



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ
СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ДОКУМЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА. ПРИНЦИПЫ И ТРЕБОВАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО РОССИЙСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Митькина Лидия Ивановна

Начальник Управления ЦЭК ГЛС

ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ

**Федеральный закон от 12.10.2010
№ 61 «Об обращении
лекарственных средств»
(с 1 января 2016 года)**

Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в форме **общего технического документа (ст.18)**

Государственная регистрация лекарственного препарата для медицинского применения
(ст. 23, ст. 26)

Включение в ГРЛС фармацевтической субстанции, произведенной для реализации
(ст.34)

Общий технический документ

- Раздел документации административного характера
- Раздел химической, фармацевтической и биологической документации (модуль 3. Качество (Система обеспечения качества) СТД)
- Раздел фармакологической, токсикологической документации
- Раздел клинической документации

В РФ отсутствуют нормативно-правовые акты, содержащие рекомендации по представлению документов в рамках ОТД

Фармацевтическая субстанция

Наименование фармацевтической субстанции, ее структура, общие свойства

- торговое наименование, МНН, химическое название или другие
- структурная и эмпирическая формулы
- молекулярная масса
- физико-химические свойства субстанции

Наименование и адрес производителя

Все производственные площадки, участвующие в синтезе и производстве субстанции

Технология производства с описанием стадий производства и методов контроля на всех стадиях производства

- **Схема технологического процесса производства, с указанием всех используемых в процессе производства ФС веществ органической и неорганической природы (органические растворители, кислоты и т.д.)**
- **Химическая схема синтеза**
- **При использовании технического сырья, его схема производства**
- **Контроль исходного сырья (сертификаты анализа/качества, спецификации на исходное сырье)**
- **Альтернативные процессы синтеза**

Описание разработки процесса производства

Изменения в технологическом процессе производства субстанции

Описание контроля критических стадий производства и промежуточной продукции

Информация по контролю критических стадий производства и промежуточных продуктов

Документальное подтверждение (валидация) процессов и (или) их оценка

Отчет по валидации производственного процесса

Свойства и структура действующих веществ

- Данные, подтверждающие структуру действующего вещества
- Информация о возможности изомерии, описание стереохимии или возможности полиморфизма

Спецификация на фармацевтическую субстанцию и ее обоснование

Спецификация и обоснование по выбору показателей качества и методов контроля качества, установлению нормативных требований

Результаты анализа серий фармацевтической субстанции

Сертификаты качества/анализа (не менее 3 серий)

Лекарственные препараты

Описание и состав лекарственного препарата для медицинского применения

Описание внешнего вида и состава, с указанием количеств действующих и вспомогательных веществ

Описание фармацевтической разработки (обоснование выбора состава, первичной упаковки и иного)

- Совместимость действующего вещества с ВВ и/или действующих веществ друг с другом
- Функциональное назначение ВВ
- Использование консервантов
- Обоснование закладываемых избытков
- Выбор лекарственной формы и технологии производства ЛП
- Выбор первичной и вторичной упаковки ЛП

Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата для медицинского применения (в случае наличия нескольких участников процесса производства необходимо указать каждого из них)

Адреса всех производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата.

Фармацевтическая совместимость

Информация о совместимости ЛП с растворителем(-ями) или устройствами для дозирования.

Микробиологические характеристики

- обоснование отсутствия испытания на микробиологическую чистоту для нестерильных ЛП
- выбор и эффективность антимикробных консервантов в ЛП
- для стерильных ЛП целостность системы упаковка/укупорка для предотвращения микробной контаминации

Требования к качеству вспомогательных веществ (сертификат, спецификация на вспомогательные вещества и их обоснование)

Спецификации, сертификаты качества/анализа, паспорта входного контроля на ВВ

Информация об использовании вспомогательных веществ человеческого и животного происхождения

Данные, подтверждающие вирусную безопасность ВВ, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека или животного

Информация об использовании новых вспомогательных веществ

Для ВВ (или веществ), используемого впервые в ЛС или впервые при указанном пути введения необходимо представить подробные данные по технологическому процессу производства и контролю вспомогательного вещества, а также характеристика с ссылками на данные, подтверждающие безопасность в том же формате, что и для фармацевтической субстанции.

Аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества вспомогательных веществ и документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества вспомогательных веществ

В регистрационном досье должны быть представлены аналитические методики для контроля вспомогательных веществ и соответствующие данные по валидации данных методик.

При использовании ВВ фармакопейного качества представление данных материалов не требуется.

Технология производства с описанием стадий производства и методов контроля на всех стадиях производства

- **Схема технологического процесса производства**
- **Описание процесса производства**

Описание контроля критических стадий производства и промежуточной продукции

Информация по контролю критических стадий производства и промежуточных продуктов

**Материальный баланс для производства серии
готового продукта**

Материальные баланс

**Документальное подтверждение (валидация)
процессов производства и (или) их оценка**

Отчет по валидации производственного процесса

**Требования к качеству лекарственного
препарата для медицинского применения
(сертификат, спецификация на лекарственный
препарат и их обоснование)**

- **Сертификаты качества/анализа (не менее 3 серий)**
- **Спецификация и обоснование по выбору показателей качества и методов контроля качества, установлению нормативных требований**

Лекарственные препараты и фармацевтические субстанции

Описание характеристик и свойств упаковочных материалов и укупорочных средств

- Описание упаковки, информация о пригодности упаковки для хранения, транспортировки и удобства использования ЛС
- Взаимодействие ЛС с материалом первичной упаковки и системой укупорки
- Сертификаты качества/анализа, гигиенические сертификаты, сертификаты соответствия и др. на первичную и вторичную упаковку
- Для инъекционных ЛП в полимерной упаковке – фактические данные, подтверждающие отсутствие восстанавливающих, гемолитически действующих (ПВХ) веществ и веществ, поглощающих в УФ-свете в ЛП на конец срока годности

Аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения/ФС и документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения/ФС

- **Аналитические методики**
- **Данные по валидации аналитических методик**

Характеристика примесей

- примеси органической природы (технологические и продукты деструкции)
- неорганические примеси
- остаточные органические растворители и др.

Перечень стандартных образцов, используемых при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения/ФС

- Сертификаты качества на используемые СО и вещества сравнения.
- Данные по аттестации первичных и вторичных СО. Первичные СО должны быть соответствующим образом охарактеризованы.

Данные о стабильности лекарственного препарата для медицинского применения/ФС

- Долгосрочные испытания стабильности
- Испытания стабильности методом «ускоренного старения»
- Матричный метод
- Метод крайних вариантов
- Экстраполяция
- Исследования стабильности лекарственных препаратов после вскрытия первичной многодозовой упаковки
- Исследования стабильности лекарственных препаратов после восстановления или разведения

Внесение изменений в регистрационное досье на лекарственные препараты и фармацевтические субстанции

Приказ № 959н от 13.12.2016 «Об утверждении классификации изменения, вносимых в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения»

- Введение или изменение производственной площадки, осуществляющей производство ЛС
- Изменение состава вспомогательных веществ ЛП или введение дополнительного производителя фармацевтической субстанции действующего вещества
- Внесение изменений в показатели качества, методики испытаний и нормативные требования ЛС
- Изменение первичной упаковки, срока годности и условий хранения ЛС

Подробное обоснование и описание вносимых изменений в нормативную документацию или документы регистрационного досье на ЛС (пояснительная записка)

Введение или изменение производственной площадки, осуществляющей производство ЛС

- **данные по технологическому процессу производства ЛП/ФС (схема производства или синтеза ЛС, ее описание, контроль критических стадий производства и промежуточных продуктов, данные по валидации или ревалидации процесса производства и их оценка)**
- **гарантийные обязательства о неизменности производственного процесса производства**
- **информация о любых различия в производственных процессах**
- **сертификаты качества/анализа на ЛП/ФС (не менее 3 серий)**
- **данные по изучению стабильности ЛП/ФС (не менее, чем на 3 месяца с представлением гарантийных обязательств)**

Изменение состава вспомогательных веществ ЛП или введение дополнительного производителя фармацевтической субстанции действующего вещества

- сравнительные данные «старого» и «нового» составов ЛП или по показателям качества, включенным в нормативную документацию на фармацевтические субстанции (ранее используемую и вводимую)
- данные по технологическому процессу производства (при необходимости)
- сертификаты качества/анализа на ЛП (не менее 3 серий)
- данные по изучению стабильности ЛП:
 - **на 3 месяца, гарантийные обязательства** (несущественное изменение состава ВВ и введение нового производителя ФС (срок годности ФС соответствует сроку годности ЛП или более))
 - **подтверждающие весь срок годности ЛП** (существенное изменение ВВ и введение нового производителя ФС (срок годности менее срока годности ЛП))

Внесение изменений в показатели качества, методики испытаний и нормативные требования ЛС

- материалы по валидации аналитических методик
- данные по безопасности ЛП/ФС (при необходимости)
- сертификаты качества/анализа на ЛП/ФС (не менее 3 серий)
- данные по исследованию стабильности ЛП/ФС в течение всего срока годности
- фактические данные, полученные на образцах ЛП/ФС с истекающим сроком годности

Изменение первичной упаковки, срока годности и условий хранения ЛС

- взаимодействие ЛП/ФС с материалом вводимой первичной упаковки и системой укупорки и соответствующие сертификаты качества/анализа, гигиенические сертификаты, сертификаты соответствия и др.
- сертификаты качества/анализа на ЛП/ФС (не менее 3 серий, при изменении материала первичной упаковки)
- данные по изучению стабильности, подтверждающие весь срок годности ЛП/ФС при изменении материала первичной упаковки, увеличения срока годности и изменении условий хранения

Благодарю

за

Внимание!