



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Требования к стандартным образцам, реагентам и материалам, представляемым для проведения экспертизы качества в рамках процедуры ЕАЭС

Ваганова Ольга Александровна, начальник лаборатории
биотехнологических препаратов Испытательного центра
экспертизы качества лекарственных средств

17.11.2022

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

- Постановления 440, 593 и Решение 78, 441 ФЗ
- Online экспертиза
- Представление образцов/материалов по гарантийным письмам
- Ответы на вопросы Заявителя в Кабинете Заявителя
- Специфические вопросы при приёме реактивов/материалов/колонок



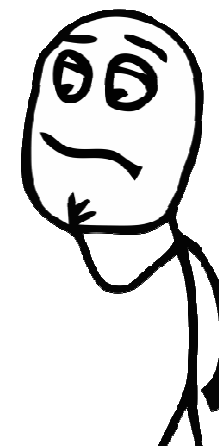
научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

ДИСТАНЦИОННАЯ ЭКСПЕРТИЗА



RegLek

Опыт online экспертизы





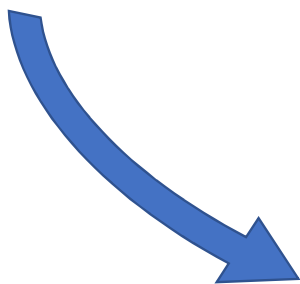
Направление письма в Кабинет Заявителя

Вопрос о возможности дистанционной экспертизы качества образцов.
Обоснование Заявителя.



Рассматривается комиссией экспертов, принимается решение

О принятом решении информируется контактное лицо Заявителя, которое обязательно должно быть указано при направлении в Кабинет Заявителя вопроса о возможности дистанционной экспертизы



Направление официального письма на бланке Заявителя на имя генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» о возможности дистанционной экспертизы



**Постановление Правительства Российской Федерации
от 23 марта 2022 г. N 440**

«Допускается проведение экспертизы качества лекарственных препаратов с использованием средств дистанционного взаимодействия, порядок и формы которого определяются экспертным учреждением по согласованию с заявителем.»

**Постановление правительства Российской Федерации
от 5 апреля 2022 года N 593**

«...допускается проведение экспертизы качества лекарственных средств с использованием средств дистанционного взаимодействия, в том числе посредством аудио- или видеосвязи, порядок и формы которого определяются экспертным учреждением по согласованию с указанными заявителями.»

**Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии
от 3 ноября 2016 года N 78**

«по согласованию с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства экспертиза качества проводится на основании документации производителя (протоколов анализа производителя), в том числе с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь»

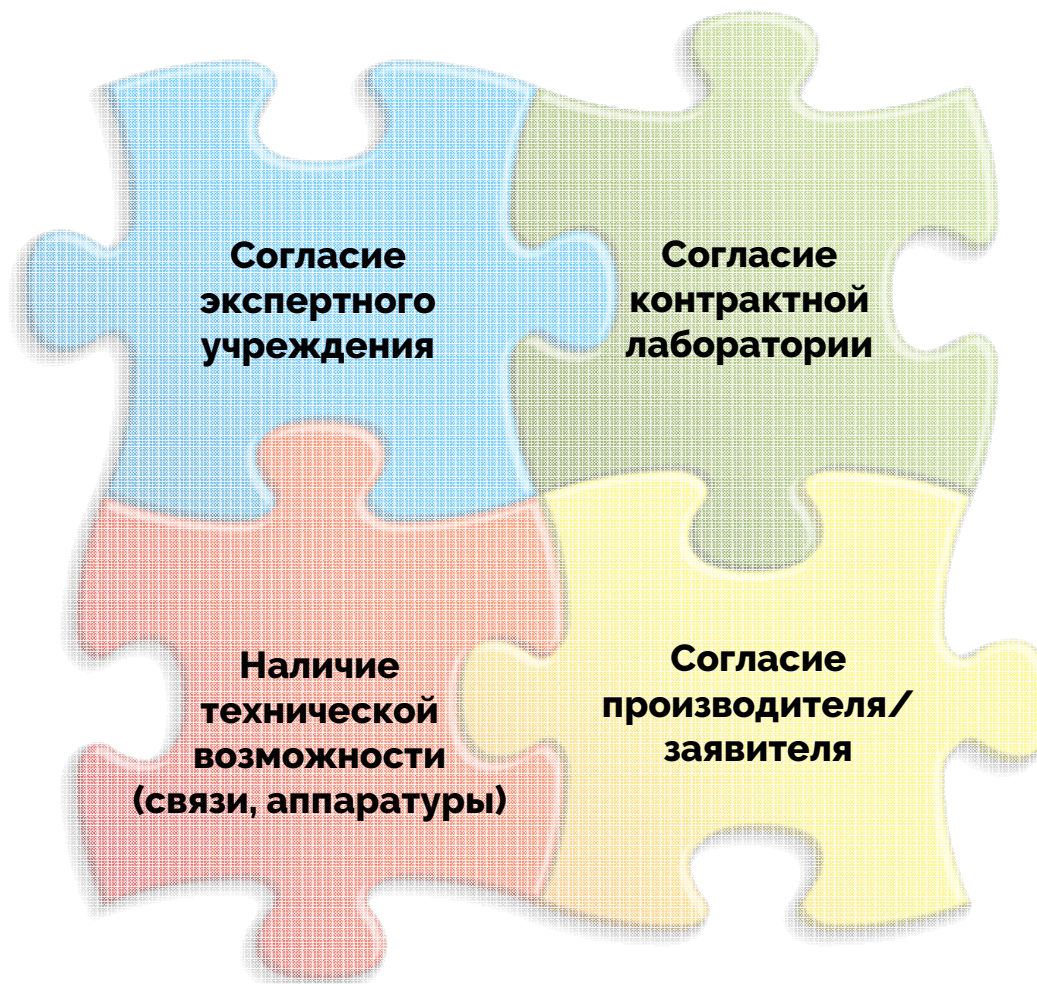
По согласованию с экспертным учреждением возможно проведение Online-экспертизы
(т. е. экспертиза качества с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь).

Предложение о проведении экспертизы в online может последовать как от заявителя, так и от экспертного учреждения





УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ONLINE-ЭКСПЕРТИЗЫ





Проведение online-экспертизы в соответствии с политикой безопасности экспертного учреждения возможно только на официальной платформе учреждения TrueConf.

Необходимо заранее согласовать возможности использования платформы TrueConf с юридическим отделом, отделом информационных технологий и другими заинтересованными отделами компании заявителя. Особенно, если вы - представители международной компании с главным офисом, расположенным за рубежом.



При наличии иных организаций, вовлеченных в процесс проведения online-экспертизы, например, контрактных лабораторий, с ними также необходимо согласовать использование платформы TrueConf.

При проведении видео-конференции экспертная организация будет назначать встречу, выступая в качестве организатора, и вышлет заявителю ссылку для присоединения. Запись трансляции будет вести экспертная организация.

ТРЕБОВАНИЯ К ВИДЕОСЪЕМКЕ:

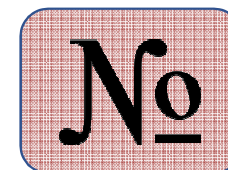
Минимальное качество 1920×1080 60Hz (Full HD формат с частотой кадров 60FPS)

ПРИ ЭТОМ ЗАЯВИТЕЛЬ ДОЛЖЕН ОБЕСПЕЧИТЬ:

- Представление оператора (ФИО, должность), выполняющего конкретное испытание;
- Указание даты и времени;
- Указание сведений о месте проведения испытания и точного наименования площадки на русском языке;
- Указание сведений о наименовании образца, первичной и вторичной упаковках, номере серии, количестве образца, отобранного для испытаний;
- Указание сведений о наименовании показателя, метода;
- Чёткую идентификацию всех используемых образцов, реактивов, материалов и приборов, а также необходимых сведений о них;
- Чёткое фиксирование всех необходимых показаний/значений приборов, в том числе контролирующих условия окружающей среды в помещении, где проводятся испытания;
- Чёткое фиксирование всех этапов пробоподготовки и работы на оборудовании;
- Чёткое фиксирование полученных первичных данных и их анализа.

Заявитель также должен предоставить согласие на проведение съёмки для дистанционной экспертизы. Согласие оформляется на бланке заявителя на имя генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, заверенном подписью и печатью руководителя фирмы/предприятия-заявителя.

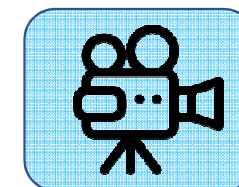
Испытания в рамках online экспертизы проводятся строго на той же серии препарата, которая представлена/будет представлена на испытание в экспертное учреждение.



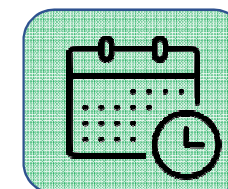
Во время проведения анализа в режиме реального времени необходимо комментировать действия и ответы аналитика и осуществлять их синхронный перевод на русский язык.



Дистанционная экспертиза проводится только в режиме online.



В случаях, когда длительность испытаний по показателю превышает более одного рабочего дня, подключение экспертов к видеотрансляции происходит в соответствии с заранее утверждённым с экспертным учреждением графиком.



ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ONLINE ЭКСПЕРТИЗЫ ЗАЯВИТЕЛЬ ДОЛЖЕН ПРЕДОСТАВИТЬ ЭКСПЕРТНОМУ УЧРЕЖДЕНИЮ:

- Копии оригиналов заполняемых форм, лабораторных записей, всех прочих материалов с первичными данными и расчётами (распечатки/скриншоты/фото с экранов приборов, отчёты с приборов, чеки, хроматограммы, спектры, фото пластинок тонкослойной хроматографии и т. д.) и их перевода на русский язык;
- Копии сертификатов качества/паспортов на сырье, реактивы, наборы специфических реагентов, материалы, стандартные образцы (название, производитель, кат №, № серии, срок годности), используемые в испытаниях;
- Копии документов, содержащих сведения о квалификации/аттестации используемого в испытаниях оборудования (тип/марка, производитель, заводской №, протоколы/аттестаты/др. о квалификации/аттестации с указанием срока поверки);
- Копии сопроводительной документации (паспорт, свидетельство, сертификат и т.д.) на внутренние стандарты компании, используемые в испытаниях.



Заявитель должен представить объём необходимых сведений в течение 2-х суток после испытаний.

Из-за возникающих вопросов и обсуждений online-экспертиза может длиться намного дольше рутинного анализа, а также требовать при этом работы большего чем обычно количества сотрудников. Особенно это важно учесть для исследований, в которых необходимо соблюдение временных интервалов!

Следует рассчитывать количество предоставляемых образцов и материалов минимум на три повторения испытания



Предоставление необходимых реактивов и материалов решается посредством гарантийных писем и поэтапного представления стандартных образцов и материалов по таким гарантийным письмам

При согласовании представления реактивов/материалов по гарантийным письмам рекомендуется оптимизировать процесс путём их группировки по показателям, для которых требуются представляемые объекты.

Недостающие реактивы и стандарты группируются по показателю «Подлинность. Пептидное картирование» или «Гликановый профиль» и т.д. При отсутствии какого-либо критического реактива испытание невозможно провести. Группировка по показателю позволяет экспертам быстрее согласовывать даты допоставки объектов.



Гарантийные письма предоставляются заявителем экспертному учреждению одновременно со сдачей имеющихся образцов и материалов

Дата, к которой заявитель обязуется предоставить по гарантийному письму указанные в нём материалы и образцы, определяется экспертами учреждения для каждого такого письма



Отсутствие на дату представления образцов единичных объектов - не основание для online-экспертизы.

Например:

то, что хроматографическая колонка и реактив N не могут быть представлены при общей сдаче образцов,

не является основанием для проведения online экспертизы по показателям, где эти объекты не используются

Процедура ЕАЭС Национальная процедура

Для реактивов / расходных материалов / СО предприятия
При наличии даты **РЕТЕСТА**, которая должна наступить
ранее установленного срока экспертизы

при условии согласования
в Кабинете Заявителя

ДОПУСКАЕТСЯ

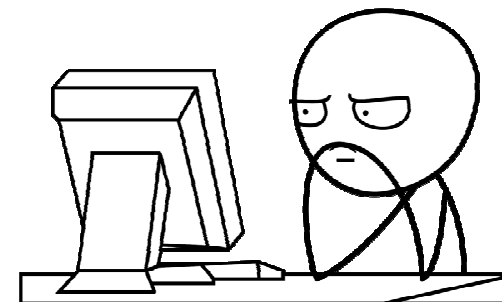
Возможность рассмотрения вопроса

о представлении для таких объектов гарантий о своевременном направлении в Учреждение необходимых данных о ретесте и принятии Заявителем на себя рисков в том случае, если данные о ретесте не будут предоставлены.

Национальная процедура

ЕСЛИ ОБРАЗЦЫ **НЕ** МОГУТ БЫТЬ
ПРЕДСТАВЛЕНЫ В СРОК

Учреждением готовится запрос на образцы в соответствии с имеющимся расчетом. В запрос включается полный перечень объектов, предусмотренных расчетом по данному делу.



ДЕЛО УХОДИТ В ПРИОСТАНОВКУ (90 РАБОЧИХ ДНЕЙ).

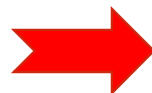
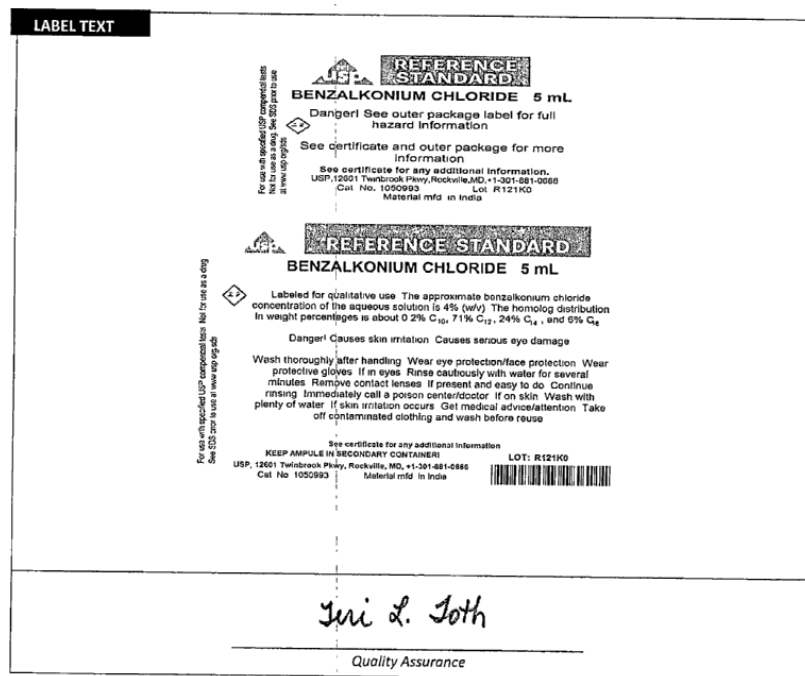
ЗА ЭТО ВРЕМЯ НЕОБХОДИМО ПРЕДСТАВИТЬ ТРЕБУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ, РЕАКТИВЫ, МАТЕРИАЛЫ и пр.

В ответ представляется полный перечень, предусмотренный расчетом и включенный в Запрос Учреждения на образцы



СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ. БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД

СО предоставлен для целей количественного определения :



СО USP RS
предназначен для идентификации
пиков при определении содержания
гомологичных соединений.
По количественному содержанию
бензалкония хлорида НЕ
охарактеризован

Доступны вещества, аттестованные по количественному содержанию

Analyte	Certified Gravimetric Concentration \pm associated uncertainty U , $U=k \cdot u$ ($k=$) (as is basis)
Benzalkonium Cl	10.03 % (w/v) Ucrm = \pm 0.1 %, $k = 2$ (as is basis) (This is an Aqueous Solution of Benzalkonium Chloride)

**СО аттестован в единицах активности
Имеется два СО, аттестованных разными методами**

**СО №1
Единицы активности «Е»**



**СО №2
Единицы активности «Е»**

Результат
60 ЕД при использовании стандарта №1

Результат
700 ЕД при использовании стандарта №2

**РАЗНИЦА В РЕЗУЛЬТАТАХ ОБУСЛОВЛЕНА РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ
АТТЕСТАЦИИ СО, ЧТО ПРИВОДИТ К РАЗНЫМ ЕДИНИЦАМ АКТИВНОСТИ**

**Контроль качества ЛП должен проводиться с использованием СО, аттестованного
в тех единицах активности, которые были использованы при производстве ЛП**

НЕПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЗАЯВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ СО

**Предоставлена аликвота СО «in-house».
Целевое вещество отсутствовало**





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

НЕПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЗАЯВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ СО



РегЛек

Согласно сопроводительным документам в качестве стандартного образца «примеси А» предоставлен СО с наименованием:

3-ddd-5-nnn

квалификации
Toronto Research Chemicals,

CAS-номер 322223



Согласно проекту НД и материалам досье «примесь А» (стандарт предприятия) это:

3-bbb-8-aaa-[1,2,4]y

Квалификация
Стандарт предприятия

CAS номер 777777.





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

НЕПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЗАЯВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ СО



Предоставлена вновь произведенная серия СО квалификации USP.
Серия **НЕ аттестована по количественному содержанию**
Предназначена только для качественного анализа

For use with specified USP compendial tests.
Not for use as a drug. See USP prior to use
at www.usp.org/usp.

USP REFERENCE STANDARD
POLYETHYLENE GLYCOL 4000 1 g

Material is hygroscopic. Keep container tightly closed.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1546569 Material mfd. in United States

LOT: R09400

Assigned Value

Please refer to the USP Reference Standard label and/or USP Certificate for the assigned value of the specific lot. If an assigned value is not included on the label or Certificate, the lot was developed for qualitative USP compendial use and an assigned value will not be provided.

При сдаче образцов **приложена копия сертификата предыдущей серии СО**
(была аттестована количественно до 2019 года)

For use with specified USP compendial tests.
Not for use as a drug. See USP prior to use
at www.usp.org/usp.



Lot: R09520

USP REFERENCE STANDARD
POLYETHYLENE GLYCOL 4000 1 g

Warning! Causes eye irritation.

Do not dry. Keep container tightly closed. See certificate for additional information.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1546569 Material mfd. in United States

Wash thoroughly after handling. If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. If eye irritation persists: Get medical advice/attention.

Jeri L. Joth
Quality Assurance

Calculation Value

If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the Reference Standard has a quantitative USP compendial application, a value of **100.0% is used**. The purity value is not applicable for qualitative uses. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Представлен стандартный образец предприятия

Цель использования согласно проекту НД:

- Подтверждение **подлинности**
- Оценка **количественного содержания**

ПАСПОРТ аттестованной субстанции

5. Назначение аттестованной субстанции: для химических исследований в лабораториях	
6. Метрологические характеристики:	
Аттестованные характеристики	Аттестованные значения
Подлинность	-
Количественное содержание фенибута в аттестованной субстанции, %	100,33
Потеря в массе при высушивании, %	0
Коэффициент пересчета аттестованной субстанции относительно фармакопейного стандартного образца	-
7. Срок годности: 5 лет	
8. Годен до: X 2024	
9. Дата выпуска: X 2019	

**СО не пригоден для
заявленных целей**

Нет в наличии стандарта...
USP RS ... EP RS...ФСУ.
Возможна ли замена на:
- фармацевтическую субстанцию;
- Стандарт предприятия

**Вопрос в Кабинете
Заявителя:**

Возможна замена на стандарт предприятия.
Образец должен сопровождаться данными, которые
подтверждают возможность его использования для
заявленных целей. При подтверждении подлинности
должны быть использованы фармакопейные СО или
установлена структура соединения. Содержание
определено методом баланса масс.

Ответ:



Нет в наличии стандартов
квалификации USP RS ... EP RS
Возможно ли представить СО
производства Sigma-Aldrich
или TLC или LGC или trc

**Вопрос в Кабинете
Заявителя:**

Решение о замене СО фармакопейного
качества на другой коммерчески доступный
СО (не СО предприятия) принимается на
основании предоставленных документов
(сертификатов анализа или паспортов).
Должна быть подтверждена возможность
использования для заявленных целей.

Ответ:





Нет в наличии расходных материалов

- Крышки для флаконов для электрофореза (Sciex, кат. A62250)
- ПЦР – флаконы вместимостью 200 мкл (Sciex, кат. № 1447,
- Флаконы для электрофореза (Sciex, кат. № A62251)

Может ли быть использована любая альтернативная лабораторная посуда?

**Вопрос в Кабинете
Заявителя:**



Universal Vials - 100 Pack

One-time use vials compatible with holding buffer or sample and also used in tandem with MicroVials. The Universal Vials are precision manufactured from polymethylpentene and have been tested for chemical compatibility with commonly used CE reagents. Universal vials are manufactured for use only with the PA 800 Enhanced, the PA 800 Plus, the CESI 8000 Plus, or the P/ACE MDQ Plus instruments.

Part Number: A62251



PCR Microvials - 100 Pack

Microvials can be used as vial inserts for small volume sample introduction into the Plus (PA800, P/ACE MDQ and CESI 8000) series, Proteomelab PA 800 and P/ACE MDQ systems. Microvials fit into Universal Vials for Plus series only and sample holder vials (P/N A79661) for legacy Proteomelab PA800 and P/ACE MDQ.

Part Number: 144709



Universal Vial Caps - 100 Pack

One-time use caps that were specifically and only designed for use with the PA 800 Plus, the PA 800 Enhanced, the CESI 8000 Plus, or the P/ACE MDQ Plus instruments.

Part Number: A62250

Ответ:



РЕАКТИВЫ И МАТЕРИАЛЫ. ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАМЕНЫ

Нет в наличии реактивов/расходных материалов требуемой квалификации ... заявленного каталожного номера. Возможно ли представление требуемых объектов других производителей, каталожных номеров ...

**Вопрос в Кабинете
Заявителя:**

Возможность использования предлагаемых на замену объектов должна быть подтверждена производителем ЛС, в методике испытания которого данные объекты предполагается использовать.

Ответ:

При экспертизе будут проведены:

- Испытание образцов ЛС с представленными на испытания реактивами, материалами;
- Оценка их соответствия данным по валидации методики.





ОТСЫПКИ РЕАКТИВОВ/НАБОРОВ/СТАНДАРТОВ И ПР. МАТЕРИАЛОВ ПРИНИМАЮТСЯ
НО УЧРЕЖДЕНИЕ ТАКОЙ ФОРМАТ **НЕ РЕКОМЕНДУЕТ**

Производитель гарантирует качество,
заявленное в сертификате, и срок
годности **только в заводской упаковке**

Запрашиваются специфические
реактивы. Вероятнее всего, их
качество **крайне критично** для
воспроизведения методики

Расчёт образцов **не предусматривает «запас»**
на невозпроизводимость методики и/или
оценку корректности предусмотренных НД
реактивов и материалов

Большинство Заданий, где требуются
специфические реактивы - это
Задания по очень **дорогостоящим** ЛП



Нет в наличии реактивов/расходных материалов требуемой квалификации ... заявленного каталожного номера. Возможно ли представление требуемых объектов других производителей, каталожных номеров ...

**Вопрос в Кабинете
Заявителя:**

Возможность использования предлагаемых на замену объектов должна быть подтверждена производителем ЛС, в методике испытания которого данные объекты предполагается использовать.

Ответ:

При экспертизе будут проведены:

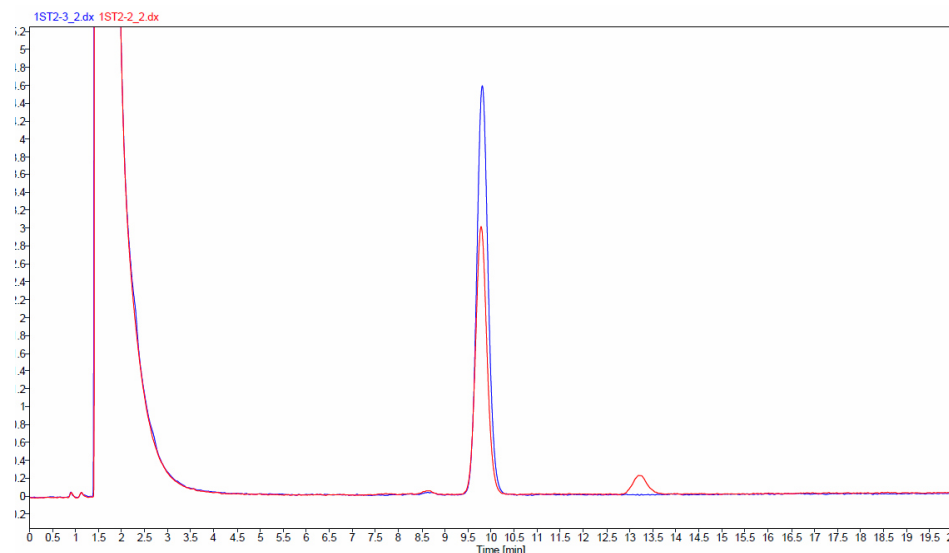
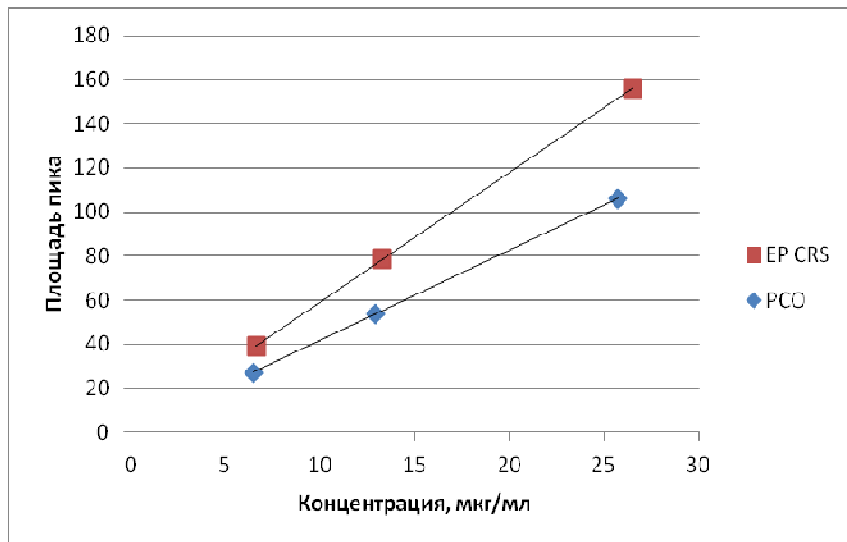
- Испытание образцов ЛС с представленными на испытания реактивами, материалами;
- Оценка их соответствия данным по валидации методики.

СТАНДАРТ ТОКОФЕРОЛА:

ПРЕДОСТАВЛЕНА ОТСЫПКА РЕАКТИВА ТОКОФЕРОЛА SIGMA-ALDRICH ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА.

В процессе анализа произвели сравнение результатов с фармакопейным образцом:

	Срок годности	Содержание по CoA	Определено по EP CRS
PCO от заявителя	03.2023	96 %	67 %
EP CRS	Valid	98,5	

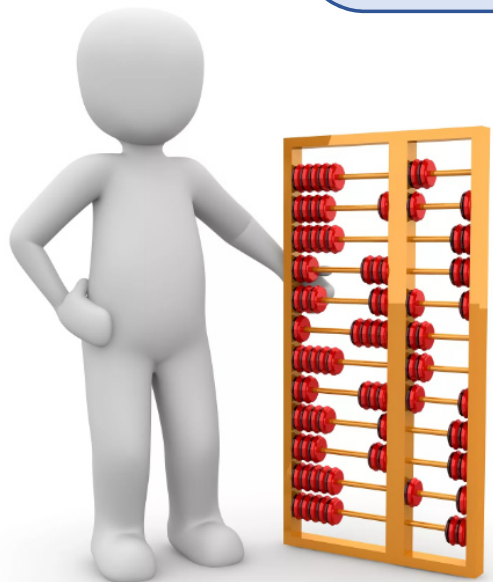


СТАНДАРТ ЦИТИКОЛИНА:

У вещества сильно выражено свойство гигроскопичности. При отсыпке образцов цитиколина и подобных ему без соблюдения специальных мер (весы, размещенные в сухом боксе; герметичная упаковка) происходит их обводнение, и после хранения в увлажненном состоянии химический состав образцов может изменяться.

К моменту проведения лабораторных испытаний во флаконах вместо индивидуальных веществ была обнаружена смесь продуктов гидролиза. Дальнейший ход экспертизы будет непредсказуем

Если сертификат анализа или опыт проведения экспертизы указывают на то, что СО должен быть 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)...



...то в расчёте будут указаны: 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

СО, ПОЛУЧЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ РЕКОМБИНАНТНЫХ ДНК:

Хранятся и поставляются в замороженном виде.

Если не указано допустимое количество циклов разморозки и повторной заморозки, а также не указан срок годности размороженного СО, либо указанный срок годности мал, то расчёт будет вестись таким образом, что **для каждой новой навески необходима разморозка новой аликвоты.**



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

Для того, чтобы 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).



В НД НЕ УКАЗАН СРОК ГОДНОСТИ ПРИГОТОВЛЯЕМОГО РЕАКТИВА (ИЛИ СРОК ГОДНОСТИ МАЛ (ОТ НЕСКОЛЬКИХ ЧАСОВ ДО НЕСКОЛЬКИХ ДНЕЙ)):

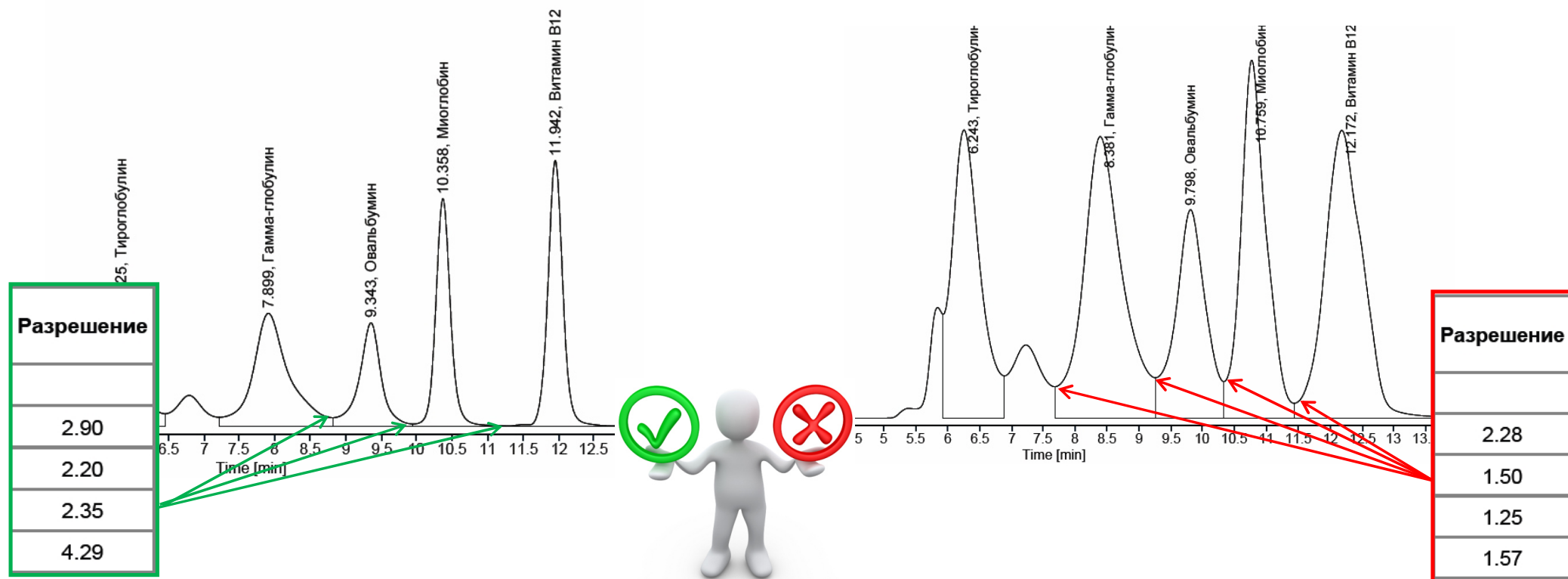
Расчёт проводят с учётом, что для каждого нового испытания будет приготовлен новый раствор (т.е. что раствор должен быть свежеприготовленный).

ЕСЛИ СОГЛАСНО МЕТОДИКЕ ПРЕДУСМОТРЕНО ВЗЯТИЕ ОЧЕНЬ МАЛЕНЬКОЙ НАВЕСКИ ОДНОВРЕМЕННО С ОЧЕНЬ МАЛОЙ ФАСОВКОЙ (НАПРИМЕР, 1 МГ ПРИ ФАСОВКЕ 3 МГ):

заказаны будут 2 упаковки, поскольку невозможно взять 3 отдельные навески по 1 мг при общей массе фасовки 3 мг

Колонка, соответствующая требованиям
к разделительной способности.
Результат **положительный**

Колонка, **НЕ** соответствующая
требованиям к разделительной способности.
Результат **отрицательный**

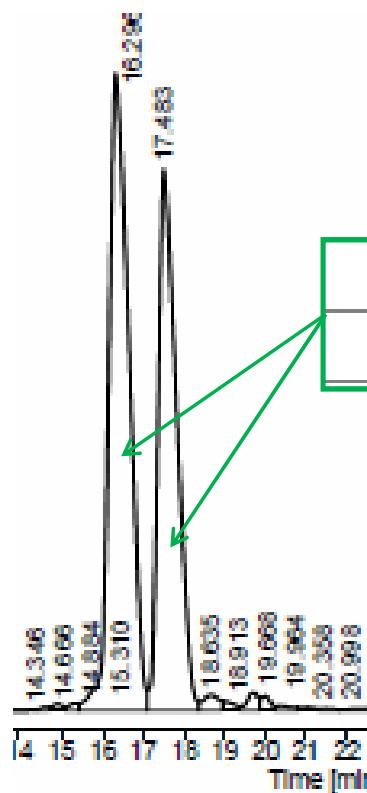




ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ КОЛОНКИ. ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Колонка работоспособная.

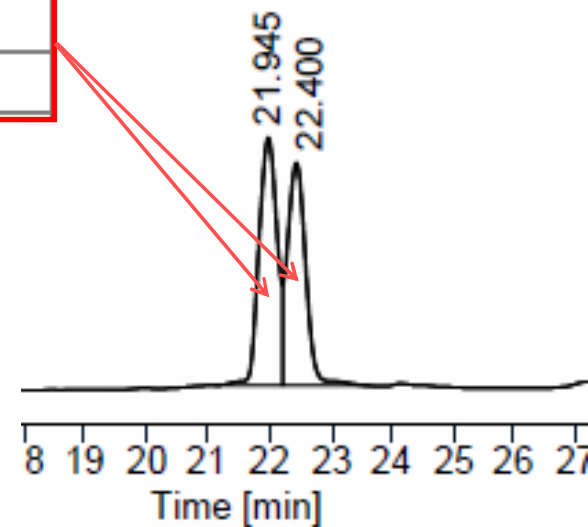
Результат **положительный**



Колонка неработоспособная.

Результат **отрицательный**

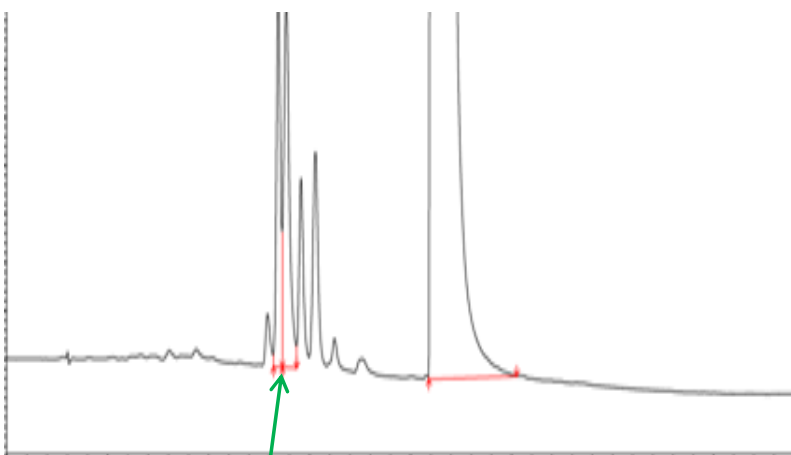
473.22
492.16



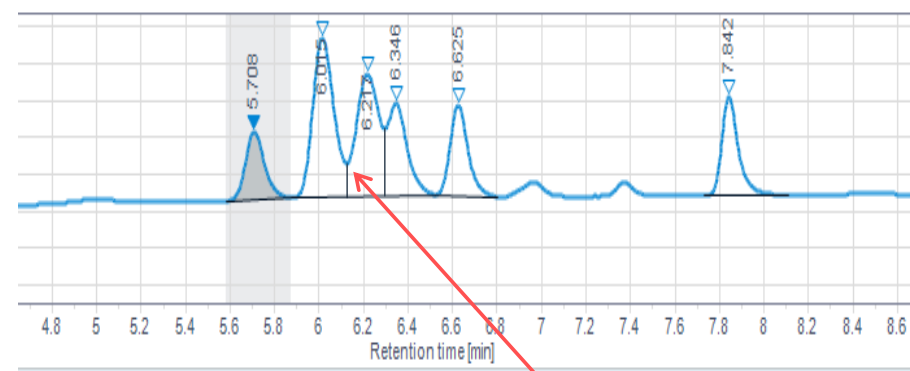
ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ КОЛОНКИ. ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Результат образца 2019 г.
Результат **положительный**

Результат образца 2021 г.
Результат **отрицательный**



Использована
одна и та же
колонка



p/v ratio

3,42

**МИНИМАЛЬНО ДОПУСТИМОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ P/V = 2.5**

ДАННЫЕ ИЗ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ:

p/v
2,77

p/v ratio

1.823

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения