

Подразделение по Сертификации субстанций

Сертификат соответствия № R1-CER 2001-385-Ред. 04

1 *Наименование субстанции:*

2 **НАТРИЯ ГИАЛУРОНАТ**

3 Истинная вязкость : не менее 1.6 м³/кг, ферментацией, для парентерального введения,
4 в том числе для внутрисуставного и внутриглазного применения

5 *Наименование владельца:*

6 **HTL S.A.S.**

7 Ла Буатардьер

8 Промышленная зона Де Л' Омеллери

9 Франция-35133 Жавене

10 *Площадка(-ки), где производится субстанция:*

11 **HTL S.A.S.**

12 Ла Буатардьер

13 Промышленная зона Де Л' Омеллери

14 Франция-35133 Жавене

15 **ДАННЫЙ СЕРТИФИКАТ ЗАМЕНИТ СОБОЙ ПРЕДЫДУЩИЙ СЕРТИФИКАТ**

16 **R1-CER 2001-385- РЕД. 03**

17 После изучения предоставленной информации по методу производства и последующим
18 процессам (включая очистку) для данного вещества на производственной площадке,
19 упомянутой выше, мы удостоверяем, что качество субстанции надлежащим образом
20 контролируется согласно действующей редакции монографии **НАТРИЯ ГИАЛУРОНАТ** № 1472
21 Европейской Фармакопеи, действующее издание с дополнениями, только если его дополняют
22 указанные ниже испытания, основанные на процедурах анализа, приведенные в приложении,

23 - Испытания на остаточные растворители метод газовой хроматографии (Приложение 1)
24 Этанол не более 5000 ppm

25 - Испытание на фосфор методом спектрофотометрии (Приложение 2)
26 Фосфор не более 3000 ppm

27 - Испытание на алюминий методом ИСП-АЭ (Приложение 3)
28 Алюминий не более 20 ppm

29 - Испытание на кальций и магний методом ААС (Приложение 4)
30 Кальций не более 500 ppm
31 Магний не более 100 ppm

Адрес: 7, аллея Кастнер, CS 30026 - F - 67081 Страсбург (Франция)
Телефон: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Факс: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cer@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>



- 32 Владелец сертификата заявил об отсутствии материала человеческого или
33 животного происхождения в производстве субстанции.
- 34 Соответствие положениям Раздела «Производство» фармакопейной статьи должно учитываться
35 в контексте лекарственного средства, содержащего данную субстанцию.
- 36 Представленное досье должно обновляться при введении любого существенного
37 изменения, могущего повлиять на качество, безопасность или эффективность субстанции.
- 38 Производство субстанции должно осуществляться в соответствии с Надлежащей
39 Производственной Практикой и согласно представленному досье.
- 40 Несоблюдение данных условий лишает данный сертификат действительности.
- 41 Данный сертификат возобновлен с 3 марта 2008 года в соответствии с положениями
42 Резолюции AP-CSP (93) 5 , исправленной и дополненной, Директивы 2001/83/ЕС и Директивы
43 2001/82/ЕС с любыми последующими дополнениями, а также с соответствующими указаниями.
- 44 К данному сертификату есть четыре приложения, первое и второе – на 1 странице каждое,
45 третье и четвертое – на 2 страницах каждое.
- 46 В данном сертификате:
47 строк.

-подпись

От имени

Директора Европейского директората по качеству медицинских препаратов и здравоохранению

Страсбург, 24 сентября 2012 года

ДЕКЛАРАЦИЯ ДОСТУПА (заполняется владельцем сертификата под его собственную ответственность)

HTL S.A.S., будучи владельцем сертификата соответствия требованиям

R1-CER 2002-385-РЕД. 04 на НАТРИЯ ГИАЛУРОНАТ

Настоящим уполномочивает **УРСАФАРМ АРЦНАЙМИТТЕЛЬ ГМБХ**
(наименование фармацевтической компании)

использовать вышеупомянутый сертификат соответствия требованиям для подтверждения ее заявления на получение следующего Регистрационного Удостоверения: (название продукта и номер регистрационного удостоверения, если он известен)

ЛЮБОГО СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ПРОДУКТА

Владелец также удостоверяет, что с момента выдачи данной версии сертификата в операции, описанные в досье для получения сертификата CER, не вводились никакие изменения.

Дата и подпись (владельца сертификата CER):

Марк ДАВИД 12/10/2012

Штамп: HTL

Общество с ограниченной ответственностью,, капитал 75 000 евро
7, rue Альфред Кастлер, Промышленная Зона де Л'Омеллери
35133, ЖАВЕНЕ-ФРАНЦИЯ (неразборчиво)

Адрес: 7, аллея Кастнер, CS 30026 - F - 67081 Страсбург (Франция)
Телефон: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Факс: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>



Остаточные растворители «Стандартная операционная процедура»

Действующее издание Европейской Фармакопеи, 2.2.28. (Газовая хроматография)

Действующее издание Фармакопеи США, адаптированное <467>.

Внутренняя стандартная операционная процедура : CI-LAB-032.

1.1- Оборудование и условия эксперимента .

- Газовый хроматограф GC 3900 (Varian)
- Колонка: CP-SELECT 624 CB DF = 1.8 WCOT ПЛАВЛЕННЫЙ КВАРЦ 30 м x 0.32 мм .
- Газ-носитель: гелий (Alphagaz 2)
- Линейная скорость потока: 1.7 мл/мин (35 см/с), Коэффициент деления: 1/5
- Температурный режим термостата: изотерма 40°C в течение 12 минут, затем 40 до 240°C (10°C/мин), затем изотерма 240°C в течение 10 минут.
- Температура дозатора: 280 °C, температура детектора: 280 °C .
- Детектор ПИД (Водородного типа Alphagaz 2 – Воздушного типа Alphagaz 1)
- Впрыск: шприц 100 мкл для газа.

1.2 – Приготовление раствора

- **Стандартный раствор**

Исходный раствор

Этанол: 3.0 г Этанол R растворить в 100 мл воды R: раствор A

Раствор “Внутрифирменный стандарт”

Поместить 1 мл ТГФ (тетрагидрофурана) в 100 мл воды R: solution EI.

Флакон стандартного раствора

В стеклянный флакон вместимостью 50 мл (лиофилизационного типа) поместить 50 мкл раствора A и добавить 10 мкл раствора EI. Закупорить флакон соответствующей пробкой и обжать алюминиевым обжимным колпачком.

Флакон стандартного раствора содержит 1500 мкг этанола.

Флакон испытуемого раствора

В стеклянный флакон вместимостью 50 мл (лиофилизационного типа) поместить 300 мг испытуемой субстанции и добавить 10 мкл раствора EI. Закупорить флакон соответствующей пробкой и обжать алюминиевым обжимным колпачком.

Подготовить флакон испытуемого раствора в двух экземплярах.

1.3 – Стандартная операционная процедура и результаты

Поместите флаконы с испытуемым и стандартным раствором в термостат при температуре 110°C на 15 минут (максимум 20 минут). Возьмите 100 мкл газа в каждом флаконе и впрысните через перегородку инжектора шприцем для газа (шприц следует нагреть при 110°C в течение 2 - 3 минут до отбора пробы).

Введите дважды по 100 мкл газа из каждого флакона, «стандарта» и «испытуемого».

На стандартной хроматограмме присутствует 1 пик (этанол) со временем удерживания примерно 4.1 минуты. Время удерживания ТГФ (внутрифирменный стандарт) близко к 10.3 минутам.

Пик, наблюдаемый на хроматограмме испытуемого раствора, не должен быть выше пика, наблюдаемого на хроматограмме стандартного раствора. Рассчитайте для этанола соотношение R [Площадь (пик этанола)/Площадь (пик ТГФ)]. Соотношения R, рассчитанные для хроматограммы испытуемого раствора, должны быть ниже, чем соотношения R, рассчитанные для хроматограммы стандартного раствора.

Ограничить испытание на уровне 5000 ppm этанола.

HTL SAS

Производственная площадка ЖАВЕНЕ – Промышленная зона де л’Омеллери - 35133 ФУЖЕРЕ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)2.99.99.37.37 - Факс (33) (0)2.99.99.05.36 Офис в ПАРИЖЕ - 7, плас дю Сентраль Катру - 75017 ПАРИЖ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)1.47.63.74.22

**Содержание фосфора «Стандартная Операционная Процедура»
Внутрифирменная стандартная операционная процедура : CI-LAB-027.**

1.1- Реактивы

Реактив А : Водный раствор 0.2 % (в/о) аммония метаванадата (R).

Реактив В : Водный раствор 5 % (в/о) аммония молибдата (R).

1.2. – Приготовление раствора

Испытуемый раствор:

В пробирку Кьельдаля поместить точную навеску образца натрия гиалуроната (НА Na) (Pe) (приблизительно 250 мг), добавить 25 мл азотной кислоты (R) и 5 мл серной кислоты (R).

Нагревайте до легкого кипения, пока раствор не обесцветится. При необходимости добавить несколько капель хлорной кислоты. Остудить. Перенести минерализат в мерный стакан вместимостью 50 мл. Ополосните пробирку Кьельдаля водой R и доведите водой R до объема 50 мл (мерный стакан).

Стандартный раствор

Водный раствор 0.02 % (в/о) фосфора (приготовленного из калия дигидрогенфосфата R: 879.76 мг/литр).

1.3. – Количественный анализ

Использовать мерные стаканы вместимостью 100 мл.

	T1	T2	T3	T4	T5	Количественное определение	Холостой раствор
Стандартный раствор (мл)	0.5	1.0	2.5	5.0	10.0	-	-
Испытуемый раствор (мл)	-	-	-	-	-	40	-
Нейтрализовать испытуемый раствор до рН 7 гидроксидом натрия и довести объем всех стаканов до 50 мл							
Азотная кислота (мл)	5	5	5	5	5	5	5
Реактив А (мл)	10	10	10	10	10	10	10
реактив В (мл)	10	10	10	10	10	10	10

Оставить в контакте в течение 1 часа и довести водой до 100 мл.

Стандартные концентрации составляют 0.1 - 0.2 - 0.5 - 1.0 и 2.0 мг фосфора/100 мл.

Снять показания оптической плотности при 440 нм для каждого раствора на фоне холостого раствора, используя спектрофотометр. Рассчитать стандартную кривую оптической плотности O.D. = f(c)

Содержание фосфора в испытуемом продукте дается в процентах по уравнению:

$$T\% = \frac{C \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100}{Pe \cdot (100 - \text{Потеря массы при высушивании})}$$

Где C = концентрация фосфора в испытуемом растворе в мг /100 мл.

Содержание фосфора (в сухом продукте) не более 0.3 % (в/в).

HTL SAS

Производственная площадка ЖАВЕНЕ – Промышленная зона де л'Омеллери - 35133 ФУЖЕРЕ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)2.99.99.37.37 - Факс (33) (0)2.99.99.05.36 Офис в ПАРИЖЕ - 7, пляс дю Сентраль Катру - 75017 ПАРИЖ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)1.47.63.74.22



СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ЕДКЛС
SER № R1-SER 2001-385-Ред. 04
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 страница 1 из 1

Содержание алюминия «Стандартная Операционная Процедура»

Действующее издание Европейской Фармакопеи, 2.2.22, Атомно-эмиссионная спектрофотометрия.

Действующее издание фармакопеи США, адаптированное <730, ИСП-АЭ.

Внутрифирменная Стандартная операционная процедура: CI-LAB-116

1. Принцип:

Содержание алюминия контролируют при помощи атомно-эмиссионной спектрофотометрии (атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или ИСП-АЭ) в соответствии со стандартным испытанием, приведенным в фармакопейной статье Европейской Фармакопеи - 2.2.22, Метод I.

Методика стандартной кривой использует пять стандартных растворов известной концентрации, два из которых охватывают предполагаемую концентрацию неизвестного испытуемого продукта.

1.2. Оборудование и условия эксперимента

- Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой или ИСП-АЭ: спектрометр Vista MPX (Компании Varian), снабженный длинным факелом.

- Рабочая длина волны: 396.152 нм

1.3. Реактивы

- Стандартный мультиэлементный раствор (включая алюминий, 100 мг/литр), Ссылка: TECHLAB N° QCS- 02-R1-1,

- Азотная кислота 65 % (в/в), свободная от тяжелых металлов: NORMАТОМ, сверхчистая, Ссылка: VWR International N° 29675.291,

- Вода высокой очистки,

- Хлористоводородная кислота R (свободная от тяжелых металлов): Ссылка: VWR International N° 100318.

1.4. Приготовление растворов

Стандартный раствор

Подготовить серию стандартных растворов в воде высокой очистки 0.05, 0.1, 0.3, 0.6 и 0.8 мг/литр. Подготовить стандартные растворы из 1 мг алюминия/литр (л) в соответствии со следующей таблицей:

(1) Разбавить стандартный мультиэлементный раствор до 1/100 водой высокой очистки.

	Al 0 мг/л	Al 0.05 мг/л	Al 0.1 мг/л	Al 0.3 мг/л	Al 0.6 мг/л	Al 0.8 мг/л
1 мг/литр стандартного раствора алюминия	0 мл	1.25 мл	2.5 мл	7.5 мл	15 мл	20 мл
Азотная кислота 65 % (в/в), свободная от тяжелых металлов	1.25 мл	1.25 мл	1.25 мл	1.25 мл	1.25 мл	1.25 мл
Вода высокой очистки	До 25 мл					

Приготовление раствора образца

Подготовить полный объем золы (в соответствии с Евр.Фарм., 2.4.16) от примерно 1 г испытуемой субстанции.

Раскалить кварцевый тигель докрасна в течение 30 минут. Затем охладить в диссекторе и взвесить.

Поместить приблизительно 1,0 г испытуемой субстанции (точная навеска) в кварцевый тигель.

Раскалить кварцевый тигель докрасна в течение 30 минут, а затем поджечь в муфельной печи при температуре 600 ± 25 °C до полного сгорания углерода. Охладить в диссекторе.

Добавить 2 мл 30% (вес / объем) соляной кислоты R (свободной от тяжелых металлов) к полному зольному остатку. Испарить до полного высыхания.

HTL SAS

Производственная площадка ЖАВЕНЕ – Промышленная зона де л'Омеллери - 35133 ФУЖЕРЕ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)2.99.99.37.37 - Факс (33) (0)2.99.99.05.36 Офис в ПАРИЖЕ - 7, плас дю Централь Катру - 75017 ПАРИЖ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)1.47.63.74.22

Добавить 5 мл 2 N соляной кислоты R (свободной от тяжелых металлов) и вываривать 15 мин в кипящей водяной бане. Медленно выпарить до полного высыхания. Добавить 10 мл горячей воды высокой степени очистки, и вываривать в течение 2 мин в кипящей водяной бане. Перелить в мерную колбу вместимостью 25 мл и промыть тигель водой высокой степени очистки. При необходимости профильтровать и довести до объема 25 мл водой высокой степени очистки: раствор образца S1. Развести раствор S1 до 1/2 водой высокой степени очистки: раствор образца S2.

Приготовление холостого раствора:

Раскалить докрасна кварцевый тигель в течение 30 минут (без содержимого), затем воспламенить в муфельной печи при температуре 600 ± 25 °C. Охладить в диссекторе.

Добавить 2 мл 30 % (в/о) соляной кислоты R (свободной от тяжелых металлов) в общем объеме зольного остатка. Испарить до полного высыхания.

Добавить 5 мл 2 N соляной кислоты R (свободной от тяжелых металлов) и вываривать 15 минут в кипящей водяной бане. Медленно выпарить до полного высыхания. Добавить 10 мл горячей воды высокой очистки и вываривать в течение 2 минут в кипящей водяной бане. Перелить в мерную колбу вместимостью 25 мл и прополоскать тигель водой высокой степени очистки, При необходимости – профильтровать и довести до объема 25 мл водой высокой степени очистки: холостой раствор В1. Развести раствор В1 до 1/2 водой высокой степени очистки: холостой раствор В2.

1.5. Количественный анализ алюминия

Проанализировать следующие стандартные растворы: A₁, A₂, A₃, A₄ и A₅ в отношении показателей интенсивности. Рассчитать кривую соотношения интенсивность/концентрация и получить стандартную кривую, проведя прямую линию через точки.

Проанализировать растворы образца и холостые растворы: A_S и A_B в отношении показателей интенсивности. Рассчитать (A_S / A_B) на линии стандарта и вычесть концентрацию алюминия в растворе образца. Затем рассчитать содержание алюминия в исследуемом продукте.

Содержание алюминия (по сухому веществу) должно быть не более 20 ppm.

HTL SAS

Производственная площадка ЖАВЕНЕ – Промышленная зона де л'Омеллери - 35133 ФУЖЕРЕ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)2.99.99.37.37 - Факс (33) (0)2.99.99.05.36 Офис в ПАРИЖЕ - 7, плас дю Сентраль Катру - 75017 ПАРИЖ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)1.47.63.74.22



СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ЕДКЛС
СЕР № R1-СЕР 2001-385-Ред. 04
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 страница 2 из 2

Кальций и магний «Стандартная Операционная Процедура»

Действующая редакция Европейской Фармакопеи, 2.2.22., Атомно-абсорбционная спектрофотометрия.

Действующая редакция Фармакопеи США, <851>

Внутрифирменная Стандартная операционная процедура : CI-LAB-034 и CI-LAB-026.

1.1. Принцип:

Содержание кальция и магния измеряется методом атомно-абсорбционной спектроскопии в соответствии с методом, описанным в действующей редакции Европейской Фармакопеи - 2.2.23.

Техника стандартов основана на пяти стандартных растворах известной концентрации, из которых два охватывают предполагаемую концентрацию испытуемого продукта (Метод I).

1.2. Оборудование

. Атомная абсорбционная спектроскопия

1.3. Приготовление растворов

Стандартные растворы

. Стандартный водный раствор: 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 и 5.0 ppm кальция с 10.0 % (о/о) следующего раствора лантана оксида. Медленно растворить 11.6 г лантана оксида (La_2O_3) в 20 мл хлористоводородной кислоты R и довести до объема 200 мл водой R.

. Стандартные водные растворы: 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 и 0.8 ppm магния с 10.0 % (о/о) следующего раствора лантана оксида. Медленно растворить 11.6 г лантана оксида (La_2O_3) в 20 мл хлористоводородной кислоты R и довести до объема 200 мл водой R.

Испытуемый раствор

Приготовить полный объем зольного остатка (2.4.16.) из 1.00 г испытуемой субстанции.

Поместить приблизительно 1.0 г (точная навеска) испытуемой субстанции в кварцевый тигель.

Высушить при 100 - 105 °C в течение 1 часа, затем поджечь в муфельной печи при температурет 600 ± 25°C, до полного выгорания углерода (до постоянно массы).

Добавить 2 мл хлористоводородной кислоты R (концентрированной) к полному зольному остатку.

Выпарить до полного высыхания.

Добавить 5 мл 2N соляной кислоты и вываривать 15 минут в кипящей водяной бане. Медленно выпарить до полного высыхания. Добавить 10 мл горячей воды R и вываривать в течение 2 минут.

Перелить в колбу и прополоскать тигель водой R. При необходимости профильтровать и перелить раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл. Довести водой R до объема 50 мл: **раствор S**.

Для испытания на содержание кальция развести раствор S до 1/2 водой R и 10 % (о/о) раствором лантана оксида. Для испытания на содержание магния развести раствор S до 1/2 водой R и 10 % (о/о) раствором лантана оксида.

1.4. Анализ – Условия эксперимента

Кальций

- Кальциевая лампа (рабочая длина волны: 422.67 нм)
- Поток: - Воздух: 10.0 л/мин
- Ацетилен: 2.7 л/мин
- Диаметр отверстия (ширина/высота): 2.7 мм/0.6 мм

HTL SAS

Производственная площадка ЖАВЕНЕ – Промышленная зона де л'Омеллери - 35133 ФУЖЕРЕ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)2.99.99.37.37 - Факс (33) (0)2.99.99.05.36 Офис в ПАРИЖЕ - 7, плас дю Сентраль Катру - 75017 ПАРИЖ - ФРАНЦИЯ - Телефон (33) (0)1.47.63.74.22



Европейский Директорат
по качеству лекарственных
препаратов

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ЕДКЛС
SER № R1-SER 2001-385-Ред. 04
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 страница 1 из 2

