводительных документов

- аналитический паспорт или сертификат анализа производителя с его переводом на русский язык (для зарубежных лекарственных препаратов) на серию, от которой отобран представленный образец;
- аналитический паспорт производителя на фармацевтическую субстанцию или сертификат анализа производителя на фармацевтическую субстанцию (для зарубежных АФС), с его переводом на русский язык;
- аналитический паспорта с результатами входного контроля фармацевтической субстанции (для отечественных ЛП);
- аналитические паспорта/сертификаты анализа на все представленные СО, специфические реагенты



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения