



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Специфические требования к информации, предоставляемой в регистрационном досье в раздел «Качество» в рамках процедуры ЕАЭС для биотехнологических препаратов

Ваганова О.А., начальник лаборатории
биотехнологических препаратов
Испытательного центра экспертизы
качества лекарственных средств

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



Новое в процедуре испытаний ЛС

- В соответствии с правилами ЕАЭС представлению подлежат стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей,
- специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных препаратов.



Новое в процедуре испытаний ЛС

Досыл образцов ЛС и/или реактивов,
расходных материалов и пр.

Не предусмотрен



Расчёт и представление на экспертизу реактивов и материалов

Рассматриваемые вопросы:

- На основании каких данных регистрационного досье будет проводиться расчёт и заказ реактивов/материалов/колонок?
- Какой квалификации реактивы/материалы/колонки будут заказаны?
- В каком количестве будут запрошены реактивы/материалы/колонки?
- Ответы на вопросы Заявителя в кабинете Заявителя
- Специфические вопросы при приёме реактивов/материалов/колонок



**На основании каких данных
регистрационного досье будет
проводиться расчёт и заказ
реактивов/материалов/колонок**

Расчёт проводится в строгом соответствии с редакцией нормативной документации.

В расчёт планируется включать специфические для данного ЛП реактивы/материалы



Расчёт реактивов и материалов

БТП. Требуется представить 41 объект для проведения испытания

ХФ препарат

Требуется представить 4 объекта для проведения испытания

1. Образец препарата - 53 флакона (каждой серии);

Стандартный образец:

2. Образец стандарта (200 mg) USPRS 2 уп;

3. Образец стандарта (Merck Volumetric Standard кат. № или аналогичного качества) 200 мг;

Колонки:

4. Nova-Pak C-18, 15 x 0,39 см, 4 мкм Waters Corporation или аналогичная – 1 штука.

Реактивы:

- 0,1 Моль/л фосфатный буферный солевой раствор (pH 7,5) (Sigma, кат. № P5264 или аналогичный) 1 л; штука.
- 0,1% раствор калий дигидрофосфата (качество для ВЭЖХ-МС, Fisher Scientific, кат. № LS 119 или аналогичный) 500 мл;
- 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (качество для ВЭЖХ-МС, Fisher Scientific, кат. № LS 121 или аналогичный) 500 мл;
- Иодид калия (9,3 мг/флакон, Fisher Scientific, кат. № 90034 или аналогичный) 5 фл;
- 1% раствор метилцеллюлозы (ProteinSimple, кат. № 101876 или аналогичный) 5 мл;
- 0,5% раствор метилцеллюлозы (ProteinSimple, кат. № 102505 или аналогичный) 10 мл;
- L-Тистинин (Bio LUNA, Sigma-Aldrich, кат. № 53319 или аналогичный) 25 г;
- L-Тистинин гидролизированный (Merck, кат. № 1 04354 или аналогичный) 35 г;
- Сахароза (BioXtra, Sigma-Aldrich, кат. № S 903 или аналогичный) 300 г;
- 0,5% раствор сапонина, Alfa Aesar, кат. № I63209 125 мг;
- 2-AB маркированный IgG-гликан (Agilent, 2-AB Human IgG-N-Linked Glycan Library, кат. № GKS-E-005) 6 штуки;
- 2-аминобензидид (2-AB) (Merck Chemicals, кат. № A88804 или аналогичный) 1 шт.
- Дифенилат компонента человека, Sigma кат. № S1764-5 x 1 ML 2 штуки;
- Набор Smart Digest kit, Thermo Scientific, кат. № 60109-10x 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 штука;
- Реакционный буфер, 0,1 моль/л буфер натрия фосфата (pH 7,5), содержащий 0,1% натрия азид (5x N-Glycanase Incubation buffer, кат. № W30010) 3 уп;
- Среда RPMI 1640 без фенолового красителя, Gibco, кат. № 11835063 1 флакон;
- Субстрат WST-1, Takara, кат. № MK400 1 флакон.
- Стандартный образец:
- Исходный раствор вторичного антитела (раствор антитела, специфичного к антигену; IgG, конъюгированного со щелочной фосфатазой), Sigma, A1418-1 уп
- Исходный раствор антитела (раствор recombinantного..... протеина CD38,..... связанного с щелочным фрагментом Fc), Sanofi № 80045 TB 2 флакона;
- Культурная клетка DND-41 (Sanofi R&D, банк клеток DSMZ, кат. № AAC-525) 3 уп;
- Нонадесановая кислота (Acros Organics, кат. № 20719 или аналогичного качества) 100 мг;
- Образец стандарта инактивированной (активности 100 мкл) (стандарт фирмы) 24 уп;
- Образец стандарта полисорбат 80 (по качеству соответствия с серийной полисорбата 80, используемой для производства исследуемой серии препарата, Sigma, кат. № P8837041S2) 10 г;
- Стандартный раствор бензилового спиртового амбиозона (1,2 моль в 0,2 л раствора натрия хлорида, Sigma, кат. № 80833 или аналогичный) 1 уп.
- Расходный материал:
- Капиретки для твердофазной экстракции (GlycoClean S plus cartridges, Agilent, кат. № GC210 или GC45226) 2 уп.
- Набор электродитов (ProteinSimple, кат. № 102506 или аналог.) 1 штука:
- анализ (0,08 M раствор фосфорной кислоты в 0,1% растворе метилцеллюлозы);
- калибр (0,1 M раствор натрия гидроксида в 0,1% растворе метилцеллюлозы).
31. Растворы стандартных веществ-калибраторов рН для ИЭФ:
- рН 7,05 (ProteinSimple, кат. № 10226 или аналог.) 50 мл;
- рН 9,22 (ProteinSimple, кат. № 102231 или аналог.) 50 мл;
32. Набор реактивов для ИЭФ (ProteinSimple, кат. № 101801 или аналогичный) 1 набор;
33. Капилляр для изоэлектрического фокусирования (50 мл x 100 мкм, с фторуглеродным покрытием, ProteinSimple, кат. № 101701 или аналогичный) 1 штука.
34. Набор для ИЭФ (Beckman Coulter, кат. № A10865) 1 набор.
- Микроцентрифугировальная вращающаяся емкость 0,2 мл (Beckman Coulter, кат. № 144709 или аналогичный) 30 шт.
35. Система-фильтр-сепаратор (система, состоящая из ламина-вставки с фильтрующей мембраной, сепаратором с отсоединяемой молекулярной массой 10 кДа и пробирки-декартата для фильтрата и/или супернатанта компонента раствора при центрифугировании, типа Amicon Ultra-0.5 Centrifugal Filter Units, EM D Millipore, кат. № UFC501024 или аналогичная) 30 шт.
36. Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (стандартное вещество-калибратор молекулярной массы 10 кДа в формате голового раствора 5 мл/уп, 400 мкл, Beckman Coulter, кат. № A2687 или аналогичный) 1 флакон.
- Колонка:
37. Хроматографическая колонка размером (150x2,1) мм, заполненная сорбентом типа CSH C18, размер частиц 1,7 мкм, диаметр пор 130 Å (Waters, кат. № 186005298 или 186006938 или аналогичная) 1 штука;
38. Хроматографическая колонка, кварцевая капиллярная, размером 30 м x 0,32 мм, заполненная сорбентом типа DB-XA (Agilent, толщина слоя 0,25 мкм) (Agilent, кат. № 123-7332E или аналогичная) 1 штука;
39. Acuity UHPLC Glycan BEH Amide 150 x 2,1 mm, 1,7 мкм (№ 186004742) 1 штука;
40. ProSEC, 300S, 300 x 3,7 мм, 5 мкм 2 штуки;
41. Преколонка ProSEC, 300S, 50 x 7,5 мм, 5 мкм 123371 1 штука.



На основании каких данных регистрационного досье будет проводиться расчёт и заказ реактивов/материалов/колонок

Необходимо представить НД соответствующую требованиям фармакопеи к данной лекарственной форме и методу испытаний:

- проверить полноту включённого в НД перечня
- предусмотреть изложение методик с учётом требований Фармакопеи ЕАЭС и ГФ РФ (например, в части оценки пригодности системы, особенно, если для её оценки требуются специфические стандартные образцы или реактивы/расходные материалы или дополнительное количество СО, который представлен).
- проверить корректность включённых реактивов/материалов и их характеристик (квалификация, производитель, кат №, наличие на рынке).
- Проверить корректность количества приготавливаемого раствора СО для проведения испытания.



**На основании каких данных
регистрационного досье будет
проводиться расчёт и заказ
реактивов/материалов/колонок**

То, что не включено в НД не будет рассчитано.

Что не рассчитано, не будет запрошено для представления и, соответственно, не будет представлено для экспертизы.

правила ЕАЭС не предполагают представления образцов чего-либо в ходе экспертизы, после первой и единственной же сдачи образцов.



Реактивы и материалы

3 варианта редакции НД

1. в НД не указан производитель/кат. №

2. в НД указан производитель/кат. №.
Предусмотрена возможность использования
«или аналогичный»

3. в НД указан производитель/кат. №.
Не предусмотрена возможность использования
«или аналогичный»



Реактивы и материалы

Если в НД не указан производитель/кат. №

Что будет включено в расчёт

Наименование реактива/материала в редакции, которая приведена в НД **(без производителя и кат №)** в соответствии с редакцией фармакопеи.

Вопросы в кабинете Заявителя относительно производителя/кат №.

Ответить невозможно, поскольку в НД нет конкретизации, какой реактив требуется. В соответствии с данными по валидации и регистрационного досье должен быть пригоден любой.

Действия на приёме образцов.

Принимается то, что представлено. Производитель /кат № не оценивается.

Действия при экспертизе.

Оценка представленных реактивов материалов , их соответствия данным по валидации методики и влияние на воспроизводимость/адекватность методики.



Реактивы и материалы

**Если в НД указан производитель/кат. №.
Предусмотрена возможность
использования «или аналогичный»**

Что будет включено в расчёт

Наименование реактива/материала в точной редакции,
которая приведена в НД (производитель и кат №).





Реактивы и материалы

Важность корректности выбранного каталожного номера
Пример.

- фактор Па лиофилизированный бычий («HYPHEN BIOMED», кат. № E20060/E2006K или «Merck», кат. № 1.12374, или аналогичного качества);

Каталожный номер указан неверно: в наименовании «тромбин бычий».
Каталожный номер указан для тромбина человеческого.

	155 rue d'Eragny 95000 NEUVILLE-SUR-OISE (FRANCE) Tel: +33 (0)1 34 40 65 10 - Fax: +33 (0)1 34 48 72 36 Email : info@hyphen-biomed.com Web site: www.hyphen-biomed.com		155 rue d'Eragny 95000 NEUVILLE-SUR-OISE (FRANCE) Tel: +33 (0)1 34 40 65 10 - Fax: +33 (0)1 34 48 72 36 Email : info@hyphen-biomed.com Web site: www.hyphen-biomed.com				
Human Thrombin Thrombine humaine Vial of 10 NIH/flacon de 10 NIH Set of 6x10 NIH / Coffret de 6x10 NIH		Bovine Thrombin Thrombine bovine 21 NIH/ Vial / 21 NIH/flacon (BE102A) Set of 6 vials / Coffret de 6 flacons (BE102K)					
Ref. EZ0060 /EZ006K		Ref. BE102A/BE102K					
STORE AT 2-8°C	FOR RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES	POUR LA RECHERCHE UNIQUEMENT. NE PAS UTILISER DANS LES PROCÉDURES DE DIAGNOSTIC	CONSERVER A 2-8°C	STORE AT 2-8°C	FOR RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES.	POUR LA RECHERCHE UNIQUEMENT. NE PAS UTILISER DANS LES PROCÉDURES DE DIAGNOSTIC.	CONSERVER A 2-8°C

У HYPHEN Biomed есть оба тромбина, с разными каталожными номерами.
Тромбин человеческий и бычий заметно отличаются по активности
Фармакопейная методика использует человеческий тромбин.



Реактивы и материалы

Если в НД указан производитель/кат. №. Предусмотрена возможность использования «или аналогичный»

Вопросы в кабинете Заявителя относительно представления производителя/кат №, отличного от указанного в расчётах

Может быть предоставлен, если данный р/м является аналогичным указанному в НД.

Проектом НД допускается представление эквивалентных реактивов/материалов. Эквивалентность (аналогичность) представляемых стандартов и реактивов устанавливается производителем ЛП при валидации методики и должна подтверждаться данными регистрационного досье, которые будут оцениваться в ходе экспертизы качества образцов.

Действия на приёме образцов.

Проводится сверка наименования, производителя, кат.№ указанных в расчёте и фактически представляемого.

В случае, если Заявитель сдаёт не того производителя/кат №, что указан в расчёте, Учреждение принимает с пометкой Заявителя в Сопроводительном (направительном) письме «Аналогичен указанному в проекте НД в соответствии с данными по валидации».



Реактивы и материалы

**Если в НД указан производитель/кат. №.
Не предусмотрена возможность
использования «или аналогичный»**

Что будет включено в расчёт

Наименование реактива/материала в точной редакции,
которая приведена в НД (производитель и кат №).



Реактивы и материалы

**Если в НД указан производитель/кат. №.
Не предусмотрена возможность использования «или
аналогичный»**

Вопросы в кабинете Заявителя относительно представления
производителя/кат №, отличного от указанного в расчётах

В ответе на вопрос Заявителя м.б. сообщено, что планируемый к представлению объект не может быть представлен. Данный ответ возможен в случае, если у экспертов имеется аргументированная позиция и опыт в данном вопросе при проведении экспертиз.

Эквивалентность (аналогичность) представляемых стандартов и реактивов устанавливается производителем ЛП при валидации методики и должна подтверждаться данными регистрационного досье, которые будут оцениваться в ходе экспертизы качества образцов.

Действия на приёме образцов.

Проводится сверка наименования, производителя, кат.№ указанных в расчёте и фактически представляемого.

В случае, если Заявитель сдаёт не того производителя/кат №, что указан в расчёте, Учреждение принимает с пометкой Заявителя в Сопроводительном (направительном) письме «Аналогичен указанному в проекте НД в соответствии с данными по валидации».

М.б. отказано в приёме, если у экспертов имеется аргументированная позиция/опыт в данном вопросе при проведении экспертиз или НД содержит примечание «Замене не подлежит».



Реактивы и материалы

Рассчитываемое количество

Расчёт будет представлен:

- на минимальное количество при приготовлении растворов, в единицах измерения указанных в методике испытаний (г, мг, мл, мкл);
- с учётом количества на одно испытание, умноженное на количество испытаний в соответствии с требованиями системы менеджмента качества и с учётом срока годности приготавливаемого раствора и с учётом срока годности реактива после его вскрытого (например, реактивы в наборах);
- Реактивы представляются в форме не вскрытых упаковок - минимальная коммерчески доступная упаковка, обеспечивающая запрошенное в расчёте количество.
 - Например:...



Расчёт требуемого количество реактивов. Пример.

Расчёт в единицах измерения

Указано необходимое количество в единицах измерения.
Предоставляется минимальная **не вскрытая** фасовка, обеспечивающая требуемое количество.

- 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (качество для ВЭЖХ-МС, Fisher Scientific, кат. № LS121) 500 мл;
- 1% раствор метилцеллюлозы (ProteinSimple, кат. №101876 или аналогичный) 3мл;
- 0,5% раствор метилцеллюлозы (ProteinSimple, кат. №102505 или аналогичный) 10 мл;
- L-Гистидин (Bio Ultra, Sigma-Aldrich, кат. № 53319 или аналогичный) 25 г;
- L-Гистидина гидрохлорида моногидрат (Merck, кат. № 1.04354 или аналогичный) 35 г;



Расчёт требуемого количество реактивов. Пример. Расчёт в количестве упаковок

- 2-AB маркированный IgG гликан (Agilent, 2-AB Human IgG N-Linked Glycan Library, кат. № GKSB-005) 6 штуки;
- 2-аминобензамид (2-AB) (Merck Chemicals, кат. № A89804 или аналогичный) 1 уп;
- Набор Smart Digest kit, Thermo Scientific, кат. № 60109-10x 1 штука;
- Раствор калибратора молекулярной массы 10 кДа (Beckman Coulter, кат. № A26487 или аналогичный) 1 штука;
- Раствор пептидной N-гликаназы F (Agilent, Peptide N-Glycanase F, кат. № GKE-5006B) 3 уп;
- Йодацетамид (9,3 мг/флакон, Fisher Scientific, кат. № 90034 или аналогичный) 5фл;



Расчёт требуемого количество реактивов. Особенности

- В НД не указан срок годности приготавливаемого реактива (или срок годности мал (от нескольких часов до нескольких дней)).

Расчёт будет проведёт с учётом, что для каждого нового испытания будет приготовлен новый раствор (т.е. что раствор д.б. свежеприготовленный).

- Согласно методике предусмотрено взятие очень маленькой навески одновременно с очень малой фасовкой (например, 1 мг при фасовке 3 мг).

Заказаны будут всё равно 2 упаковки. Поскольку невозможно взять 3 отдельные навески по 1 мг при общей массе фасовки 3 мг.



Хроматографические колонки

3 варианта редакции НД

1. в НД не указан производитель/кат. №

2. в НД указан производитель/кат. №.
Предусмотрена возможность использования
«или аналогичная»

3. в НД указан производитель/кат. №.
Не предусмотрена возможность использования
«или аналогичная»



Хроматографические колонки

Подходы к запросу хроматографических колонок аналогичны запросу реактивов и материалов.

Расчёте проводится в точном соответствии с НД.

В случае, если Заявитель сдаёт колонку не того производителя/кат №, что указано в расчёте, Учреждение принимает с пометкой Заявителя в Сопроводительном (направительном) письме «Аналогична указанному в проекте НД в соответствии с данными по валидации».

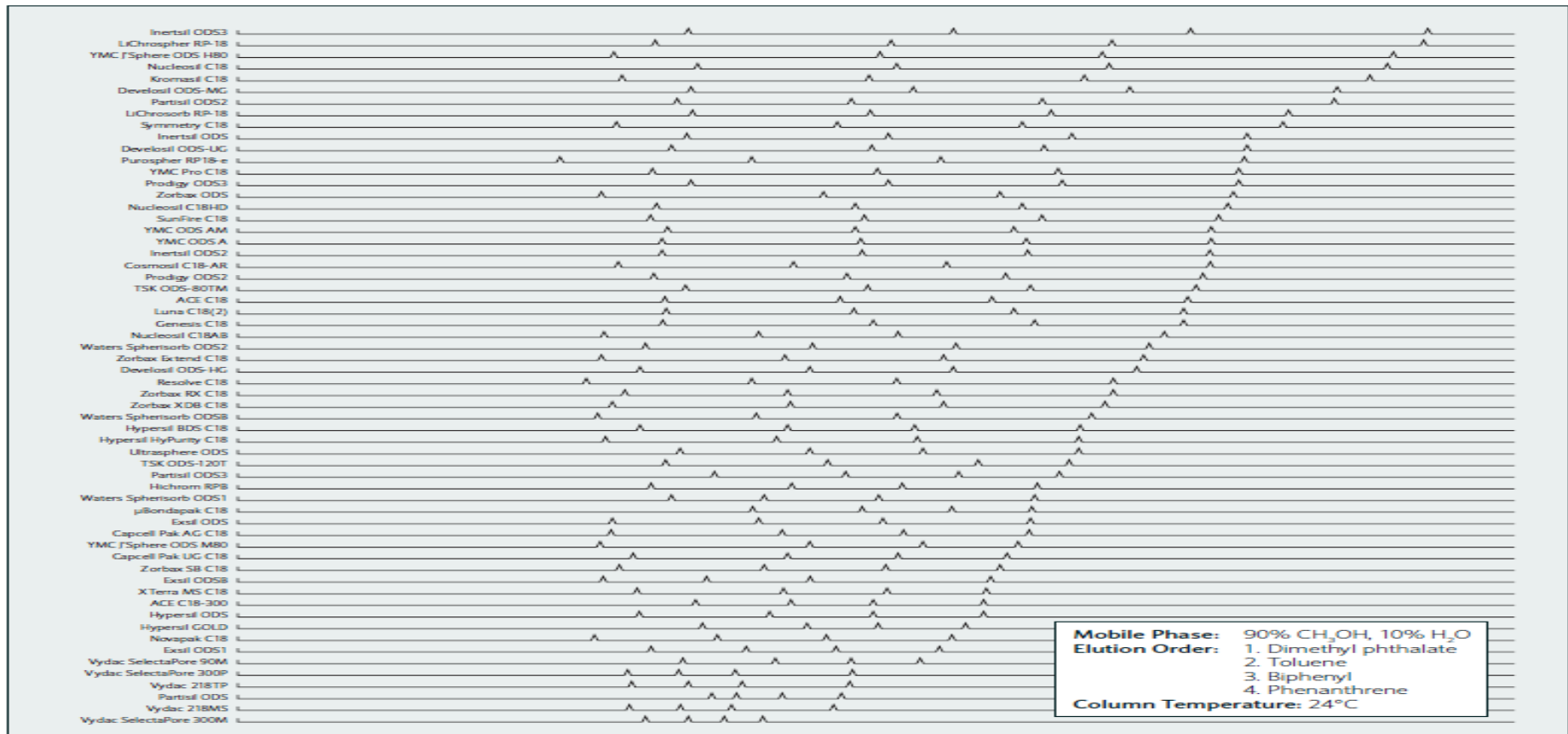
Эквивалентность (аналогичность) представляемой колонки устанавливается производителем ЛП при валидации методики и должна подтверждаться данными регистрационного досье, которые будут оцениваться в ходе экспертизы качества образцов



Хроматографические колонки. ОФ ВЭЖХ: возможность замены колонки.

Пока не проведено испытание на колонке в рамках установления робастности методики, оценить её аналогичность невозможно

C18 Phases Compared According to Relative Hydrophobicity



По материалам «Comparison guide to C18 reverse phase HPLC column», MAC-MOD analytical, Chadds Ford, PA, USA, 2008



Хроматографические колонки

Рекомендуется проверка работоспособности колонок, бывших в испытании, перед сдачей в ИЦ.

Представление для испытания новых колонок гарантирует их работоспособность в 99,0 % случаев.

При проведении экспертизы качества испытания проводятся на представленной хроматографической колонке



Хроматографические колонки

- После проведения экспертизы колонки будут возвращаться заявителю, по той же процедуре, что использовалась в рамках ФЗ-61.
- Перенаправление одной и той же колонки с одного задания на другое не позволит оценить работоспособность колонки перед её использованием на другом задании.



Стандартные образцы

Любой фармакопейный СО аттестован только для тех фармакопейных методик, где он предписан. Об этом напоминают паспорта качества СО:

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are for use in analytical or laboratory applications as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP Reference Standard for non-USP compendial uses.

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): 2223.

2.2 Analytical information related to intended use, when applicable

The "as is" content is : **99.6% C₂₄H₃₄N₄O₅S**

Note: Glimepiride CRS 2 is not suitable for use in the LC test for impurity A of monograph 01/2008:2223 corrected 7.5. For this purpose Glimepiride for impurity A identification CRS 1 has to be used.

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): 1531, 0559, 0435, 1381.

2.2 Analytical information related to intended use, when applicable

The "as is" content is : **98.9% of C₆H₁₄O₆ (for monograph 0559)**



Стандартные образцы Подлинность. Идентификации

Назначение СО	Требование Учреждения	Пример																																																											
<ul style="list-style-type: none"> • Подлинность • Идентификация примесей 	<p>Для нефармакопейных образцов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сертификат должен содержать данные подтверждения структуры вещества. • Должны быть представлены (сразу или по запросу) материалы аттестации первичного стандартного образца и материалы, обеспечивающие прослеживаемость до первичных образцов. 	<p>1. пример от TRC Canada</p> <table border="1" data-bbox="904 386 1895 708"> <thead> <tr> <th colspan="3">3. Analytical Information</th> </tr> <tr> <th>Tests:</th> <th>Specifications:</th> <th>Results:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Appearance</td> <td>Off-White Solid</td> <td>Off-White Solid</td> </tr> <tr> <td>NMR</td> <td>Conforms to Structure</td> <td>Conforms</td> </tr> <tr> <td>Elemental Analysis</td> <td>Conforms</td> <td>%C: 31.53, %H: 5.54, %N: 10.14</td> </tr> <tr> <td>MS</td> <td>Conforms to Structure</td> <td>Conforms</td> </tr> <tr> <td>Specific Rotation</td> <td>Report Result</td> <td>+29.0° (c = 1.0, Water)</td> </tr> <tr> <td>Water Content</td> <td>Report Result</td> <td>5.2% by Karl Fischer</td> </tr> <tr> <td>LC-MS</td> <td>Conforms to Structure</td> <td>Conforms</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Стандарт фирмы для сложного образца (смесь пептидов)</p> <table border="1" data-bbox="904 765 1895 965"> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>Растворимость</td> <td>-</td> <td>Очень мало растворим или практически нерастворим в воде, практически нерастворим в этаноле</td> <td>Соответствует</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Подлинность (качественная реакция)</td> <td>-</td> <td>Окрасивание раствора в фиолетовый цвет</td> <td>Соответствует</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Подлинность УФ-спектр</td> <td>им</td> <td>УФ-спектр раствора субстанции в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при (275 ± 5) нм</td> <td>275</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>pH</td> <td>-</td> <td>От 5,5 до 6,5 (5% раствор)</td> <td>6.37</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. Стандартный образец примеси. Нет подтверждения заявленной структуры. (дата начала и дата окончания)</p> <table border="1" data-bbox="904 1065 1818 1208"> <thead> <tr> <th>№ п/п</th> <th>Наименование показателей</th> <th>Требования</th> <th>Результаты испытаний</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Описание</td> <td>От белого до почти белого цвета кристаллический порошок</td> <td>Белого цвета кристаллический порошок</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Чистота</td> <td>От 98,0 % до 102,0 %</td> <td>99,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C</p>	3. Analytical Information			Tests:	Specifications:	Results:	Appearance	Off-White Solid	Off-White Solid	NMR	Conforms to Structure	Conforms	Elemental Analysis	Conforms	%C: 31.53, %H: 5.54, %N: 10.14	MS	Conforms to Structure	Conforms	Specific Rotation	Report Result	+29.0° (c = 1.0, Water)	Water Content	Report Result	5.2% by Karl Fischer	LC-MS	Conforms to Structure	Conforms	2	Растворимость	-	Очень мало растворим или практически нерастворим в воде, практически нерастворим в этаноле	Соответствует	3	Подлинность (качественная реакция)	-	Окрасивание раствора в фиолетовый цвет	Соответствует	4	Подлинность УФ-спектр	им	УФ-спектр раствора субстанции в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при (275 ± 5) нм	275	5	pH	-	От 5,5 до 6,5 (5% раствор)	6.37	№ п/п	Наименование показателей	Требования	Результаты испытаний	1	Описание	От белого до почти белого цвета кристаллический порошок	Белого цвета кристаллический порошок	2	Чистота	От 98,0 % до 102,0 %	99,3 %
3. Analytical Information																																																													
Tests:	Specifications:	Results:																																																											
Appearance	Off-White Solid	Off-White Solid																																																											
NMR	Conforms to Structure	Conforms																																																											
Elemental Analysis	Conforms	%C: 31.53, %H: 5.54, %N: 10.14																																																											
MS	Conforms to Structure	Conforms																																																											
Specific Rotation	Report Result	+29.0° (c = 1.0, Water)																																																											
Water Content	Report Result	5.2% by Karl Fischer																																																											
LC-MS	Conforms to Structure	Conforms																																																											
2	Растворимость	-	Очень мало растворим или практически нерастворим в воде, практически нерастворим в этаноле	Соответствует																																																									
3	Подлинность (качественная реакция)	-	Окрасивание раствора в фиолетовый цвет	Соответствует																																																									
4	Подлинность УФ-спектр	им	УФ-спектр раствора субстанции в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при (275 ± 5) нм	275																																																									
5	pH	-	От 5,5 до 6,5 (5% раствор)	6.37																																																									
№ п/п	Наименование показателей	Требования	Результаты испытаний																																																										
1	Описание	От белого до почти белого цвета кристаллический порошок	Белого цвета кристаллический порошок																																																										
2	Чистота	От 98,0 % до 102,0 %	99,3 %																																																										



Стандартные образцы Пригодность для использования

Назначение СО

Требование
Учреждения

Пример

•

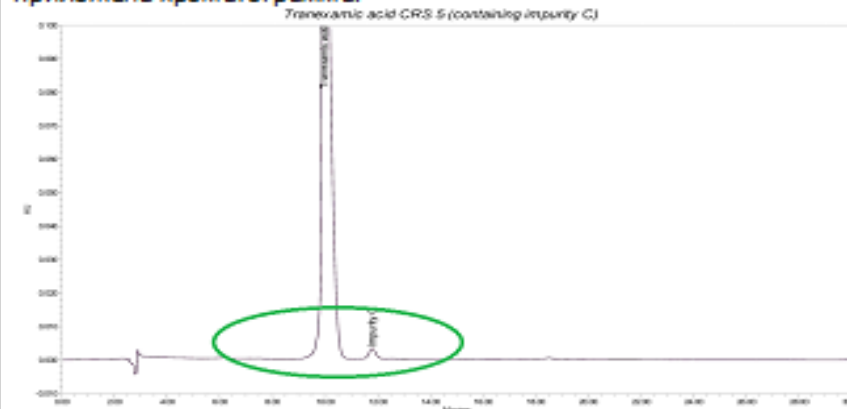
4. Для данного образца потребуются материалы аттестации и прослеживаемости.

3	Подлинность:		
ИК-спектроскопия	ИК-спектр испытуемого образца по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру на прилагаемом рисунке	ИК-спектр испытуемого образца по положению полос поглощения соответствует ИК-спектру на прилагаемом рисунке	ИК-спектр испытуемого образца по положению полос поглощения соответствует ИК-спектру на прилагаемом рисунке
ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на прилагаемом рисунке	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика на прилагаемом рисунке	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика на прилагаемом рисунке
Масс-спектрометрия	Молекулярная масса определяемого по масс спектру молекулярного иона должна соответствовать массе молекулярного иона, полученной на основе эмпирической формулы молекулы	Молекулярная масса определяемого по масс спектру молекулярного иона соответствует массе молекулярного иона, полученной на основе эмпирической формулы молекулы	Молекулярная масса определяемого по масс спектру молекулярного иона соответствует массе молекулярного иона, полученной на основе эмпирической формулы молекулы
¹ H ЯМР-спектроскопия	¹ H ЯМР-спектр испытуемого образца должен иметь полное совпадение по положению и относительной интенсивности сигналов протонов с прилагаемым спектром	¹ H ЯМР-спектр испытуемого образца имеет полное совпадение по положению и относительной интенсивности сигналов протонов с прилагаемым спектром	¹ H ЯМР-спектр испытуемого образца имеет полное совпадение по положению и относительной интенсивности сигналов протонов с прилагаемым спектром

• Проверка
разделительной
способности
системы

Если помимо
основного
компонента в состав
СО входят минорные,
например, примеси,
по которым
оценивают
разрешение, то
должны быть
материалы,
подтверждающие
наличие этих
компонентов в
необходимом для
оценки количестве.

1. СО транексамовой кислоты EP CRS содержит примесь, по которой оценивают разрешение. К СО приложена хроматограмма.





Стандартные образцы Пригодность для использования

Назначение СО

Требование
Учреждения

Пример

- Количественные методики

- Должно быть указано содержание целевого вещества в материале стандартного образца.

2. Адем етионин от TRC. В проверке пригодности используют разрешение между R и S изомерами, но в CoA нет никаких указаний о стереохимическом составе СО.

3. Analytical Information

Tests:

Appearance
NMR
Elemental Analysis
MS
Specific Rotation
Water Content
LC-MS

Specifications:

Off-White Solid
Conforms to Structure
Conforms
Conforms to Structure
Report Result
Report Result
Conforms to Structure

Results:

Off-White Solid
Conforms
%C: 31.53, %H: 5.54, %N: 10.14
Conforms
+29.0° (c = 1.0, Water)
5.2% by Karl Fischer
Conforms

1. USP RS

Do not dry. For quantitative applications, use a value of 0.996 mg of glimepiride (sum of cis- and trans-isomers) per mg of material on the as is basis.
Keep container tightly closed. Protect from light.

2. EP CRS

2.2 Analytical information related to intended use, when applicable

The "as is" content is : **99.6% C₂₄H₃₄N₄O₅S**



Стандартные образцы

Назначение СО

Требование
Учреждения

Пример

3. Стандартные образцы основного вещества квалификации стандарт фирмы

2. Аналитическая информация:

Описание: порошок белого цвета

Метод определения подлинности: ИК-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия

Растворимость: легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне

Родственные примеси: 0,06 % (ВЭЖХ)

Вода: 0,04 % (ГФ XIV, кулонометрический метод)

Остаточные органические растворители: не обнаружено (ГХ)

Сульфатная зола: 0,02 % (ГФ XIV)

Чистота: $100\% - (\text{родственные примеси} + \text{вода} + \text{остаточные органические растворители} + \text{сульфатная зола}) = 100\% - (0,06\% + 0,04\% + 0\% + 0,02\%) = 99,9\%$

Условия хранения: при температуре 2 - 8 °С

8.	<ul style="list-style-type: none"> Total impurities 	Below LOQ	Not more than 1.0%
	Assay by HPLC		
	<ul style="list-style-type: none"> On dried basis 	99.3%	Not less than 98.0% and not more than 102.0% w/w
	<ul style="list-style-type: none"> On as is basis 	99.1%	--

4. Субстанция-раствор, и используемая в качестве РСО. Приложены результаты входного контроля и CoA производителя. Для необходимой величины в итоге разные значения.

Water Soluble Peptides (Quantitative Assay) Min. 35.0 %

80.3 %

14 Количественное определение % Не менее 35,0% водорастворимых пептидов (в пересчете на сухое вещество) 86.5



Стандартные образцы

Назначение СО	Требование Учреждения	Пример															
		<p>5. СО на основе субстанций, аттестованные по НД для субстанции.</p> <table border="1" data-bbox="681 511 1715 861"> <tbody> <tr> <td>Любая другая примесь</td> <td>0,07%</td> <td>не более 0,10%</td> </tr> <tr> <td>Сумма примесей</td> <td>0,19%</td> <td>не более 0,5%</td> </tr> <tr style="border: 2px solid red;"> <td>11. Количественное содержание, (в пересчете на сухое вещество) (ВЭЖХ)</td> <td>99,9%</td> <td>Не менее 98.5% и не более 101.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">12. Остаточные органические растворители (ГЖХ)</td> </tr> <tr> <td>Метанол</td> <td>188 ppm</td> <td>Не более 3000 ppm</td> </tr> </tbody> </table>	Любая другая примесь	0,07%	не более 0,10%	Сумма примесей	0,19%	не более 0,5%	11. Количественное содержание, (в пересчете на сухое вещество) (ВЭЖХ)	99,9%	Не менее 98.5% и не более 101.0%	12. Остаточные органические растворители (ГЖХ)			Метанол	188 ppm	Не более 3000 ppm
Любая другая примесь	0,07%	не более 0,10%															
Сумма примесей	0,19%	не более 0,5%															
11. Количественное содержание, (в пересчете на сухое вещество) (ВЭЖХ)	99,9%	Не менее 98.5% и не более 101.0%															
12. Остаточные органические растворители (ГЖХ)																	
Метанол	188 ppm	Не более 3000 ppm															
	<ul style="list-style-type: none"> Если требуются дополнительные действия при работе с СО, то о них следует указать и в CoA и в проекте НД 	<p>1. Определение воды в СО цитиколина USP RS одновременно с приготовлением растворов.</p> <p>CITICOLINE SODIUM 350 mg</p> <p>Do not dry. For quantitative applications, determine the water content titrimetrically at time of use and use a value of 0.999 mg of citicoline sodium per mg of material on the anhydrous basis. Keep container tightly closed. Protect from light. This material is hygroscopic. Handle it below 30% relative humidity. Discard the unused portion after opening.</p> <p>2. Высушивание СО хондроитина USP RS перед взятием навески</p> <p>Dry portion at 105° for 4 hours before using. For quantitative applications, use a value of 0.965 mg of chondroitin sulfate sodium, shark per mg of dried material. Keep container tightly closed. Material is hygroscopic. Store in a desiccator after opening.</p>															



Стандартные образцы

Рассчитываемое количество

СО полученный методами рекомбинантных ДНК.

Хранится и поставляется в замороженном виде. Если не указано допустимое количество циклов разморозки и повторной разморозки и не указан срок годности размороженного СО/срок годности мал, то расчёт будет вестись таким образом, что для каждой новой навески необходима разморозка новой аликвоты.

Т.о. предоставляемое количество стандартного образца, например 50 мл но одной аликвотой, вместо запрошенных 50 аликвот по 1 мл, не может быть принято.

Для того, что бы принять сдаваемый объём в виде 1 аликвоты необходимо иметь соответствующие указания в НД (т.е. указание количества циклов разморозки – повторной заморозки, время и условия хранения размороженных аликвот.



Стандартные образцы

- Сертификат на СО или опыт проведения экспертизы указывают на то, что СО д.б. использован сразу после вскрытия и не подлежит хранению в открытом виде (например, если быстро поглощает влагу и при этом согласно сертификату и/или НД не предусмотрено определение воды или высушивание перед новым использованием).
- В таких случаях так же в расчёте будет указано: масса отдельной упаковки (из расчёта на одну навеску в соответствии с НД или минимально возможной навеской в соответствии с требуемой точностью и количество отдельных фасовок, необходимое для проведения испытания в соответствии с системой СМК



Аттестация РСО

← Outlook    <https://www.vniim.ru/testing-of-standard.html>

[ВНИИМ](#) [О ВНИИМ](#) [Контакты](#) [Эталоны](#) [Деятельность](#) [Услуги и продукция](#) [Диссертационный совет](#) [Обратная связь](#)

Испытания стандартных образцов в целях утверждения типа

[Каталог стандартных образцов ВНИИМ](#)

ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» аккредитовано в области обеспечения единства измерений на выполнение испытаний стандартных образцов в целях утверждения типа.

Уникальный номер записи об аккредитации в реестре аккредитованных лиц № RA.RU.310494 ([карточка АЛ на сайте Росаккредитации](#))

[Область аккредитации по испытаниям стандартных образцов в целях утверждения типа](#)

[Дополнение № 1 к области аккредитации по испытаниям стандартных образцов в целях утверждения типа](#)

Испытания стандартных образцов в целях утверждения типа выполняются на основании заявки заинтересованного лица.



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения