



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Процедура приведения в соответствие (Модуль 3). Типичные ошибки. Опыт экспертов.

Пономаренко А.А .

Заместитель начальника Управления № 4
по качеству лекарственных средств ЦЭК ГЛС

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



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее – Правила)

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 г. № 151 «Об утверждении руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата» (далее – Решение № 151)

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 76 «Об утверждении требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств» (далее – Решение № 76)



Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 г. (п. 170 Правил)

Приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза включает в себя представление документов регистрационного досье на зарегистрированный лекарственный препарат в формате общего технического документа в соответствии с приложением № 1 к Правилам (п. 171 Правил)



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
СОВЕТ

РЕШЕНИЕ

«03» ноября 2016 г.

№ 78

г. Астана

**О Правилах регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского применения**

В соответствии со статьей 7 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 84 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Утвердить прилагаемые Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила).



В соответствии с п. 171 Правил «заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства письменное подтверждение, что документы и данные, содержащиеся в представленном обновленном регистрационном досье в формате общего технического документа, соответствуют по своему содержанию данным регистрационного досье зарегистрированного лекарственного препарата и не содержат изменений регистрационного досье, влияющих на качество, эффективность, безопасность или соотношение "польза - риск" лекарственного препарата»



Никаких изменений при осуществлении процедуры приведения в соответствие в материалы регистрационного досье не должно быть внесено

- внесение/исключение производственных площадок осуществляющих различные стадии процесса производства лекарственного препарата;
- внесение/исключение производителей активных фармацевтических субстанций (АФС);
- уточнение адресов производства, как фармацевтических субстанций, так и лекарственных препаратов;
- включение новых видов упаковки или фасовки лекарственного препарата и др.



Документы Модуля 3 (качество) на английском языке с обязательным переводом на русский язык в части фармацевтической субстанции:

- описание производственного процесса и его контроля (3.2.S.2.2.);
- контроль критических стадий и промежуточной продукции (3.2.S.2.4.);
- валидация производственного процесса и (или) его оценка (3.2.S.2.5.);
- примеси (3.2.S.2.2.);
- подтверждение структуры и других характеристик (3.2.S.3.1.);
- спецификация (3.2.S.4.1.);
- аналитические методики (3.2.S.4.2.);
- валидация аналитических методик (3.2.S.4.2.);
- обоснование спецификации (3.2.S.4.5.);
- система упаковки (укупорки) (3.2.S.6.);
- резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.S.7.1.).





Документы Модуля 3 (качество) на английском языке с обязательным переводом на русский язык, в части лекарственного препарата:

- описание и состав лекарственного препарата (3.2.P.1);
- активная фармацевтическая субстанция (3.2.3.2.1.1.);
- вспомогательные вещества (3.2.P.2.1.2);
- разработка лекарственной формы (3.2.P.2.2.1);
- производственные избытки (3.2.P.2.2.2.);
- физико-химические и биологические свойства (3.2.P.2.2.3);
- разработка производственного процесса (3.2.P.2.3);
- система упаковки (укупорки) (3.2.P.2.4);
- микробиологические характеристики (3.2.P.3.5);
- совместимость (3.2.P.2.6);,
- описание производственного процесса и его контроля (3.2.P.3.3.);
- контроль критических стадий и промежуточной продукции (3.2.P.3.4);
- валидация производственного процесса и (или) его оценка (3.2.P.3.5);
- валидация аналитических методик (3.2.P.4.3.);
- обоснование спецификаций (3.2.P.4.4.);
- вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (3.2..P.4.5.);
- новые вспомогательные вещества (3.2.P.4.6);
- спецификации (3.2.P.5.1);
- аналитические методики (3.2.P.5.2);
- валидация аналитических методик (3.2.P.5.3);
- характеристика примесей (3.2.P.5.5.);
- обоснование спецификаций (3.2.P.5.6.);
- система упаковки (укупорки) (.3.2.P.7);
- резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.P.8.1);
- программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (3.2.P.8.2);
- оценка безопасности относительно посторонних агентов (3.2.A.2);
- новые вспомогательные вещества (3.2.A.3.);
- план валидации процесса производства (3.2.R.2).



Заявление подано с целью приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза по процедуре взаимного признания

государства - члены Евразийского экономического союза, в которых лекарственный препарат уже зарегистрирован (при наличии)	
---	--



Указывают государства-члены, в которых лекарственный препарат зарегистрирован

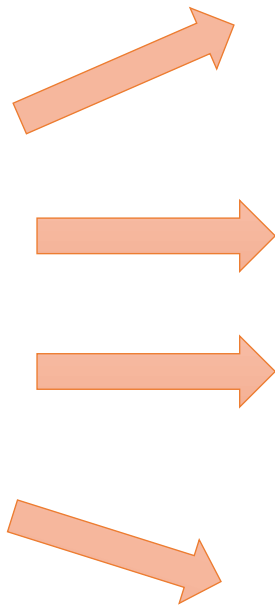
иные государства - члены Евразийского экономического союза для подачи заявления (при наличии)	
---	--



Указывают государства-члены, в которых будет предусмотрена процедура взаимного признания



Согласно Правилам заявитель может представить на АФС



Полное досье

Сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопее (СЕР)

Мастер-файл АФС

Фармацевтическая субстанция включена в Государственный реестр лекарственных средств



Если фармацевтическая субстанция описана в монографии Европейской фармакопее, заявитель может представить сертификат соответствия монографии Европейской фармакопее в соответствующем пункте модуля регистрационного досье.

Производитель активной фармацевтической субстанции должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не изменялся с даты выдачи сертификата соответствия монографии Европейской фармакопее.

Разделы регистрационного досье, обязательные для предоставления

3.2.S.4 «Контроль качества активной фармацевтической субстанции»

3.2.S.5 «Стандартные образцы и материалы»

3.2.S.7 «Данные о стабильности» (при необходимости)



3.2.S.4 «Контроль качества активной фармацевтической субстанции»

- спецификация на фармацевтическую субстанцию;
- описание аналитических методик, используемых для контроля качества фармацевтической субстанции;
- валидация аналитических методик;
- обоснование спецификации;

3.2.S.5 «Стандартные образцы и материалы»

сведения о стандартных образцах, используемых для контроля качества фармацевтической субстанции, в том числе сертификаты/аналитические листки, сведения об аттестации и т.д.

3.2.S.7 «Данные о стабильности» (при необходимости)

- Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности
- Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно испытаний стабильности;
- Данные испытаний стабильности.



Не допускается в разделах 3.2.S.4, 3.2.S.5 и 3.2.S.7 непредоставление данных и указание следующих формулировок

- «на АФС представлен СЕР см. раздел 1.5.4. регистрационного досье»;
- «на АФС представлен СЕР»;
- «Не применимо» и др.

Не допускается в разделах 3.2.S.2.3 – 3.2.S.2.6 при использовании СЕР указание следующих формулировок

- «закрытая часть МФАФС»;
- «закрытая часть»;
- «данные будут представлены по запросу, так как относятся к закрытой части МФАФС» и т.д.



В соответствии с Правилами, если активная фармацевтическая АФС имеет действующее регистрационное удостоверение или включена в соответствующий государственный реестр в соответствии с требованием законодательства государства-члена, заявитель вправе заменить существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле, при регистрации и (или) приведении регистрационного досье в соответствии с требованиями Союза **в целях обращения только на территории этого государства-члена**

В материалах регистрационного досье спецификация на АФС должна быть идентичной, представленной в утвержденной нормативной документации на АФС

В материалах регистрационного досье рекомендуется представить документы, подтверждающие, что АФС включена в ГРЛС (например, копию утвержденной нормативной документации и т.д.).

Стандартные образцы

~~Только перечень используемых стандартных образцов~~

В соответствии с Правилами в материалах регистрационного досье следует предоставлять сведения о стандартных образцах используемых для контроля качества АФС и лекарственного препарата, в том числе сертификаты/аналитические листки, сведения об аттестации и т.д.



British Pharmacopoeia Commission Secretariat
MIRA, 151 Buckingham Palace Road
London, W8 9NF
United Kingdom

British Pharmacopoeia Commission Laboratory
Cannon Road
Teddington, TW11 1LY
United Kingdom

www.pharmacopoeia.com

British Pharmacopoeia

BRITISH PHARMACOPOEIA CHEMICAL REFERENCE SUBSTANCE
INFORMATION LEAFLET

CAFFEINE
CATALOGUE NUMBER 766
CURRENT BATCH: 3271

Declared Content
99.9 % of C₈H₁₀N₂O₂

Use
This British Pharmacopoeia Chemical Reference Substance (BPCRS) is to be used as directed in the monograph(s) of the British Pharmacopoeia and is not intended for any other purpose.

Reference Chromatogram
None given.

Additional Information

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)
7, Allée Kaiser (CS 3002), F-67082 Strasbourg (France)
Tel. +33 (0)3 88 41 20 35 Fax. +33 (0)3 88 41 27 71
For any questions: newad@edqm.eu (EN/DE/FR)

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
COUNCIL OF EUROPE
COOPERATION IN EDUCATION

INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard
AMLODIPINE BESILATE CRS batch 5

1. Identification
Catalogue code: Y0000049 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): 1491.

2.2 Analytical information related to intended use, when applicable
The "as is" content is : 99.9% of C₂₆H₃₁ClN₂O₆S

2.3 Uncertainty of the assigned value, when applicable
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 assay for which the reference standard is used. Please also refer to Ph. Eur. chapter 5.12.

2.4 Validity
Ph. Eur. RS are periodically tested to ensure their continuous fitness for purpose. For each valid Ph. Eur. RS, a Batch Validity Statement at the time of use can be downloaded and printed from the EDQM website (Reference Standards Database).

2.5 Instructions for use
The container should not be opened until required for use. Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature before opening. Do not use if the container is damaged. Do not use if the container is not sealed.



3.2.S.6. Система упаковки (укупорки)

Должно быть представлено описание первичной упаковки и системы упаковки (укупорки) и **спецификации** ее компонентов



3.2.P.7. Система упаковки (укупорки)

Должно быть представлено описание первичной (внутренней) упаковки и укупорочной системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также **спецификации** этих материалов. Спецификации должны включать описание и идентификацию материалов. При необходимости должна представляться информация о нефармакопейных методах анализа (включая валидацию методик)



Комплектация с растворителями

В соответствии с Правилами «если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителях необходимо представлять в отдельном разделе "Р" сообразно обстоятельствам»

Это означает, что в материалах регистрационного досье на растворитель должны быть представлены необходимые документы, данные в соответствии с Приложением 1 к Правилам



Нормативный документ по качеству

Утвержденная нормативная документация
со всеми изменениями к ней

Проект нормативного документа по качеству,
оформленный в соответствии с Решением № 151

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Печать МЗ РФ

Регистрационное удостоверение № _____
Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

**ФАРМАКОШЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ
или
НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**

_____ (номер)

(торговое наименование лекарственного препарата)

_____ (международное непатентованное или химическое наименование)

_____ (лекарственная форма, дозировка)
_____ (лекарственная форма, дозировка)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
[наименование компании, страна]

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
[наименование компании, страна]

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
[наименование компании, страна]

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
[наименование компании, страна]

СОГЛАСОВАН		УТВЕРЖДЕН	
_____ (наименование, дата и номер документа уполномоченного органа государства признания, в соответствии с которым согласован нормативный документ по качеству)		_____ (наименование, дата и номер документа уполномоченного органа референтного государства, в соответствии с которым утвержден нормативный документ по качеству)	
НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ			
Торговое наименование	(торговые наименования)	лекарственного препарата: _____	
Международное непатентованное наименование: _____ (при его отсутствии - общепринятое (группировочное) наименование, а при отсутствии последнего - химическое наименование)			
Лекарственная форма: _____			
Дозировка: _____			
Держатель регистрационного удостоверения: _____ (наименования держателя регистрационного удостоверения и государства его регистрации (места нахождения))			
Номер и дата нормативного документа: _____ (номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)".			



Утвержденная нормативная документация

В разделе 1.5.7. должна быть представлена утвержденная нормативная документация и все утвержденные ведомости изменений к ней

В разделе 1.3.2:

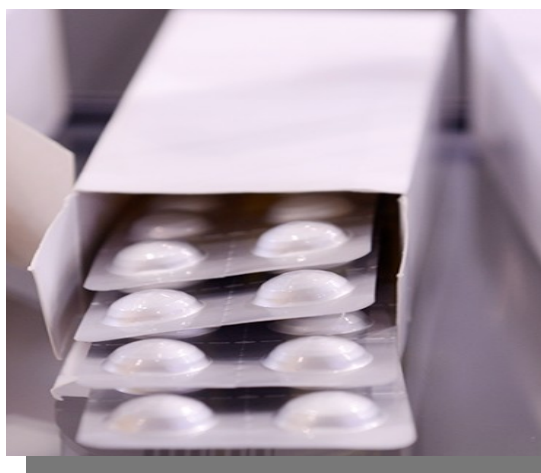
- проект описания маркировки, полностью идентичный утвержденной маркировке;
- **проекты макетов** упаковки, оформленные в соответствии с действующей маркировкой на лекарственный препарат

~~Утвержденные (с печатью Минздрава РФ) макеты упаковки~~



Проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата

1.5.7 должен быть представлен проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата, оформленный в соответствии с Решением № 151



В разделе 1.3.2 должны быть представлены:

- проект описания маркировки лекарственного препарата;
- проект макетов упаковки лекарственного препарата.

Должны быть оформлены в соответствии с Решением № 76



Проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата

Допускается внесение только редакционных изменений (например):

- переименование показателей (например, «Идентификация» вместо «Подлинность», «Однородность единиц дозирования» вместо «Однородность дозирования» и т.д.);
- исключить из спецификации разделы «Упаковка», «Маркировка», «Хранение», «Срок годности»;
- допускается не указывать ссылки на стандарты, регламентирующие качество упаковочных материалов в разделе «Упаковка»;
- Раздел «Состав» расположить перед спецификацией и т.д.

Не допускается внесение каких-либо изменений (например):

- актуализировать ссылки на Государственную фармакопею РФ XIV, тогда как в утвержденной нормативной документации были приведены ссылки на ГФ РФ XIII;
- включать ссылки на ФЕАЭС; исключать ссылки на Евр.Ф., и т.д.
- исключать показатели качества (например, «Распадаемость», «Средняя масса»);
- заменять/исключать ссылки на стандарты качества для вспомогательных веществ в разделе «Состав лекарственного препарата»;
- включать/заменять/исключать примечания после Спецификации;
- заменять/исключать ссылки на стандартные

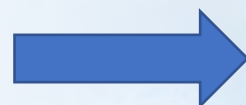


Не следует в разделе 1.5.7 регистрационного досье одновременно предоставлять:

- копию утвержденной нормативной документации на лекарственный препарат;
- проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата, оформленный в соответствии с Решением № 151.



Либо только утвержденная нормативная документация на лекарственный препарат,



Либо проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата





РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения