СРАВНЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ ПО СОСТАВЛЕНИЮ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, УТВЕРЖДЕННЫХ

РЕШЕНИЕМ ЕЭК №151 ОТ 07.09.2018

РЕШЕНИЕМ ЕЭК №137 ОТ 04.10.2022

Ирина Краснова
заместитель директора департамента
развития производства и регистрации
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»

РЕШЕНИЕ ЕЭК №151 ОТ 07.09.2018

VS

РЕШЕНИЕ ЕЭК №137 ОТ 04.10.2022

- Ответы на запросы в рамках подач до 03.11.2022

- Ответы на запросы в рамках подач до 03.11.2022
- Подачи после 03.11.2022

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ОПИСАНИИ МЕТОДИК И ПРИВЕДЕНИИ ССЫЛОК НА ФАРМАКОПЕИ

Метод (методика) включена в ФЕАЭС?

ДА

Информация в НД:
- наименование метода (методики) в соответствии с ФЕАЭС;
- номер статьи ФЕАЭС;
- описание пробоподготовки (при необходимости).

НЕТ

Метод (методика) включена в фармакопею государств -членов?

ДА

Информация в НД:
- наименование метода (методики) в соответствии с фармакопей государства-члена;
- номер статьи фармакопеи государства-члена*;
- описание методики;
- описание пробоподготовки.

НЕТ

Информация в НД:
- наименование метода (методики) и фраза "методика производителя";
- описание методики;
- номер фармакопейной статьи при наличии);
- описание пробоподготовки.

* за исключением Государственной Фармакопеи РФ

ФЕАЭС

Для указания на метод высокоэффективной жидкостной хроматографии приводится запись:

ФЕАЭС 2.1.2.28 Высокоэффективная жидкостная хроматография

ГФ РФ

Рекомендовано указывать следующим образом

ГФ РФ,ОФС «НАЗВАНИЕ»

БЕЗ ССЫЛКИ НА НОМЕР МОНОГРАФИИ

Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата

VS

Приложение 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата

14. <…….. >

При наличии в Фармакопее Союза описания соответствующего метода (методики) указываются **наименование метода (методики)** и **обозначение Фармакопеи Союза ("ФЕАЭС")**,
а **при отсутствии в ней** - **наименование метода (методики)** в соответствии с документами, содержащимися в разделах 3.2.P.5.1 и 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата, **и слова "методика производителя"**.

23. **В Фармакопее Союза**, а **при отсутствии в ней - в фармакопеях государств-членов** приведены определенные методики (далее - фармакопейные методики) **или ссылки на них**. Во всех случаях (если не представлено иное обоснование) следует использовать фармакопейные методики.

Алгоритм принятия решений при выборе ссылки на фармакопеи

Рынок обращения Статус методики	**Референтное государство**	**Референтное государство + Государство(а) признания**
Методика включена в ФЕАЭС	Ссылка на фармакопею ЕАЭС	Ссылка на фармакопею ЕАЭС
Методика включена в фармакопеи государства-члена Союза или фармакопей, разрешенных к применению законодательством государства-члена Союза	Ссылка на фармакопею государства-члена Союза или фармакопей, разрешенных к применению законодательством государства-члена Союза	ссылка не приводится
Методика производителя (in-house method)	ссылка не приводится* или приводится ссылка(и) на используемую фармакопею (при наличии)	ссылка не приводится* или приводится ссылка(и) на используемую фармакопею (при наличии)

Примечание: * добавляется фраза «методика производителя»

ПРО НОРМЫ…

нормы (допустимые пределы) показателей качества должны быть приведены в нормативном документе по качеству **на конец срока годности** (срока хранения).

Если в спецификациях производителя показатели или нормы (допустимые пределы) на конец срока годности (срока хранения) и на дату выпуска серии продукции различаются, следует указать такие показатели или нормы (допустимые пределы) **на дату выпуска серии продукции в виде примечания к соответствующим показателю или норме (допустимому пределу).**

БЫЛО

29. Требования к качеству лекарственного препарата излагаются **в повелительной форме**, а методики испытаний - **в форме третьего лица множественного числа.**

Подлинность

Качественная реакция на лактозы моногидрат с *медно-тартратным раствором* Р

<…> **поместить** в колбу вместимостью *X* мл, **растворить** в *X* мл воды, **прибавить** *X* мл *медно-тартратного раствора* Р и **нагреть** на водяной бане при температуре *X* °С в течение *X* мин.

Норма: **наблюдается** выпадение осадка оранжево-красного цвета (лактозы моногидрат).

СТАЛО

24. При изложении требований к качеству лекарственного препарата применяются **слова со значением долженствования** (например, "должен", "следует", "необходимо" и т.п.), а при описании методик испытаний - **глагол в третьем лице множественного числа** (например, "растворяют", "фильтруют", "титруют" и т.п.).

Подлинность

Качественная реакция на лактозы моногидрат с *медно-тартратным раствором* Р

<…> **помещают** в колбу, **растворяют** в *X* мл воды, **прибавляют** *X* мл *медно-тартратного раствора* Р и **нагревают** на водяной бане при температуре *X* °С в течение *X* мин.

Норма: **должно наблюдаться** выпадение осадка оранжево-красного цвета (лактозы моногидрат).

БЫЛО

Подлинность

Качественная реакция на лактозы моногидрат с *медно-тартратным раствором* Р

<…> поместить в колбу **вместимостью** *X* мл, растворить в *X* мл воды, прибавить *X* мл *медно-тартратного раствора* Р и нагреть на водяной бане при температуре *X* °С в течение *X* мин.

Норма: наблюдается выпадение осадка оранжево-красного цвета (лактозы моногидрат).

СТАЛО

Подлинность

Качественная реакция на лактозы моногидрат с *медно-тартратным раствором* Р

<…> помещают в колбу, растворяют в *X* мл воды, прибавляют *X* мл *медно-тартратного раствора* Р и нагревают на водяной бане при температуре *X* °С в течение *X* мин.

Норма: должно наблюдаться выпадение осадка оранжево-красного цвета (лактозы моногидрат).

БЫЛО

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 **фармакопеях государств-членов** описания применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их наименования выделяются курсивом и после них указывается обозначение "Р". При отсутствии в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов описания применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать обозначения стандартов или регламентирующие их технические условия, а также наименование юридического лица - производителя. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов, без указания обозначения "Р". Для применяемой мерной посуды **указывается ее вместимость.**

СТАЛО

27. **При наличии в Фармакопее Союза** описания характеристик реактивов, материалов, буферных и стандартных растворов, применяемых при испытаниях, их наименования **выделяются** *курсивом* и после наименования **указывается обозначение "Р"**. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Фармакопее Союза без обозначения "Р".

При отсутствии в Фармакопее Союза описания характеристик реактивов, материалов, в том числе используемых при приготовлении растворов, применяемых при испытаниях, после наименования **указываются их квалификация, и (или) каталожный номер, и (или) ссылка на документ производителя, регламентирующий их качество (с указанием наименования производителя)**.

Для стандартных образцов, используемых при испытаниях, должны быть **указаны их квалификация и наименование производителя (если применимо)**.

ФЕАЭС

2.2 Реактивы

Ацетонитрил для хроматографии.

См. Ацетонитрил Р.

Ацетонитрил, используемый в хроматографии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Максимум 0,01.

Определение проводят при длине волны 240 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Содержание (2.1.2.27). Не менее 99,8%.

НД

Ацетонитрил для хроматографии Р или аналогичный

ОФС.1.3.0001.15. Реактивы. Индикаторы (ГФ XIV)

Метанол. [67-56-1]. CH_4O. (М.м. 32,04). Метанол.

Прозрачная, бесцветная, воспламеняющаяся жидкость.

Смешивается с водой и спиртом 96%.

d_{20}^{20}. От 0,791 до 0,793.

Температура кипения. От 64 до 65 °С.

Спирт метиловый абсолютированный.

Содержание метанола не менее 99,8%.

Метанол особой чистоты.

Должен выдерживать требования для метанола и следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание. 20% при длине волны 210 нм; 50% при длине волны 220 нм; 75% при длине волны 230 нм; 95% при длине волны 250 нм; 98% при длине волны 260 нм и более.

Определение проводят, используя в качестве раствора сравнения воду.

Метанол для жидкостной хроматографии.

Метанол, используемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Содержит не менее 99,8% CH_4O.

Оптическая плотность. Не более 0,17. Измеряют при длине волны 225 нм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Метанол подкисленный.

1,0 мл хлористоводородной кислоты 25% доводят метанолом до 100,0 мл.

Метанол безводный. [67-56-1]. Метанол абсолютированный. Спирт метиловый абсолютированный.

Содержание метанола не менее 99,8%.

1000 мл метанола обрабатывают 5 г магния. Если необходимо, инициируют реакцию, прибавляя 0,1 мл 5,4% раствора ртути(II) хлорида. После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухую емкость и защищают от влаги.

Вода. Не более 0,3 г/л.

Метанол, свободный от альдегидов.

25 г йода растворяют в 1 л метанола, полученный раствор прибавляют при постоянном перемешивании к 400 мл 1 М раствора натрия гидроксида, затем прибавляют 150 мл воды и выдерживают в течение 16 ч. Фильтруют и кипятят с обратным холодильником до исчезновения запаха йодоформа.

Раствор подвергают фракционной перегонке.

Содержит не более 0,001% альдегидов и кетонов.

Метанол, очищенный от карбонилсодержащих примесей.

1 л метилового спирта нагревают в течение 3 ч с 10 г 2,4-динитрофенилгидразина и 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной с обратным холодильником при температуре 100 °С. Затем метиловый спирт 2 раза перегоняют, собирая фракции, кипящие при температуре 64,5 °С.

25 мл спирта помещают в колбу вместимостью 300 мл, прибавляют 75 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина, нагревают при температуре 100 °С с обратным холодильником в течение 24 ч, спирт отгоняют, доводят 2% раствором серной кислоты до 200,0 мл и выдерживают в течение 24 ч. Не должны образовываться кристаллы (альдегиды).

Метанол 90%. Смешивают 90 мл метанола и 10 мл воды.

Метанол 50%. Смешивают равные объемы метанола и воды.

ФЕАЭС 2.2 Реактивы

НД

Метанол. CH_4O. (M_r 32,04). [67-56-1].

Прозрачная бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,791 до 0,793.

Температура кипения от 64 °C до 65 °C.

Метанол Р1.

Должен выдерживать требования для метанола Р и следующее дополнительное испытание.

Оптическую плотность (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р:

максимум 0,70 при длине волны 210 нм, максимум 0,30 при длине волны 220 нм,

максимум 0,13 при длине волны 230 нм, максимум 0,02 при длине волны 250 нм,

максимум 0,01 при длине волны 260 нм и более.

Метанол Р2.

Метанол Р2, используемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее требование.

Содержит не менее 99,8% CH_4O.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,17. Измеряют при длине волны 225 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Метанол подкисленный.

1,0 мл хлороводородной кислоты Р1 доводят метанолом Р до объема 100,0 мл.

Метанол безводный. [67-56-1].

1000 мл метанола Р обрабатывают 5 г магния Р. При необходимости инициируют реакцию, прибавляя 0,1 мл раствора ртути хлорида Р. После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухой контейнер и защищают от влаги.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,3 г/л.

Метанол, свободный от альдегидов.

25 г йода Р растворяют в 1 л метанола Р, полученный раствор прибавляют при постоянном помешивании к 400 мл 1 М раствора натрия гидроксида, затем добавляют 150 мл воды Р и оставляют на 16 ч. Фильтруют и кипятят с обратным холодильником до исчезновения запаха йодоформа. Раствор перегоняют фракционной перегонкой.

Содержит не более 10^{-3}% альдегидов и кетонов.

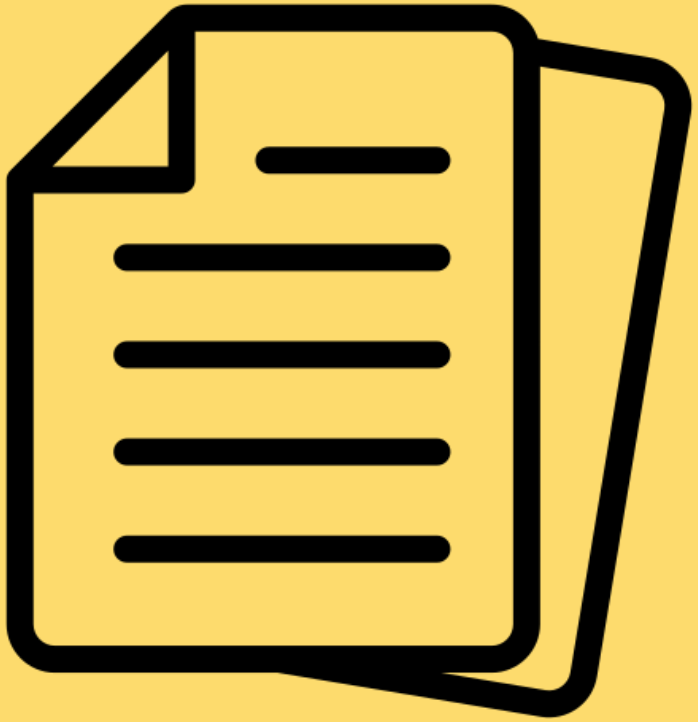
Метанол для газовой хроматографии SupraSolv®
(кат. №: 1.06011.4000, производитель Merck)
или аналогичный

Метанол для хроматографии Р или аналогичный

БЫЛО

- редакция проекта НД по качеству с учетом внесенных изменений без их выделения

СТАЛО



- редакция проекта НД по качеству с учетом внесенных изменений **без их выделения**
- редакция проекта НД по качеству с выделением изменений в режиме рецензирования

ПРО СОГЛАСОВАНИЕ НД ГОСУДАРСТВОМ(И) ПРИЗНАНИЯ

Уполномоченные органы государств признания (при наличии) **согласуют** нормативный документ по качеству **в редакции, утвержденной уполномоченным органом референтного государства**.

ПРО ОФОРМЛЕНИЕ…

1 официальное сокращение Фармакопеи Союза - ФЕАЭС

2 возможно использовать шрифт кегеля 12 в таблицах

3 предусмотреть в правом верхнем углу каждой страниц поле для нанесения номера НД по качеству

4 НД по качеству может содержать примечания (при необходимости уточнения или разъяснения сведений)

5 целесообразно включение спектров/хроматограмм/электрофореграмм и т.п. в состав НД по качеству

БЫЛО

СОГЛАСОВАН

(наименование уполномоченного органа государства признания)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« » 20 г.

М.П.

УТВЕРЖДЕН

(наименование уполномоченного органа референтного государства)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« » 20 г.

М.П.

СОГЛАСОВАН

(наименование заявителя или уполномоченного юридического лица)

(Ф.И.О., должность, подпись)

« » 20 г.

М.П.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Торговое наименование лекарственного препарата: _____

Международное непатентованное наименование: _____
(при его отсутствии – общепринятое (группированное наименование, при отсутствии последнего – химическое наименование)

Лекарственная форма: _____

Дозировка: _____

Держатель регистрационного удостоверения: _____

(наименование и страна держателя регистрационного удостоверения)

Номер и дата нормативного документа: _____
(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)

СТАЛО

СОГЛАСОВАН

(наименование, дата и номер документа уполномоченного органа государства признания, в соответствии с которым согласован нормативный документ по качеству)

УТВЕРЖДЕН

(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: нет
(при его отсутствии – общепринятое (группированное) наименование, а при отсутствии последнего – химическое наименование)

Лекарственная форма: _____

Дозировка: _____

Держатель регистрационного удостоверения: _____

(наименование держателя регистрационного удостоверения и государства его регистрации (места нахождения))

Номер и дата нормативного документа: _____
(номер и дата регистрационного удостоверения, выданного референтным государством)

УДАЧНЫХ ПОДАЧ!!!

irina.y.krasnova@yandex.ru

+7 925 089 59 84