

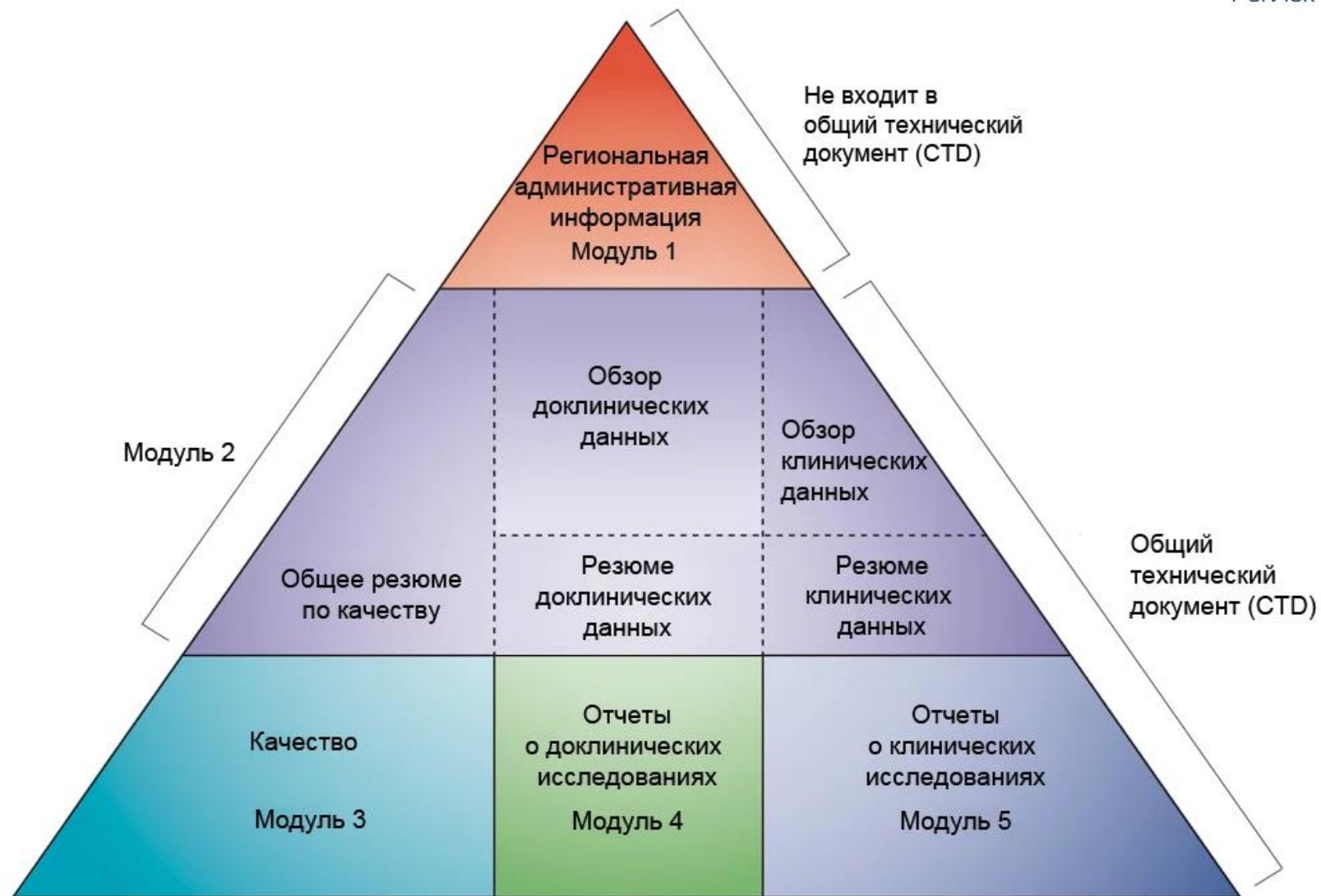
Проблематика составления
нормативного документа по качеству
(взгляд производителя).

Долбнев Д.В., к.ф.н.
менеджер по регистрации Представительство
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



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

Нормативный документ по качеству - документ, который устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата (содержащий спецификацию и описание аналитических методик и испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости для указанных показателей качества и т.п.) на основании проведенной экспертизы лекарственного препарата, утверждается уполномоченным органом при регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации), внесении изменений в регистрационное досье и приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза и предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период на территории Союза.



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

13. Структура нормативного документа по качеству должна соответствовать приложению N 3 к Правилам и содержать 8 разделов в следующем порядке:

- а) титульный лист по форме согласно приложению № 2;
- б) состав лекарственного препарата;
- в) спецификация;
- г) описание методик испытаний;
- д) описание упаковки;
- е) маркировка;
- ж) условия хранения;
- з) срок годности (хранения).





Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

14. Показатели качества и регламентируемые нормы приводятся согласно спецификации производителя на конец срока годности (хранения). При наличии одного и того же показателя качества в спецификациях на выпуск и на конец срока годности (хранения) регламентируемые нормы для такого показателя приводятся в нормативном документе по качеству согласно спецификации производителя на конец срока годности (хранения).



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



РегЛек – ЕАЭС

"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

19. Спецификация должна представлять собой копию документа, содержащегося в разделе 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата.

5. Сведения в нормативном документе по качеству не могут противоречить сведениям, содержащимся в модуле 3 регистрационного досье лекарственного препарата. Сведения, содержащиеся в модуле 3 регистрационного досье лекарственного препарата, имеют первостепенное значение.





Запросы регуляторных органов

В соответствии с Руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата (Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151) в спецификации и тексте нормативной документации нормативные требования привести на весь срок годности лекарственного препарата, исключив нормы, приведенные на выпуск.



Запросы регуляторных органов

1. Необходимо указать ссылки на методы исследования и методики, соответствующие действующему изданию ГФ РБ II.
2. В спецификации и по тексту проекта НД необходимо для методов испытаний указать ссылки на фармакопейные статьи, включенные в Фармакопею ЕЭС (где применимо), а также ссылки на действующее издание ГФ РБ, и в случае отсутствия статьи в Фармакопее ЕЭС - ссылки на соответствующие статьи государственных фармакопей других государств-членов Союза.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



РегЛек – ЕАЭС

"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

20. Показатели качества устанавливаются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней - в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) фармакопей государств-членов, с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от физико-химических (биологических) свойств активной фармацевтической субстанции и в соответствии с настоящим Руководством.



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



PerLec – EAEC

"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

21. Наименования показателей качества в спецификации указываются в соответствии с Фармакопеей Союза, а при отсутствии в ней - в соответствии с фармакопеей референтного государства.





Запросы регуляторных органов

При указании ссылок на методы 2.1.9.5 Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и 2.1.9.14 Однородность дозированных единиц:

«Показатель однородность массы...» озаглавить «средняя масса и однородность массы», а показатель «однородность дозированных единиц» озаглавить «однородность дозирования».



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151



"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

33. При описании аналитических методик в отношении применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать обозначения стандартов или технические условия, а также полное и (или) сокращенное наименования юридического лица - производителя. При наличии в Фармакопее Союза или в фармакопеех государств-членов описания применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их наименования выделяются курсивом и после них указывается обозначение «Р».





Запросы регуляторных органов

В приведенных в проекте НД перечнях реактивов указать их квалификацию. В методиках приготовления растворов из названия реактивов исключить обозначение Р.



Запросы регуляторных органов (спецификация)

1. В соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» включить в проект нормативной документации показатель «Плотность».
2. В проект нормативной документации включить показатель «Однородность дозирования» в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии» (способ 1) и привести методику проведения испытания.

Запросы регуляторных органов (спецификация)

3. В показателе «Механические включения. Видимые частицы» дополнительно привести ссылку на ГФ РФ, ОФС.1.3.2.0005.15 «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» либо полностью привести методику проведения испытания в соответствии с Евр. Фарм. 2.9.20, с обязательным указанием выборки.

Запросы регуляторных органов (спецификация)

4. В показателе «Подлинность» (метод ВЭЖХ-ДМД): в спецификации и тексте раздела норму привести в редакции: «.. в области от 200 до 400 нм должны быть схожими по виду и иметь максимумы и минимумы поглощения при одних и тех же длинах волн».

5. В показателе «Подлинность» (ТСХ) идентификацию проводить в соответствии с требованиями ГФ РФ, помимо соответствия по величине фактора R_f дополнительно проводить оценку по размеру и интенсивности поглощения. Соответствующее изменение внести в спецификацию.



Запросы регуляторных органов (состав)

1. Для вспомогательного вещества «30 % эмульсия симетикона (противопенная эмульсия)» привести в виде примечания состав 30 % эмульсия симетикона (с предоставлением соответствующего документа, подтверждающего его состав).
2. Для вспомогательного вещества «целлюлоза микрокристаллическая» дополнительно указать ее тип/марку.
3. В разделе «Состав» привести количественный состав смеси целлюлозы микрокристаллической и кармеллозы натрия.



Запросы регуляторных органов (состав)

4. В показателе «Состав» указать тип повидона (значение К) с предоставлением соответствующего сертификата качества.

5. Для производителей фармацевтических субстанций действующих веществ рекомендуется дополнительно указать адреса производственных площадок в соответствии с представленными образцами лекарственного препарата для проведения экспертизы качества.



Запросы регуляторных органов (аналитические методики)

1. В проект НД следует включить методику оценки разрешающей способности хроматографической системы. Рекомендуется рассмотреть возможность приготовления раствора для проверки разрешения методом разложения. В этом случае целесообразно включить в проект НД типичную хроматограмму полученного раствора с идентификацией известных примесей. В методике проверки пригодности хроматографической системы следует нормировать разрешение между пиками действующего вещества и ближайшей известной примеси.



Запросы регуляторных органов (аналитические методики)

2. В соответствии с ГФ РФ дополнить проверку пригодности хроматографической системы оценкой её чувствительности: привести процедуру приготовления раствора для проверки чувствительности, а также установить требование к отношению сигнал/шум для пика ... на уровне «не менее 10».

3. В соответствии с ГФ РФ дополнить проверку пригодности хроматографической системы: оценкой симметрии пиков и оценкой эффективности хроматографической колонки по пику ...



Запросы регуляторных органов (аналитические методики)

4. В подразделе Проверка пригодности хроматографической системы дополнить методику оценкой относительного стандартного отклонения времени удерживания пика по серии хроматограмм стандартного раствора А.

5. В подразделе «Хроматографические условия» дополнить раздел последовательностью хроматографирования и указать количество вколов для каждого раствора. Первыми в последовательности рекомендуется указать холостой раствор и раствор для проверки чувствительности.





Запросы регуляторных органов (аналитические методики)

6. В разделе «Микробиологическая чистота»: методика нуждается в уточнении в части нейтрализации антимикробного действия: препарат в указанном разведении 1:10 в нейтрализующей жидкости обладает антимикробным действием в отношении *Aspergillus brasiliensis*. При определении общего числа дрожжевых и плесневых грибов необходимо использовать разведение препарата 1:50 в нейтрализующей жидкости.





Запросы регуляторных органов (стандартные образцы)

1. В показателях «Растворение», «Однородность дозирования» и «Количественное определение» предусмотреть использование фармакопейных стандартных образцов пригодных для количественных методов анализа. Для стандартных образцов квалификации «стандарт фирмы» предусмотреть примечание, согласно которому данные стандартные образцы используются только для проведения текущих анализов на предприятии и аттестованы по фармакопейному стандартному образцу.





Запросы регуляторных органов (общие вопросы)

1. Методики приготовления растворов дополнить указанием условий и сроков хранения всех используемых растворов.
2. В тестах «Идентификация», «Растворение», «Родственные примеси» и «Количественное определение» необходимо представить примеры хроматограмм (с подписанными пиками); в текст методик следует включить перечень используемых реактивов с указанием их квалификации и рекомендуемого качества.





Запросы регуляторных органов (общие вопросы)

3. В подразделе «Хроматографические условия» указать производителя и каталожный номер хроматографической колонки.
4. По тексту проекта нормативной документации в формулах расчета и подформульных расшифровках привести буквенные обозначения переменных в соответствии с требованиями ГФ РФ.



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 7 сентября 2018 г. N 151

"Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата"

25. Сведения об условиях хранения не должны противоречить сведениям, содержащимся в разделе 3.2.P.8 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата.

26. Общие требования к описанию условий хранения приводятся в приложении № 6 к требованиям к инструкции.



Запросы регуляторных органов (общие вопросы)

5. В показателе «Хранение» в спецификации и тексте проекта нормативной документации условия хранения привести в редакции «При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (....).» (указав, какая упаковка является оригинальной) взамен «При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от света».





Запросы регуляторных органов (различные требования стран)

1. В проекте НД идентификация действующего вещества проводится только по сравнению времени удерживания (метод ВЭЖХ). Учитывая то, что идентификация только с помощью метода ВЭЖХ по времени удерживания не считается специфичной, необходимо ввести дополнительный метод подтверждения подлинности действующего вещества (п. 35 приложения №1 к руководству по составлению НД по качеству лекарственного препарата, утвержденного решением Коллегии ЕЭК от 07.09.2018 №151). Для информации: согласно утверждённому в РБ нормативному документу по контролю качества ЛП идентификация действующего вещества осуществляется по двум методикам - ВЭЖХ и ВЭЖХ/УФ.





Спасибо за внимание!



12
ЛЕТ
ГЕДЕОН РИХТЕР

