



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России



PerLek

# Оценка достаточности данных, представленных в регистрационном досье на лекарственные препараты, получаемые методами рекомбинантных ДНК. Модуль Качество

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

Меркулов Вадим Анатольевич, заместитель генерального директора по  
экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

26 апреля 2023 г.

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



## Рассматриваемые вопросы:

1. Наиболее частые вопросы, включаемые в запросы Учреждения при анализе документов по качеству АФС;
2. Примеры представления информации (как её ожидают увидеть эксперты);
3. Обоснование требований.



## Рассматриваемые процедуры:

1. Регистрация по процедурам ЕАЭС, глава V;
2. Внесение изменений, в случае необходимости экспертизы образцов.



## Документы по качеству АФС

Разделы, которые будут затронуты:

1. Сведения о структуре;
2. Сведения об общих свойствах;
3. Сведения о контроле критичных стадий производства;
4. Сведения о контроле исходных материалов;
5. Подтверждение структуры;
6. Сведения о примесях;
7. Спецификация;
8. Аналитические методики;
9. Описание СО;
10. Данные о стабильности

## Лекарственный препарат

Разделы, которые будут затронуты:

1. Спецификация;
2. Аналитические методики;
3. Данные по стабильности;
4. Производственные серии



## ВОЗМОЖНЫЕ ТИПЫ ВОПРОСОВ

ОТСУТСТВИЕ ДАННЫХ

ПОЛНОТА ДАННЫХ  
НЕ СООТВЕТСТВУЕТ  
ПОЛОЖЕНИЯМ  
АКТОВ ЕАЭС

ДАННЫЕ НЕ  
СООТВЕТСТВУЮТ  
ТРЕБОВАНИЯМ

## ВОЗМОЖНЫЕ РЕШЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ

ОТВЕТ СООТВЕТСТВУЕТ ОЖИДАНИЯМ

ОТВЕТ НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЗАТРУДНЕНИЙ  
(«В НАЛИЧИИ. ЖДЁМ ЗАПРОСА ОТ РЕГУЛЯТОРА»)

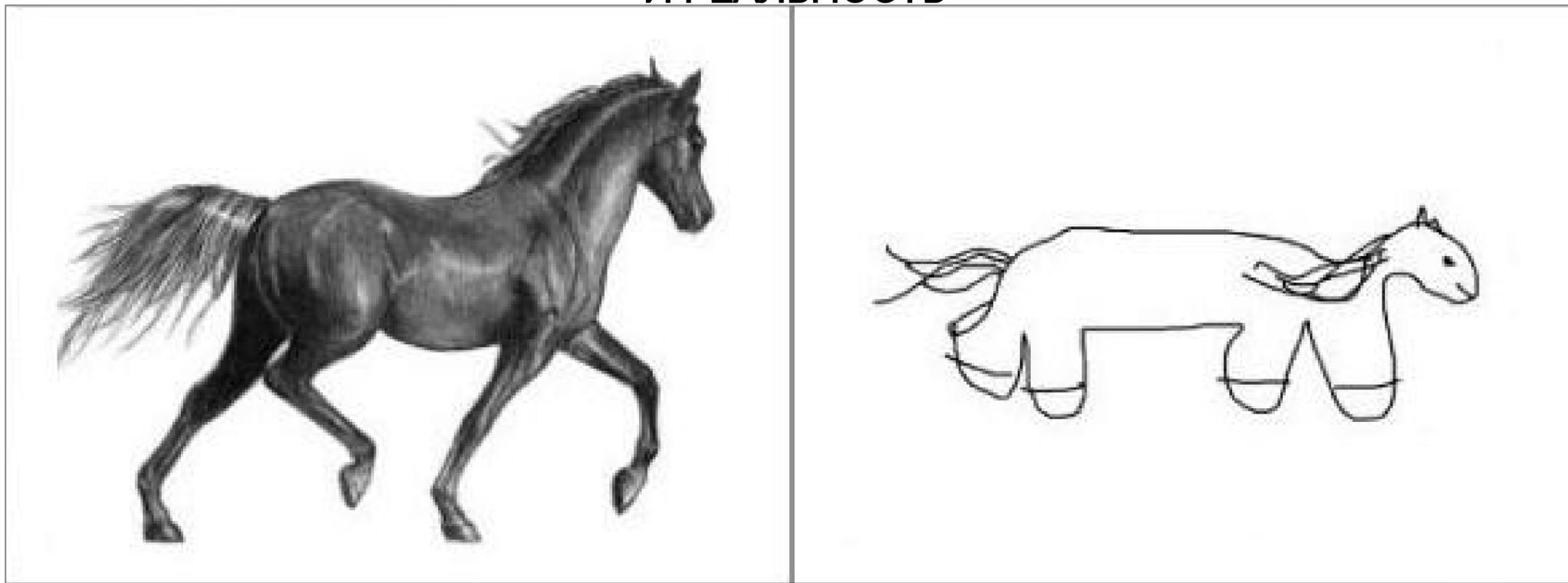
ОТВЕТ ВЫЗЫВАЕТ НОВЫЕ ВОПРОСЫ

ОТВЕТ ВЫЗЫВАЕТ ЗАТРУДНЕНИЯ, НО МОЖНО ПОЛУЧИТЬ  
ДАННЫЕ В УСТАНОВЛЕННЫЕ ДЛЯ ОТВЕТА СРОКИ

ОТВЕТИТЬ НЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ ВОЗМОЖНЫМ  
(«ДАННЫЕ ОТСУТСТВУЮТ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
ДАННЫХ НЕДОСТАТОЧНО ВРЕМЕНИ,  
ОТВЕДЁННОГО НА ОТВЕТ НА ЗАПРОС»)



## ДОСЬЕ. ОЖИДАНИЕ И РЕАЛЬНОСТЬ





# НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ Топ 10

ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ... НЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА НУЖНОМ КОЛИЧЕСТВЕ СЕРИЙ ПРОМЫШЛЕННОГО (ВАЛИДИРОВАННОГО) ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА (ЕСТЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ/ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЕ)

МЕТОДИКИ НЕ СПЕЦИФИЧНЫ

ОТСУТСТВУЮТ/НЕДОСТАТОЧНЫЕ СВЕДЕНИЯ ПО КОНТРОЛЮ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

ПРЕДСТАВЛЕНЫ СЕРИИ ПРОИЗВЕДЁННЫЕ ПО НЕ ВАЛИДИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ

МЕТОД УСТАРЕЛ...

НЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ

ДАННЫЕ ПО РАЗМЕРУ ПРОМЫШЛЕННОЙ СЕРИИ РАЗНЯТСЯ ОТ РАЗДЕЛА К РАЗДЕЛУ ДОСЬЕ

ОТСУТСТВУЮТ/НЕДОСТАТОЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО СОПОСТАВИМОСТИ ДЛЯ...

НЕДОСТАТОЧНО КОНТРОЛИРУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ/ПОКАЗАТЕЛЕЙ (КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРОИЗВОДСТВА, СПЕЦИФИКАЦИЯ, НД)

ДАННЫЕ ПО ВАЛИДАЦИИ НЕ ПОДТВЕРЖДАЮТ...



## НАЛИЧИЕ ДОКУМЕНТОВ С ДАННЫМИ КОНТРОЛЯ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

- СЕРТИФИКАТЫ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
- ВНУТРЕННИЕ СПЕЦИФИКАЦИИ
- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО КАЧЕСТВО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ КОМПАНИЕЙ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ ВСЕГДА НЕ НИЖЕ СПЕЦИФИЦИРУЕМОГО
- МОГУТ БЫТЬ ЗАПРОШЕНЫ МАТЕРИАЛЫ ВХОДНОГО КОНТРОЛЯ НЕКОТОРЫХ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ



НЕОБХОДИМО ПРИВОДИТЬ ДОКУМЕНТЫ И ДАННЫЕ В СООТВЕТСТВУЮЩИХ РАЗДЕЛАХ. ТОЛЬКО НАЛИЧИЕ ССЫЛОК И РАЗМЕЩЕНИЕ ДАННЫХ В «ПОСТОРОННИХ» РАЗДЕЛАХ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ТОМУ, ЧТО ТРЕБУЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ НЕ БУДЕТ НАЙДЕНА.



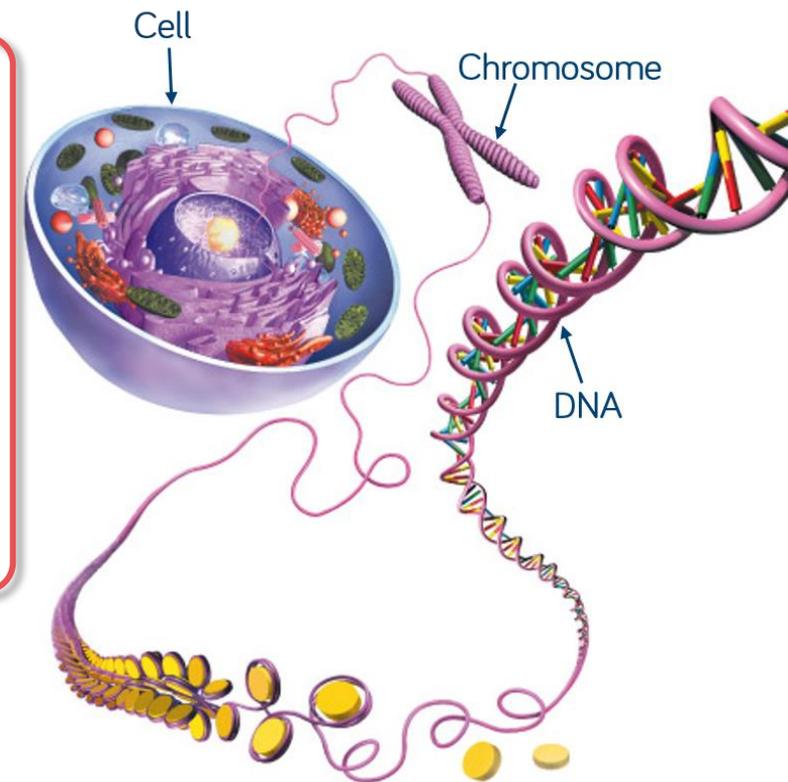
## ОФС ГФ РФ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНЫХ ДНК»

- ИСТОЧНИК КЛЕТОК ХОЗЯИНА;
- ДАННЫЕ О ПРОВЕРКЕ КЛЕТОК ХОЗЯИНА НА ВИРУСЫ;
- ФЕНОТИП, ГЕНОТИП КЛЕТОК ХОЗЯИНА;
- СРЕДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК ХОЗЯИНА;
- КОПИЙНОСТЬ, СОСТОЯНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ ВЕКТОРА В КЛЕТКЕ-ХОЗЯИНЕ;
- ИСТОЧНИК И ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ЦЕЛЕВОЙ БЕЛОК;
- ПРОИСХОЖДЕНИЕ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ КОНСТРУКЦИИ;
- ДАННЫЕ ОБ ИСХОДНОМ ВЕКТОРЕ/ВЕТОРАХ;
- СХЕМА СБОРКИ;
- ИНФОРМАЦИЯ О ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ КОНСТРУКЦИИ ГЕНАХ;
- СТРУКТУРА ПОЛНОГО ЭКСПРЕССИОННОГО ВЕКТОРА;
- АНАЛИЗ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КЛОНИРОВАННОГО ГЕНА И ФЛАНКИРУЮЩИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОБЛАСТЕЙ ЭКСПРЕССИОННОГО ВЕКТОРА;
- ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВСЕХ ЭКСПРЕССИРУЕМЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ;
- ВСТАВКИ И ДЕЛЕЦИИ, ЧИСЛО МЕСТ ИНТЕГРАЦИИ.



## ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА

- СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ШТАММА-ПРОДУЦЕНТА;
- МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ВЕКТОРА В КЛЕТКУ ХОЗЯИНА;
- ОТБОР И КЛОНИРОВАНИЕ ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК;
- СПОСОБЫ ИНДУЦИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА И ЕЕ КОНТРОЛЯ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА;
- МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ ВЕКТОРА В КЛЕТКУ ХОЗЯИНА;
- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК В КЛОНИРОВАННОМ ГЕНЕ... И Т.Д.





- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК;
- СВЕДЕНИЯ О ПРОЦЕНТЕ КЛЕТОК, УДЕРЖИВАЮЩИХ ЭКСПРЕССИРУЮЩУЮ КОНСТРУКЦИЮ;
- КОПИЙНОСТЬ ГЕНА;
- УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА, ХАРАКТЕРИСТИКА РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА УСТАНОВЛЕННЫМИ МЕТОДАМИ И/ИЛИ НУКЛЕОТИДНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ГЕНА;
- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК В КЛОНИРОВАННОМ ГЕНЕ;
- ПРОЦЕНТ КЛЕТОК, УДЕРЖИВАЮЩИХ ЭКСПРЕССИРУЮЩУЮ КОНСТРУКЦИЮ
- ОТСУТСТВИЕ В БАНКЕ ОНКОГЕННЫХ И ПОСТОРОННИХ АГЕНТОВ: ВИРУСОВ, БАКТЕРИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ, МИКОПЛАЗМ), ГРИБОВ

ДААННЫЕ ПОЛУЧАЮТ ДО И ПОСЛЕ КОЛИЧЕСТВА УДВОЕНИЙ ИЛИ КОЛИЧЕСТВА ПАССАЖЕЙ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

**ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЮБОГО МЕТОДА ДОЛЖЕН БЫТЬ УКАЗАН ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ УСТАНОВЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ**





# РАЗДЕЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КОНТРОЛЕ КРИТИЧНЫХ СТАДИЙ ПРОИЗВОДСТВА

КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ **ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО**  
ПРОИЗВОДСТВА АФС И ГЛП

≠

КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ **ПРОМЫШЛЕННОГО**  
ПРОИЗВОДСТВА АФС И ГЛП

РЕШЕНИЕ О РЕГИСТРАЦИИ ИЛИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ, ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО ПРИ НАЛИЧИИ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО МАСШТАБА ПРОИЗВОДСТВА АФС ИЛИ ГЛП. ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ ПРИСУТСТВОВАТЬ В ПОЛНОМ ОБЪЁМЕ (КОЛИЧЕСТВО СЕРИЙ, МАСШТАБ СЕРИЙ, ПЛОЩАДКИ И ДР.

## ТИПИЧНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ:

- КОНТРОЛЬ ЦЕЛОСТНОСТИ ФИЛЬТРОВ;
- КОНТРОЛЬ ГЕРМЕТИЧНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ С УКАЗАНИЕМ МЕТОДА КОНТРОЛЯ И ИНФОРМАЦИИ ОБ ЭТАПЕ ОТБОРА ОБРАЗЦОВ (НАЧАЛО/СЕРЕДИНА/КОНЕЦ РОЗЛИВА);
- НАЛИЧИЕ ДАННЫХ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ СТАБИЛЬНОСТЬ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В ЗАЯВЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ ХРАНЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ЗАЯВЛЕННОГО СРОКА ДО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ДАЛЬНЕЙШИХ СТАДИЯХ НЕ МЕНЕЕ ЧЕМ НА 3-Х СЕРИЯХ.

**ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ**





## СОПОСТАВИМОСТЬ





# СОПОСТАВИМОСТЬ ПРИ ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА АФС/ГЛП



КОНТРОЛИРУЮТСЯ ВСЕ ЭТАПЫ  
ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА  
ПРОВОДИТСЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ  
НА ЗАВЕРШАЮЩИХ СТАДИЯХ РАЗРАБОТКИ –  
ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ СПЕЦИФИКАЦИИ

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА:  
ЦЕЛОСТНОСТЬ СТРУКТУРЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ,  
ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ И Т.Д.

КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕЛКА

ВИРУСНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ИССЛЕДОВАНИЯ СОПОСТАВИМОСТИ ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ  
НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ  
ПРОЦЕССОВ И САМИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОЙ

СТАБИЛЬНОСТЬ

СТАБИЛЬНОСТЬ  
пример  
ПРИНУДИТЕЛЬНАЯ ДЕГРАДАЦИИ  
ПРОЦЕСС № 1  
ПРОЦЕСС № 2

СТАБИЛЬНОСТЬ  
пример  
ДОЛГОСРОЧНАЯ В СОГЛАСОВАННЫХ УСЛОВИЯХ:  
ПРОЦЕСС № 1  
ПРОЦЕСС № 2

СТАБИЛЬНОСТЬ  
пример  
В УСКОРЕННЫХ  
УСЛОВИЯХ  
•ПРОЦЕСС № 1  
•ПРОЦЕСС № 2

РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И  
РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕСИ

И ПРОЧЕЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СОПОСТАВИМОСТИ ПРОДУКТОВ  
ДЕГРАДАЦИИ НЕ ОЦЕНИВАЮТСЯ ОТНОСИТЕЛЬНО СПЕЦИФИКАЦИИ



НА ВСЕХ ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА И ПРИ  
ВНЕСЕНИИ СУЩЕСТВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ (примеры):

Размер серий

- Изменение процессов очистки
- Изменения питательных сред
  - Изменение продуцента
- Увеличение объёма реактора.

НЕСУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

(примеры):

замена модели/производителя фильтра,  
замена РБК1 на РБК2 и др.

- МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИДЕНТИЧНОСТЬ И СТРУКТУРНАЯ ЦЕЛОСТНОСТЬ
- ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА
- СТРУКТУРЫ ВЫСОКОГО ПОРЯДКА
- ГЛИКАНЫ
- ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАЗЛИЧНОГО ХАРАКТЕРА, ВКЛЮЧАЯ ИЗОФОРМЫ
- ВАРИАНТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ
- ВАРИАНТЫ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТИ ФОРМ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ  
ЗАРЯДОМ, ПРИНЦИПИАЛЬНО ВАЖНЫЙ  
ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ.



## ПРИ ПОДАЧЕ НА РЕГИСТРАЦИЮ

МОГУТ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ  
ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ

## ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ОКОНЧАНИЕ РЕГИСТРАЦИИ

ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ПРОМЫШЛЕННЫХ  
СЕРИЙ (ВАЛИДИРОВАННЫЙ ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА)

РАЗДЕЛЫ ДОСЬЕ, ГДЕ ТРЕБУЕТСЯ ИНФОРМАЦИЯ О СЕРИЯХ, ПОДЛЕЖАЩИХ  
ИСПЫТАНИЮ: Д.Б. НЕ МЕНЕЕ 3-Х ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ

### АФС

- ОПИСАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА \ ОПИСАНИЕ РАЗРАБОТКИ ПРОИЗВОДСТВА (РЕШЕНИЕ № 77) (включая информацию об общих свойствах и составе АФС, полученной по промышленному процессу производства\*)
- КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРОИЗВОДСТВА (Решение № 8g)
- ВАЛИДАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА (Решения № 77, 19)
- ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ\*
- СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕСЯХ
- ПОСЕРИЙНЫЙ АНАЛИЗ
- СТАБИЛЬНОСТЬ (Решения № 77, 8g)

### ГЛП

- ОПИСАНИЕ И СОСТАВ\*
- СВЕДЕНИЯ О РАЗРАБОТКЕ ПРОИЗВОДСТВА (Решение № 77)
- КОНТРОЛЬ КРИТИЧЕСКИХ СТАДИЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ
- ОТЧЁТ О ВАЛИДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА (Решения № 77 и 19)
- ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИМЕСЕЙ
- ПОСЕРИЙНЫЙ АНАЛИЗ
- СТАБИЛЬНОСТЬ (Решения № 77, 8g)

\* Количество производственных серий может быть менее 3-х



## СОПОСТАВИМОСТЬ УРОВНЯ И ПРОФИЛЯ ПРИМЕСЕЙ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ПРОИЗВОДСТВА

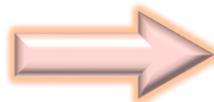
### НАПРИМЕР:

Представлен НЕ полный  
перечень примесей



Отсутствуют данные по контролю  
белков клеток-хозяина, ДНК штамма-  
продуцента, элементных примесей, а  
также иных посторонних примесей,  
связанных с процессом производства.

Количество серий, на которых  
проведена оценка, не  
соответствует требованиям  
нормирующих их документов



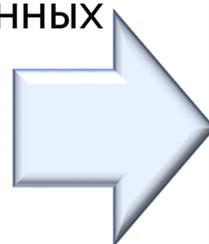
Представлены данные  
менее чем 5 серий АФС.



ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА  
НЕ МЕНЕЕ ТРЕХ ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ СУБСТАНЦИИ

## РЕГУЛИРУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ:

- Решение № 78
- Решение № 69 Об утверждении Требований к исследованию стабильности ЛП и АТС
- Глава 13 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
- ГФ РФ, ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и сроки годности лекарственных средств».
- ГФ РФ ОФС.1.1.0020.18 «Стабильность биологических лекарственных средств».

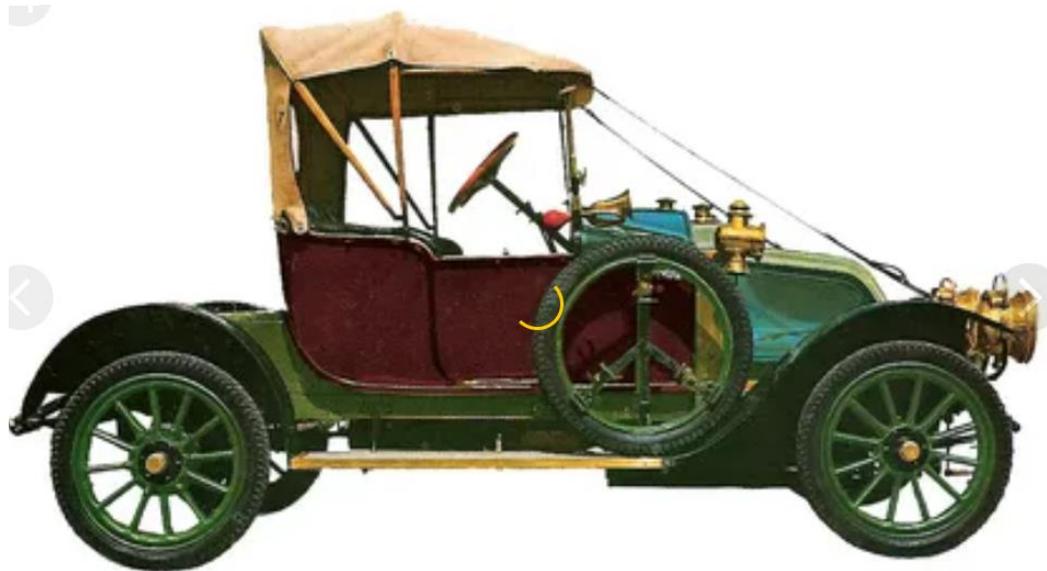


## ТИПИЧНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ:

- Предоставленные данные по стабильности не содержат данных о контроле по определенным показателям.
- Предоставленные данные по стабильности не учитывают тех или иных изменений (изменение процесса производства, срока годности, производственной площадки и т.д.).
- Предоставленные данные по стабильности соответствуют сроку меньшему, чем заявленный срок годности объекта контроля.
- Предоставленные данные по стабильности не соответствуют заявленным условиям хранения объекта контроля.

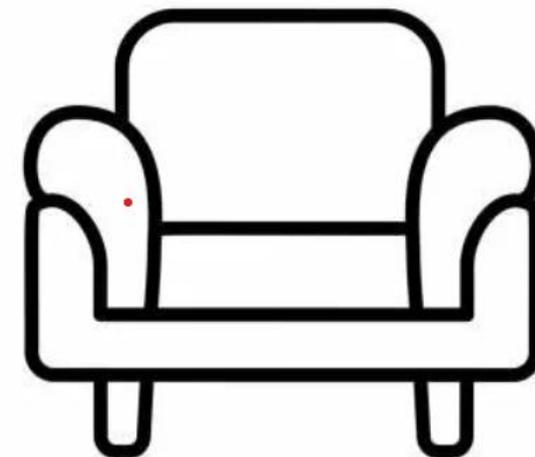
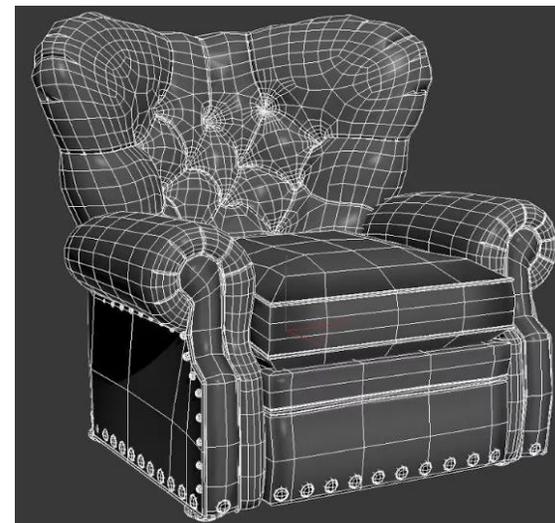


## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД



МОДЕЛЬ 2023

## ОРТОГОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД





## РАЗДЕЛ 3.2.S.4.1. СПЕЦИФИКАЦИЯ. СООТВЕТСТВИЕ ТЕКУЩИМ ТРЕБОВАНИЯМ



В 2023 г. СПЕЦИФИКАЦИЯ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ  
ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВОВАТЬ АКТУАЛЬНЫМ ДОКУМЕНТАМ

РЕШЕНИЕ № 89: *«РАЗРАБОТЧИКУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ, ЧТО ПОСТОЯННО РАЗРАБАТЫВАЮТСЯ НОВЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И МОДИФИКАЦИИ УЖЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ»*

НЕСООТВЕТСТВИЕ СПЕЦИФИКАЦИИ СОВРЕМЕННЫМ ТРЕБОВАНИЯМ И ОТСУТСТВИЕ КОНТРОЛЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК В ТРЕБУЕМОМ ОБЪЁМЕ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ СОЗДАЮТ СИТУАЦИЮ БОЛЕЕ СЛОЖНУЮ, ЧЕМ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ МЕТОДИК ИЛИ ОТСУТСТВИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В НД.





## ПОДЛИННОСТЬ. ПЕПТИДНОЕ КАРТИРОВАНИЕ.

РЕШЕНИЕ 89. «4.1.2. ПОДЛИННОСТЬ. ИСПЫТАНИЯ НА ПОДЛИННОСТЬ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ВЫСОКО СПЕЦИФИЧНЫМИ В ОТНОШЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И ОСНОВЫВАТЬСЯ НА УНИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВАХ ЕЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ И (ИЛИ) ИНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ

«ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА  
НЕ ИЗМЕНЯЕТСЯ ПРИ  
ПРОИЗВОДСТВЕ АФС»

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ НАЛИЧИЯ ВЕЩЕСТВА С ОПРЕДЕЛЁННОЙ СТРУКТУРОЙ. БТ ЛС НЕВОЗМОЖНО ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ОДНИМ МЕТОДОМ. ОБЩЕПРИНЯТЫМ МЕЖДУНАРОДНЫМ ПРАВИЛОМ ЯВЛЯЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРТОГОНАЛЬНОГО ПОДХОДА, ПРИ КОТОРОМ, ПОМИМО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ДОЛЖЕН ЕЩЁ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД.

МЕТОД ПЕПТИДНОГО  
КАРТИРОВАНИЯ УЖЕ НЕ  
ИСПОЛЬЗУЮТ

АКТИВНО ВНЕДРЯЕТСЯ КОМБИНАЦИЯ МЕТОДОВ: ВЭЖХ  
МС + ПЕПТИДНОЕ КАРТИРОВАНИЕ С ПАРАЛЛЕЛЬНЫМ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ.

«ЭТО ИЗБЫТОЧНО ДЛЯ  
ВЫПУСКАЮЩЕГО КОНТРОЛЯ  
ПРОДУКТА С ПОДТВЕРЖДЁННЫМ  
ПОСТОЯНСТВОМ СОСТАВА»

ВСЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ  
ПРЕТЕРПЕВАЮТ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПОСРЕДСТВОМ МУТАЦИЙ. ЧУЖЕРОДНЫЕ ГЕНЫ,  
ВВОДИМЫЕ В КЛЕТКУ-ХОЗЯИНА, МОГУТ  
ПРОЯВЛЯТЬ ПОВЫШЕННУЮ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ  
НЕСТАБИЛЬНОСТЬ,

«В ГЛП НЕ ТРЕБУЕТСЯ»

ПОЛОЖЕНИЯ РЕШЕНИЯ 89 – СПЕЦИФИКАЦИЯ ДЛЯ ГЛП =  
НД. НД ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВОЗМОЖНОСТИ  
ПОЛНОЦЕННОГО КОНТРОЛЯ, ВЕЩЕСТВА, ВКЛЮЧАЯ  
ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ



## **ГФ РФ ОФС 1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения»**

Подлинность АФС должна подтверждаться комплексом методов (не менее 3-х), один из которых - пептидное картирование. Должен быть предусмотрен контроль гликанового профиля.

### **Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.10.2016:**

Глава 10 «Разработка, производство, установление характеристик и спецификации моноклональных антител и их производных»

Спецификации должны включать методы, подтверждающие уникальность молекулярной структуры препарата (пептидное картирование), а также испытания и критерии приемлемости гликозилирования (гликановый профиль). В этой связи Спецификация на АФС должна быть дополнена оценкой первичной аминокислотной последовательности методом пептидного картирования и гликанового профиля как критериев подтверждения молекулярной целостности и оценки посттрансляционных изменений.

### **Монография EP 01/2012:2031 «Monoclonal antibodies for human use»**

Для оценки молекулярной идентичности и структурной целостности так же предусмотрено использование метода пептидного картирования для установления первичной аминокислотной последовательности и олигосахаридное картирование (определение гликанового профиля):

*«Такие испытания включают пептидное картирование, изоэлектрическое фокусирование, ионообменную хроматографию, хроматографию гидрофобных взаимодействий, олигосахаридное картирование, определение содержания моносахаридов и масс-спектрометрию».*

Чистота. Монография EP также регламентирует принцип взаимодополняющих методов, что согласуется с ГФ РФ.



## ИЗОФОРМЫ

04/2019:0784 RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY, PRODUCTS OF

The identity test(s) **must be specific** and **must be based** on unique aspects of the product's molecular structure or other specific properties such as the size of the molecule, its primary sequence, its isoelectric profile, its chromatographic properties and its functional conformation, with comparison of the product to a suitable reference standard where appropriate.

«ИЗБЫТОЧНЫЙ  
ПОКАЗАТЕЛЬ»

«НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ»

«СОСТАВ ИЗОФОРМ  
СЛИШКОМ СЛОЖНЫЙ»

«ТРУДНО РАЗРАБОТАТЬ МЕТОДИКУ,  
ПОЗВОЛЯЮЩУЮ КОРРЕКТНО  
ОЦЕНИТЬ ИЗОФОРМЫ»

«ИСПОЛЬЗУЕТСЯ МЕТОД  
ИЗОФОКУСИРОВАНИЯ В ГЕЛЕ»

ПРОДУКЦИЯ БЕЛКОВ ЖИВЫМИ ОРГАНИЗМАМИ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОЦЕССОВ БИОСИНТЕЗА, ТАКИМ БЕЛКАМ ПРИСУЩА ОПРЕДЕЛЕННАЯ СТЕПЕНЬ СТРУКТУРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ, СООТВЕТСТВЕННОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ СМЕСЬ ОЖИДАЕМЫХ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ДОЛЖЕН УСТАНОВИТЬ ПРОФИЛЬ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЖЕЛАЕМОГО ПРОДУКТА И ПОДТВЕРДИТЬ ЕГО ПОСТОЯНСТВО, ПУТЕМ ИСПЫТАНИЯ СЕРИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.



### ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПО ЗАРЯДУ

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФОРМ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ЗАРЯДОМ, ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ЭТАПОМ ИССЛЕДОВАНИЯ.

#### *АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ:*

Насколько актуален (специфичен и точен) метод изофокусировки в ПААГ? Можно ли считать его современным, при наличии более специфичных и точных методов?



Рекомендуется использовать методы изофокусировки в капилляре, изофокусировки в капилляре с визуализацией и ИХ

Использовать ли обработку карбоксипептидазой в процессе пробоподготовки или предоставлять профиль без указанной модификации, что делает его более «богатым», содержащим минорные изоформы?



Считать какие-либо формы, даже минорные, несущественными при оценке профиля изоформ можно только при наличии данных их клинических исследований.

Если подобных исследований не проводилось, нежелательно менять профиль в ходе пробоподготовки, избавляясь от каких-либо заряженных форм. Либо требуется значительный объём данных, подтверждающий сопоставимость методик, и оценка БА минорных форм.



### В РАЗДЕЛЕ ДОЛЖНО ПРИВОДИТСЯ ПОЛНОЕ И ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ МЕТОДИК ИСПЫТАНИЙ

#### П.п. 3.2. Приложения № 1 к Решению № 78 от 3 ноября 2016 г:

*В соответствии с положениями, все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле качества активной фармацевтической субстанции, должны быть изложены четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний по требованию уполномоченного органа референтного государства; данные регистрационного досье должны быть дополнены подробным описанием приборов и оборудования, применяемых на любой стадии производственного процесса и этапе контроля лекарственного препарата.*

~~Пептидное картирование.  
Испытание проводится в соответствии с ГФ РФ  
ОФС.1.7..2.0035.18 «Пептидное картирование».~~

Пример недопустимого описания методики.



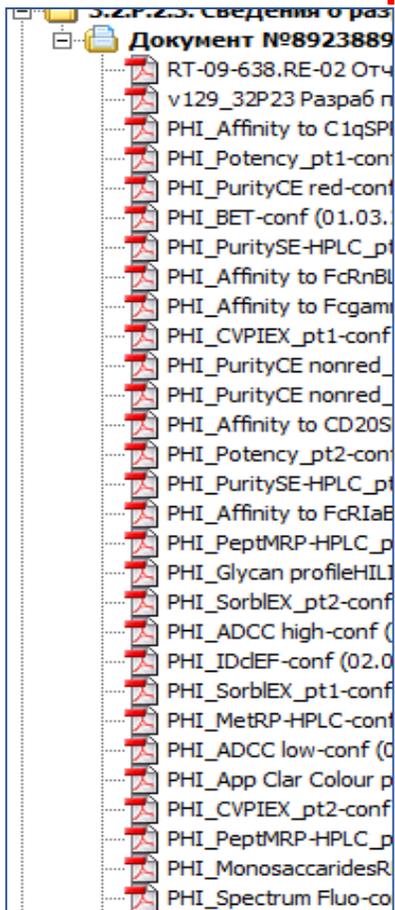
**ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ –  
ИНФОРМАЦИЯ О СЕРИЯХ, ПО КОТОРЫМ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ И  
ПРЕДСТАВЛЕНЫ В ДОСЬЕ ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ**

**ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ –  
ЗАПОЛНЕННЫЕ ПРОТОКОЛЫ АНАЛИЗА ИЛИ ЛИСТЫ  
УЧЕТА, РАБОЧИЕ ЖУРНАЛЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЙ  
ПО КОНТРОЛИРУЕМЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА**



## ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ РАЗРАБОТКА И КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВА

### ПРИМЕР ОБЪЕМА ДАННЫХ В ДОСЬЕ



### ПРИМЕР ПЕРЕЧНЯ ИНФОРМАЦИИ ПО СЕРИЯМ, ДЛЯ КОТОРЫХ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ

ЭТАП ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ПРОДУКТА  
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ  
КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ  
ВАЛИДАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ

СОСТАВ СЕРИЙ:  
ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫХ/  
ПРОМЫШЛЕННЫХ

НОМЕРА СЕРИЙ

МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЙ ИЛИ  
ССЫЛКИ НА РАЗДЕЛЫ ДОСЬЕ

ДАТА ПРОИЗВОДСТВА

КОД ПРОЦЕССА  
ПРОИЗВОДСТВА

ИЗМЕНЕНИЯ В ХОДЕ  
РАЗРАБОТКИ ПРОЦЕССА  
ПРОИЗВОДСТВА ЛП

ЭТАП РАЗРАБОТКИ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА  
(ОПЫТНО ПРОМЫШЛЕННЫЙ/ПРОМЫШЛЕННЫЙ)



## ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ ОБЕСПЕЧИВАТЬ ПОЛНУЮ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБЯЗАТЕЛЬНО ВКЛЮЧАЮТ :

### ИНФОРМАЦИЮ ОБ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ РЕАКТИВАХ

Название	Квалификация	Производитель	№ серии/партии, (или № протокола/внутр. лаб. №)	Примечание
Гептафтормасляная кислота	≥99,5%	Merck	52411-25ML-F, BCCF4944	Годен до 01.01.2025 г
Метанол	For LC/MS	Scharlau	ME03262500	
Вода MilliQ	высокой степени очистки	номер установки	свежеотобранная	

### ИНФОРМАЦИЮ ОБ ИСПОЛЬЗУЕМОМ ОБОРУДОВАНИИ

Наименование оборудования	Идентификационные данные (серийный и внутрилабораторные номера, регистрационный номер типа СИ и т.п.)	Статус поверки/калибровки/аттестации/
Хроматограф Agilent Infinity 1290 LC с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6430 Triple Quad LC/MS		До 01.01.2025
Колонка ВЭЖХ Waters XBridge C18 150mm*3.0mm*3.5um		н/п
Весы аналитические ACCULAB, ATL-220d4-I		
Установка для получения воды Milli-Q Direct-Q 3UV Water Purification system		
Баня ультразвуковая (УЗБ) Сапфир, УЗВ-9,5 ТТЦ		
Дозатор 100-1000 мкл Eppendorf research plus		
Фильтры шприцевые Agilent, Captiva, RC 0.45 um, PN 5190-5109		

### ИНФОРМАЦИЮ ОБ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦАХ

Название	Производитель	№ серии/партии, № протокола/внутрилаб №	Содержание основного вещества	Срок годности	Оценка пригодности СО для целей применения	Примечание
Примесь А	EP RS	XXXXXX; NNNNNN	99,9%	valid	<u>ДА</u> /НЕТ	



## ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ ОБЕСПЕЧИВАТЬ ПОЛНУЮ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБЯЗАТЕЛЬНО ВКЛЮЧАЮТ :

### ПОДРОБНУЮ МЕТОДИКУ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВСЕХ РАСТВОРОВ С ТОЧНЫМ УКАЗАНИЕМ ВЗЯТЫХ НАВЕСОК

Методика приготовления растворов		
Используемый компонент (или сокращение, указанное в п.1.3, 1.4.)	Навеска/объем (по требованию НД)	Навеска/объем (взято на анализ)
<b>Исходный раствор сравнения</b>		
СО примеси А	Около 5,0 мг (точная навеска)	5,27 мг
Растворитель	До 50 мл	До 50 мл
<b>Растворы сравнения 1 и 2 (RS_1, RS_2)</b>		
Исходный раствор сравнения	1,0 мл	1) 1,0 мл 2) 1,0 мл
Растворитель	До 100 мл	1) до 100 мл 2) до 100 мл
<b>Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы (LOQ)</b>		
Раствор сравнения 1	5,0 мл	5,0 мл
Растворитель	До 10 мл	До 10 мл
<b>Холостой раствор (Blank)</b>		
Растворитель	-	-

Наименование реактива (или его сокращение, указанное в п.1.3.)	Навеска/объем (по требованию НД)	Навеска/объем (взято на анализ)
<b>Подвижная фаза А</b>		
Гептафтормасляная кислота	1,0 мл	2,0 мл
Вода MilliQ	До 1000 мл	До 2000 мл
<b>Растворитель</b>		
Подвижная фаза А	-	-

### В ТОМ ЧИСЛЕ С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБ ИСПЫТУЕМЫХ ОБРАЗЦАХ

Методика приготовления растворов		
Используемый компонент	Навеска/объем (по требованию НД)	Навеска/объем (взято на анализ)
<b>Испытуемые растворы 1-2 (IR_1 – IR_2)</b>		
Препарат, раствор для инфузий, 200 мг/мл, серия xxxxxx	1,0 мл	1) 1,0 мл 2) 1,0 мл
Растворитель	До 100 мл	1) до 100 мл 2) до 100 мл



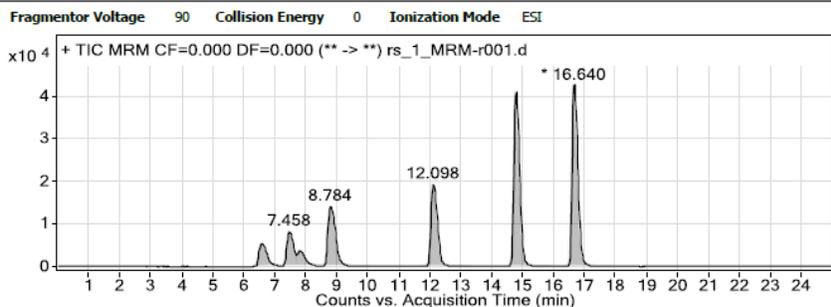
**ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ ОБЕСПЕЧИВАТЬ ПОЛНУЮ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОБЯЗАТЕЛЬНО ВКЛЮЧАЮТ:**

**ПОДРОБНЫЕ ОТЧЕТЫ С ХРОМАТОГРАММАМИ ВСЕХ ОБРАЗЦОВ**

### Qualitative Analysis Report

Data Filename	rs_1_MRM-r001.d	Sample Name	rs_1_MRM
Sample Type	Sample	Position	P1-A3
Instrument Name	LCMS	User Name	
Acq Method		Acquired Time	
IRM Calibration Status	Not Applicable	DA Method	
Comment			
Sample Group	Info.		
Acquisition SW Version	6400 Series Triple Quadrupole 8.06.00		

### User Chromatograms



### Integration Peak List

Peak	Start	RT	End	Height	Area	Area %	Signal To Noise
1	6.252	6.562	7.206	5256	94950	17.65	323.6
2	7.206	7.458	7.681	7983	122127	22.7	491.6
3	7.681	7.796	8.463	3525	62668	11.65	217
4	8.468	8.784	10.079	13873	236685	43.99	854.3
5	11.721	12.098	13.336	19097	273951	50.91	1175.9
6	14.477	14.757	15.944	40835	524693	97.51	2514.5
7	16.331	16.64	17.877	42378	538076	100	2609.5

**ЕСЛИ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОИЗВОДИТСЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПО, ТО НЕОБХОДИМЫ ОТЧЕТЫ ИЗ НЕГО, А ТАКЖЕ ДАННЫЕ О НАЗВАНИИ ПО И ЕГО ВЕРСИИ**

**ЕСЛИ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОИЗВОДИТСЯ С ПОМОЩЬЮ НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ, НАПРИМЕР MS EXCEL, ТО ПОМИМО РЕЗУЛЬТАТОВ ТРЕБУЕТСЯ ПРЕДОСТАВИТЬ ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИХ РАСЧЕТА, НАПРИМЕР В ВИДЕ ФОРМЫ MS EXCEL С «ОТКРЫТЫМИ» ФОРМУЛАМИ:**

rs_2_1	219118
rs_2_2	218360
rs_2_3	219623
sredn	=CP3HAЧ(G11:G16)
st otkl	=_xlfn.STDEV.P(G14:G16)
rsd, %	=G18/G17*100



## ПОМИМО ОТЧЁТОВ И РЕЗЮМИРУЮЩИХ ТАБЛИЦ, ВАЖНО ТАКЖЕ ПРИЛОЖИТЬ ПЕРВИЧНЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В соответствии с положениями и требованиями Решения от 17.07.2018 № 113 Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, Решения от 03.10.2016 № 89 Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского Экономического Союза, положения ГФ РФ ОФС.1.1.0012.15 «Валидация методик».

### 3.2.S.4.3.2.2. Чистота методом эксклюзивной ВЭЖХ

Методика была валидирована для мономера и агрегатов в отношении воспроизводимости и внутрилабораторной прецизионности. Результаты представлены в таблице 3.2.S.4.3.3.

Таблица 3.2.S.4.3.3: Результаты валидации методики эксклюзивной ВЭЖХ

Параметр валидации	Целевые нормы	Результаты
Внутрилабораторная прецизионность	CV для содержания мономера не более 10 %	0,13%
Воспроизводимость (сходимость)	CV для содержания мономера не более 15 %	0,23%

Резюмирующие данные и выводы важны, но они не позволяют оценить их корректность и сделать вывод о применимости валидированных методик для заявленных целей.



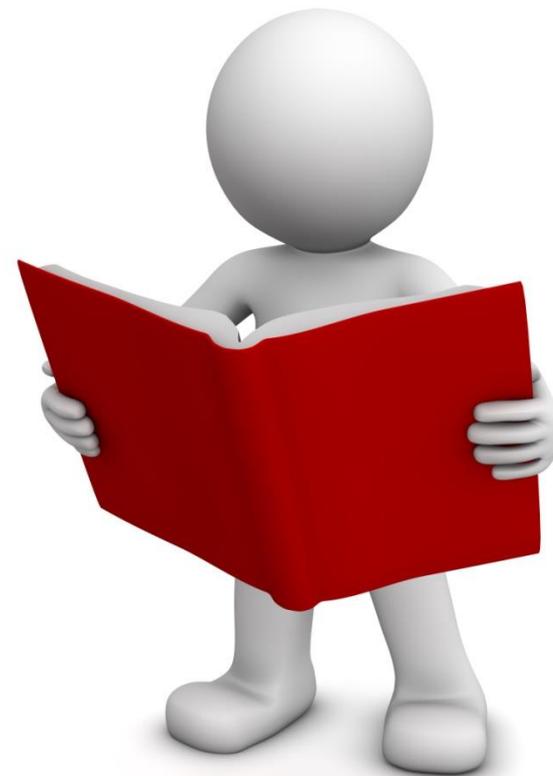
РЕШЕНИЕ № 77 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС. Глава 6. Контроль качества. Проведение испытаний. «...Лаборатория, которая использует методику испытаний и которая не выполняет её первоначальную валидацию, ДОЛЖНА ВЕРИФИЦИРОВАТЬ МЕТОДИКУ ИСПЫТАНИЙ.



## ТИПИЧНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ:

### В соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.1.0007.18 «Стандартные образцы»:

- *В качестве СО не может быть использован оригинальный лекарственный препарат!*
- *Необходимо представить данные по выбору кандидата в СО а также программы и критериев, на основании которых проводился выбор.*
- *Обязательно указание серий, которые аттестовывались в качестве СО, а также этапа разработки ЛП, с которого они взяты. Если серия АФС, использованная в качестве кандидата в СО, была применена для производства ЛП для КИ (наиболее верный подход), это также необходимо отметить.*
- *Обязательны к предоставлению данные по аттестации СО, включая первичные, обеспечивающие прослеживаемость всех данных.*
- *Должны быть представлены результаты изучения стабильности СО в установленных условиях, в течение заявляемого срока годности.*





## ПРИМЕРЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДААННЫХ В РАЗДЕЛАХ ДОСЬЕ



# РАЗДЕЛ 3.2.S.1.2 .СВЕДЕНИЯ О СТРУКТУРЕ. АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

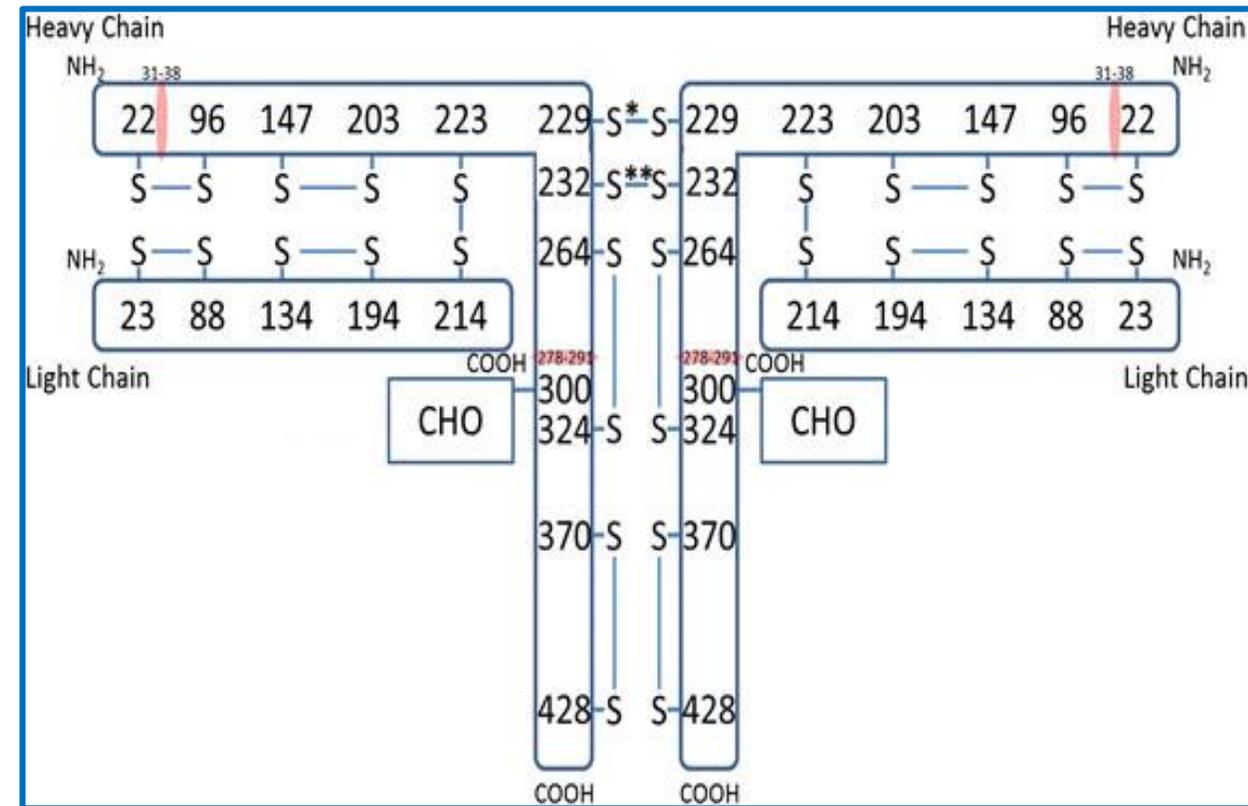
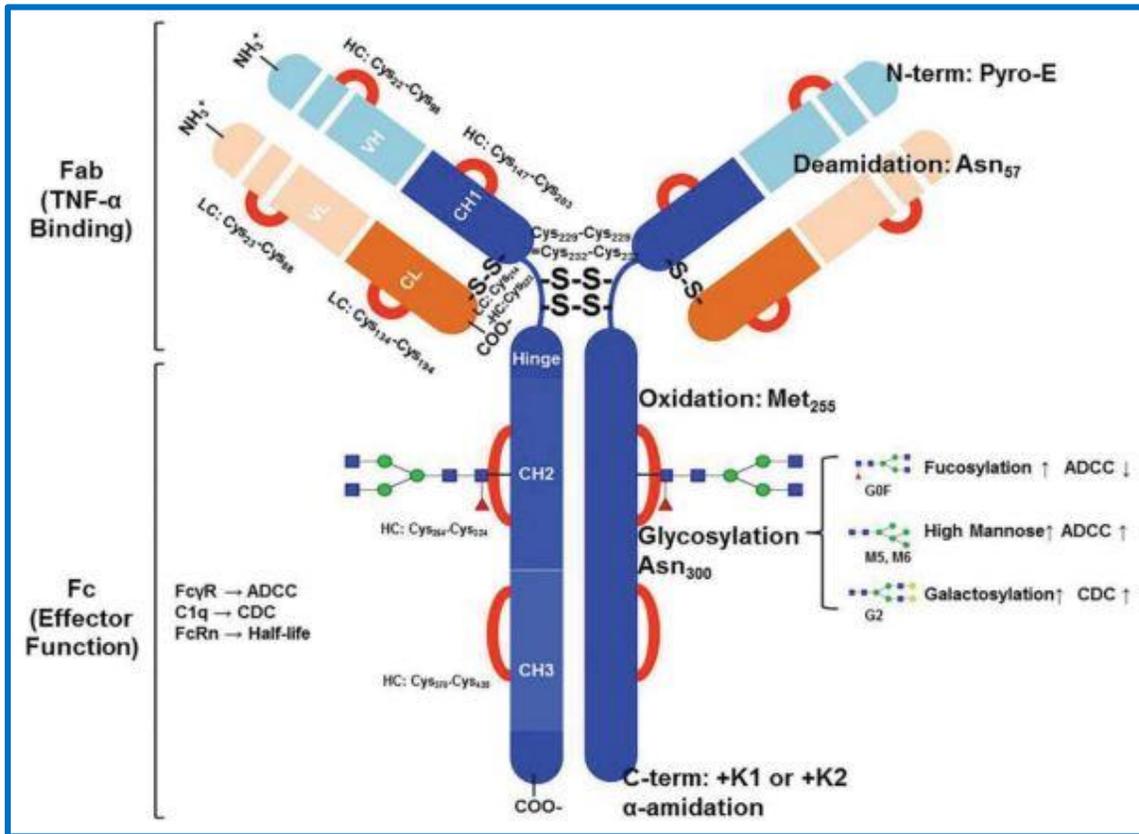
1: 1 to 50	<u>EVQLQESGPG</u>	<u>LVRPSQTL<sup>SL</sup></u>	<u>TCTVSGYSIT</u>	<u>SDHAWSWVRQ</u>	<u>PPGRGLEWIG</u>	Heavy chain
1: 51 to 100	<u>YISYSGITTY</u>	<u>NP<sup>SL</sup>KSRVT<sup>M</sup></u>	<u>LRDTSK<sup>N</sup>QFS</u>	<u>LRLSSVTAAD</u>	<u>TAVYYCARSL</u>	
1: 101 to 150	<u>ARTTAMDYWG</u>	<u>QGSLVTVSSA</u>	<u>STKGPSVFPL</u>	<u>APSSKSTSGG</u>	<u>TAALGCLVKD</u>	
1: 151 to 200	<u>YFPEPVTVSW</u>	<u>NSGALTSGVH</u>	<u>TFPAVLQSSG</u>	<u>LYSLSSVTV</u>	<u>PSSSLGTQTY</u>	
1: 201 to 250	<u>IC<sup>N</sup>V<sup>N</sup>HKPS<sup>N</sup></u>	<u>TKVDKKVEPK</u>	<u>S<sup>CD</sup>KTHT<sup>CP</sup></u>	<u>CPAPELLGGP</u>	<u>SVFLFPPKPK</u>	
1: 251 to 300	<u>DTLMISRTPE</u>	<u>VT<sup>C</sup>VVDVSH</u>	<u>EDPEVKF<sup>N</sup>WY</u>	<u>VDGVEVH<sup>NA</sup>K</u>	<u>TKPREEQY<sup>NS</sup></u>	
1: 301 to 350	<u>TYRVVSVLTV</u>	<u>LHQD<sup>W</sup>L<sup>NG</sup>KE</u>	<u>YK<sup>C</sup>KVS<sup>N</sup>KAL</u>	<u>PAPIEKTISK</u>	<u>AKGQPREPQV</u>	
1: 351 to 400	<u>YTLPPSRDEL</u>	<u>TK<sup>N</sup>QVSLT<sup>CL</sup></u>	<u>VKGFYPSDIA</u>	<u>VEWES<sup>NG</sup>QPE</u>	<u>NNYKTT<sup>PP</sup>VL</u>	
1: 401 to 449	<u>DSDGSFFLYS</u>	<u>KLTVDKSRWQ</u>	<u>QGNVFS<sup>C</sup>SV<sup>M</sup></u>	<u>HEALH<sup>N</sup>HYTQ</u>	<u>KSLSLSPG<sup>K</sup></u>	
2: 1 to 50	<u>DIQMTQSPSS</u>	<u>LSASVGDRVT</u>	<u>ITCRASQDIS</u>	<u>SYLN<sup>W</sup>YQ<sup>Q</sup>KP</u>	<u>GKAPKLLTY<sup>Y</sup></u>	Light chain
2: 51 to 100	<u>TSRLHSGVPS</u>	<u>RFSGSGSGTD</u>	<u>FTFTISSLQP</u>	<u>EDIATYY<sup>C</sup>QQ</u>	<u>GNTL<sup>P</sup>YTFGQ</u>	
2: 101 to 150	<u>GTKVEIKRTV</u>	<u>AAPSVFIFPP</u>	<u>SDEQLKSGTA</u>	<u>SVV<sup>CL</sup>L<sup>NN</sup>FY</u>	<u>PREAKVQWKV</u>	
2: 151 to 200	<u>D<sup>N</sup>ALQSG<sup>N</sup>SQ</u>	<u>ESVTEQDSKD</u>	<u>STYLSSTLT</u>	<u>LSKADYEKHK</u>	<u>VYACEVTHQG</u>	
2: 201 to 214	<u>LSSPVTKSF<sup>N</sup></u>	<u>RGE<sup>C</sup></u>				



Рекомендуется предоставлять аминокислотную последовательность с указанием расположения дисульфидных связей, сайтов гликозилирования и других специфических регионов, например мест расщепления протеазами.



# РАЗДЕЛ 3.2.S.1.2. СВЕДЕНИЯ О СТРУКТУРЕ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЙ



Также стоит дополнять сведения об аминокислотной последовательности подробной схемой строения антитела.



## ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПРИВОДИТСЯ:

- Химическое наименование (IUPAC), CAS номер

- Эмпирическая брутто формула:  $C_{xxx}H_{yyy}N_{zzz}O_{yyy}S_{kkk}$

- Молекулярная масса:  $999\ 999,9$  Да ( $\sim 1000$  кДа)

- Гликозилирование:

*N-связанное гликозилирование: N сайтов (AAA; BBB; CCC...)*

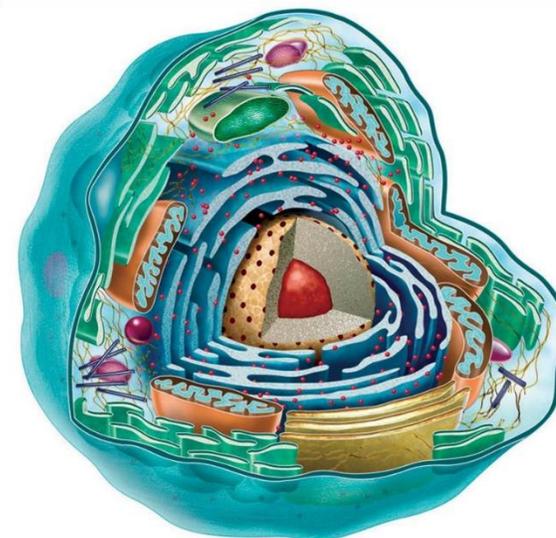
*O-связанное гликозилирование: M сайтов (DDD; EEE; FFF...)*

- Дисульфидные связи:

*N дисульфидных связей: Caa-Cbb, Cccc-Cddd ...*

- Линия клеток.

В том числе для, например, тяжелой и легкой цепей, гликозилированных и дегликозилированных димера и мономера





### РАЗВЁРНУТЫЙ ВАРИАНТ РАЗДЕЛА ВКЛЮЧАЕТ:

- Данные о вариантах продукта:

*гетерогенность с точки зрения различных степеней гликозилирования и замен аминокислот, вариации АК последовательности в части наличия или отсутствия концевых остатков лизина тяжелых цепей, формы N-концевых остатков глутамина в тяжелых цепях.*

- Структура более высокого порядка:

*β-складчатая или α-спиральная.*

- Обзор доменов:

*Исходное человеческое антитело, подгруппа, домены CH1/CL/CH2 «дикого типа».*

- Иллюстрация дизайна:

*Например: «Рекомбинантное антитело вырабатывается в клетках CHO и состоит из двух различных тяжелых цепей (VEGF-HC: HC1 с 452 аминокислотными остатками, LOG-2-HC: HC2 с 462 аминокислотными остатками; без C-концевого лизина) и двумя различными легкими цепями (VEGF-LC: LC1 с 214 аминокислотными остатками, LOG-2-LC: LC2 с 213 аминокислотными остатками)».*





ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ТОМ, ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ЛС, ИСПОЛЬЗОВАННАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ, ИНФОРМАЦИЯ, УЖЕ ПРИСУТСТВОВАВШАЯ В РАЗДЕЛЕ СТРУКТУРА, В Т. Ч. СТЕПЕНЬ И САЙТЫ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ, ОБЩИЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ, ССЫЛКИ НА ДРУГИЕ РАЗДЕЛЫ.

### НАПРИМЕР

*Цинксалициломумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело подкласса IgG1, взаимодействующее с В-клетками, направленное против GD-30 и GD-50.*

...

*Цинксалициломумаб производится с использованием генетически модифицированных клеток *Ursus arctos*, а также содержит мутацию N111A, которая приводит к получению негликозилированных тяжелых цепей.*

...

*Молекула Цинксалициломумаба состоит из двух тяжёлых цепей, содержащих 1000 аминокислотных остатков в каждой, и двух лёгких цепей, содержащих 500 аминокислотных остатков в каждой.*

...

*Молекулярная масса Цинксалициломумаба составляет +100500 Да. Структура Цинксалициломумаба представлена в разделе 3.2.S.1.2. Данные по подтверждению структуры описаны в разделе...*





ТАКЖЕ РАЗДЕЛ СОДЕРЖИТ ДАННЫЕ О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ СУБСТАНЦИИ.

### В КРАТКОМ ВИДЕ:

Йодомуаб представляет собой прозрачную от бесцветного до жёлтого цвета жидкость.

Коэффициент экстинкции составляет...

Изоэлектрическая точка: ...

Подкласс иммуноглобулинов IgG1 с  $V_{H1}$  (HC2) и  $V_{H3}$  (HC1) ...

Гликозилирование: ...

pH: от ... до ...

...

Прочие физико-химические свойства представлены в разделе 3.2.S.3.1

ИЛИ

### В РАЗВЕРНУТОМ ВИДЕ:

Йодомуаб представляет собой прозрачную от бесцветного до жёлтого цвета жидкость с pH ... - ... .

#### *ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:*

Молекулярная масса (MALDI-TOF MS) ...

Гидрофобные варианты (GC-MS, HPLC-RP) ...

Электрофоретические свойства (CE-SDS, cIEF) ...

Хроматографические свойства (SEC-HPLC, HPLC-RP) ...

#### *СТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:*

Структура высокого порядка (UV-CDS, UVS) ...

Термическая устойчивость (DSC) ...

N-связанный гликановый профиль (HPLC-FLD) ...

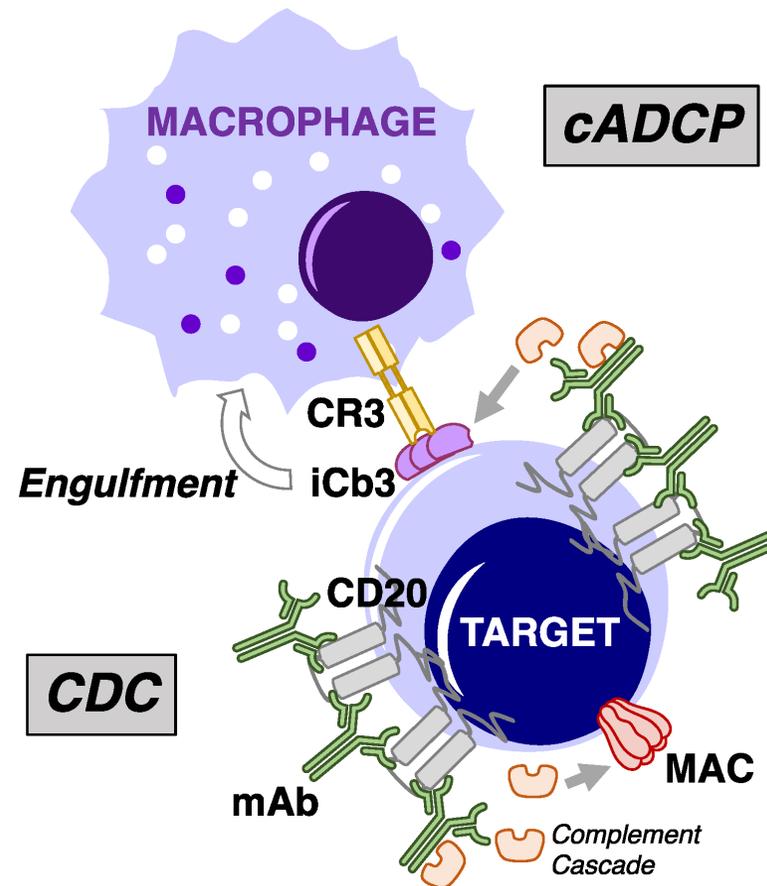
#### *БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:*

Ферментная активность (Analysis - pNP) ...

Связывающая афинность (CI-MPR) ...



ОПИСАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЖЕЛАТЕЛЬНО ПРИВОДИТЬ  
КАК В ТЕКСТОВОМ ВИДЕ, ТАК И В ФОРМАТЕ СХЕМЫ, НАПРИМЕР:





## РАЗДЕЛ ДОЛЖЕН ВКЛЮЧАТЬ:

- План исследования;
- Перечень изученных характеристик с указанием использованных методов;
- Первичные данные, включая графические материалы (хроматограммы, спектры, масс-спектры, электрофореграммы и др.);
- Резюмирующие сведения, включая графики и тренды;
- Оценку результатов, сравнение с теоретическими значениями, критериями, литературными данными, другими МАВами;
- Сравнительный анализ с другими сериями по каждой характеристике.

## Информация об использованных образцах и этап их получения

1. Первичный стандартный образец серии №...;
2. Образцы серий субстанции полученные с этапа:
  - Клинической разработки;
  - Производственного процесса:
    - Предлабораторного;
    - Полулабораторного;
    - Лабораторного;
    - Полупромышленного;
    - Коммерческого:
      - Для клеток с возрастом А.....
      - Для клеток с возрастом Я.



## ПОМИМО ИСХОДНЫХ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИССЛЕДОВАТЬ И ОБРАЗЦЫ АФС С «ЗАДАНЫМИ» ИЛИ СПЕЦИФИЧНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ, НАПРИМЕР:

1. Варианты продукта, обогащенные специфичными примесями (высокомолекулярные варианты; фрагменты и др.);
2. Деградированные образцы;
3. Изолированные фракции, содержащие, например, определённые изоформы;
4. Образцы серий коммерческого производства, подвергавшиеся воздействию стрессовых условий.



## РЕКОМЕНДУЕТСЯ УКАЗЫВАТЬ КОЛИЧЕСТВО ПРОВЕДЁННЫХ ИСПЫТАНИЙ ДЛЯ КАЖДОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЖДЫМ ИСПОЛЬЗОВАННЫМ МЕТОДОМ, НАПРИМЕР:

*«...Установление фактических молекулярных масс проведено методов ЖХ/МС в 4-х независимых испытаниях. Представленные результаты является усреднённым значением указанных 4-х независимых испытаний. Проведен расчёт RSD...».*

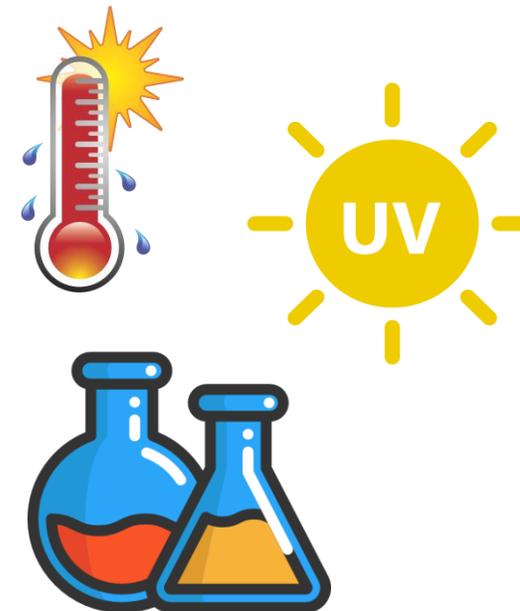
**Оценке подлежит первичная структура, структура высокого порядка, посттрансляционные модификации. Исследования должны быть проведены с использованием принципа ортогонального подхода**



### Примеры стрессовых условий для подготовки образцов:

- Воздействие повышенных температур;
- Воздействие высокого значения pH;
- Воздействие низкого значения pH;
- Воздействие физиологических условий;
- Окислительное воздействие;
- Воздействие раствора глюкозы;
- Воздействию света и/или УФ-излучения

По отдельности  
и в комбинациях



ПОМИМО ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЛЯ ВАРИАЦИЙ ПРОДУКТА СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ОЦЕНКУ АКТИВНОСТИ И ВОЗМОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ.



## Определение молекулярной массы трампарамумаба:

**Важные данные** (например):

Метод: GC- ESI MS

Цель: Подтверждение предсказанных молекулярных масс интактного МАВа, интактного дегликозилированного МАВ, восстановленных лёгкой и тяжёлой цепей (LC и HC), восстановленной дегликозилированной HC.

Определение доли Ig (%), определение доли гликанов (%).

Методика испытаний: *описание в общем виде, с указанием основных и специфических реактивов и материалов, этапов пробоподготовки, особенностей используемого оборудования (например, детектора) и т. п.*

На каких этапах разработки использовался данный метод (для каких образцов).





# РАЗДЕЛ 3.2.S.3.1. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦЕЛОСТНОСТЬ

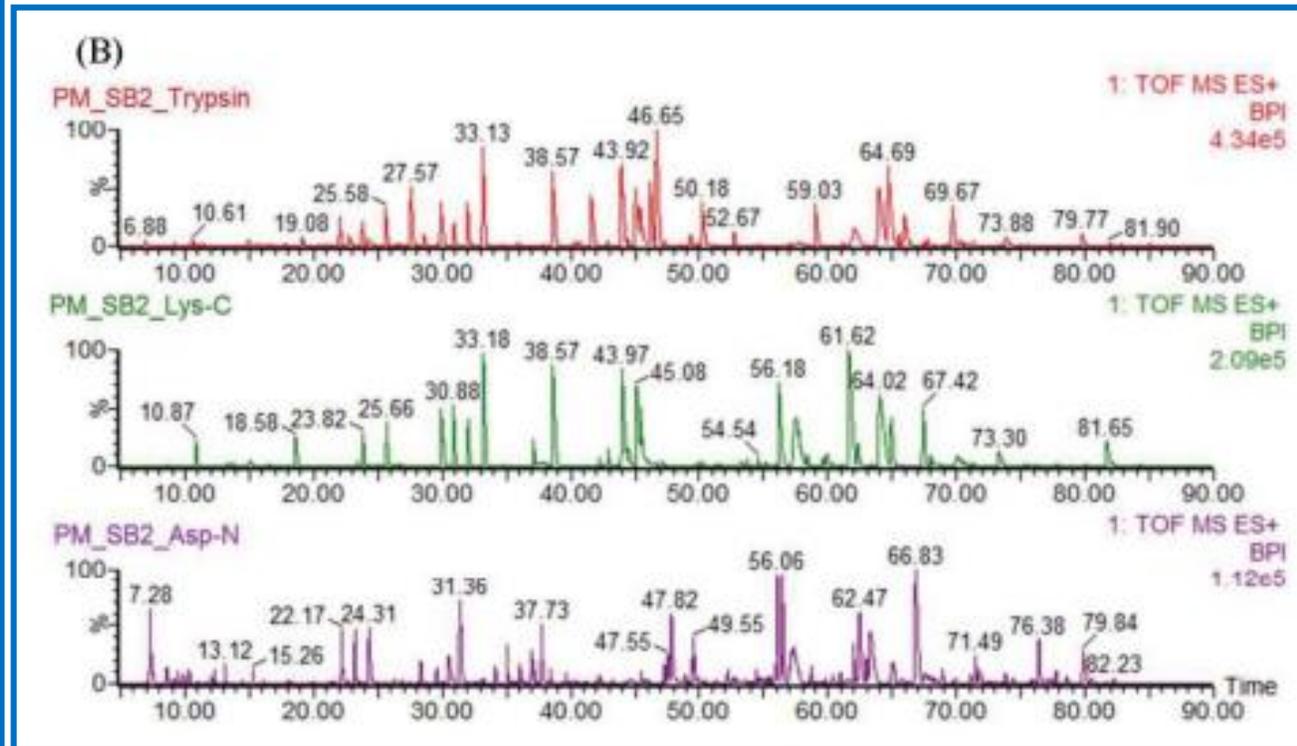
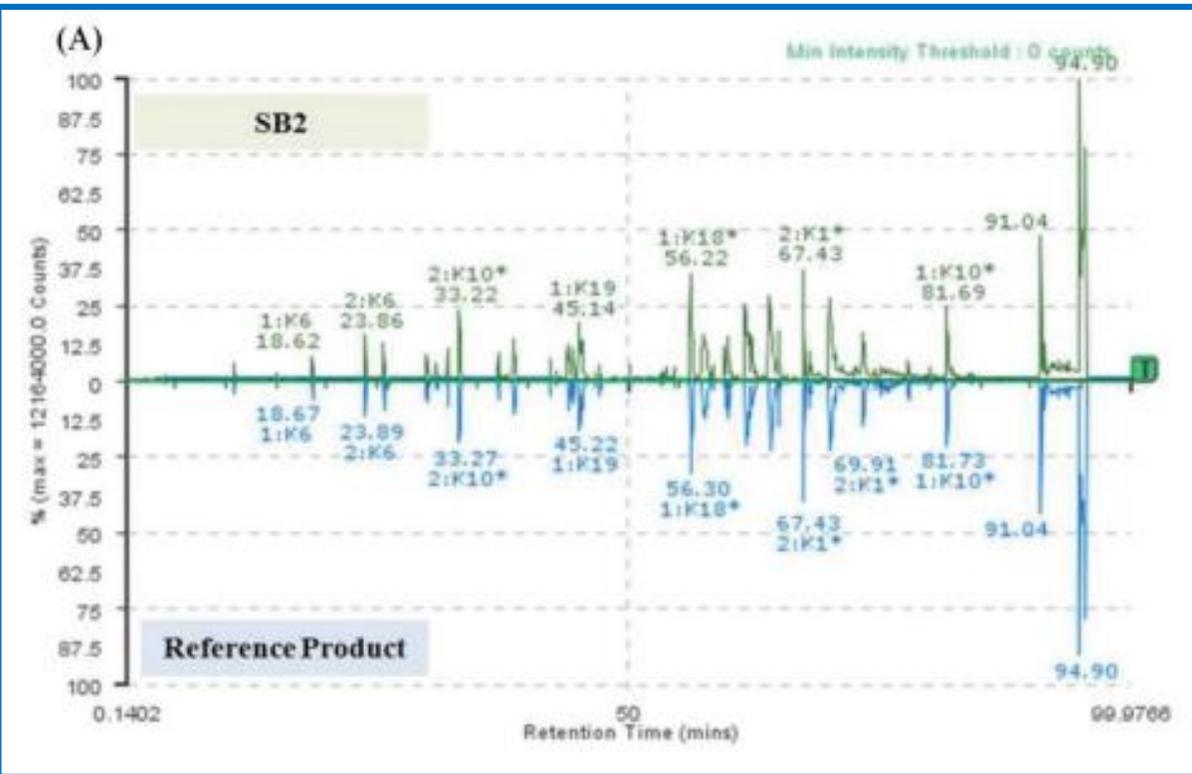


Пример формы для предоставления результатов определения аминокислотной последовательности:

Наименование пептидного фрагмента	Пептидный фрагмент в АК последовательности	Теоретическая молекулярная масса (Да)	Фактическая молекулярная масса (Да)	АК последовательность фрагмента
Тяжёлая цепь				
H1	1-19	1111,1	1000,2	RYYTTLGPSSEFVDWCR
H 29 Гликопептид	290-304	3000,3	3000,1	G0f-DFRLSQVQSSHTF
H 42 H 43	412-423	500,5	550,9	VCNKRFDQSAT
H 41 без Lys	446-450	700	700	FVDW
H 41 с Lys	446-451	701	702	FVDWK
Покрытие тяжёлой цепи 99,9 %				
Лёгкая цепь				
L1	1-10	2000,8	2000,9	KLYSCNREWQ
L21 L22	192-215	1795,79	1795,04	RPYFNLLSSVTAEDQGDTAQQYY
Покрытие лёгкой цепи 99,9 %				



Пример графических материалов к результатам определения аминокислотной последовательности:



МЕТОДИКИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ С ДВУМЯ ДРУГИМИ ФЕРМЕНТАМИ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ В КАЧЕСТВЕ ОРТОГОНАЛЬНЫХ



## Этапы оценки:

- Разработка технологии производства;
- Клинические испытания;
- Сравнительная оценка активности различных вариантов продукта (с различными вариантами заряда);
- Изменение технологии производства;
- Новая производственная площадка субстанции;
- Изучение параметра в ходе стрессовых воздействий;
- Подтверждение срока годности.

ЛАБОРАТОРНАЯ  
СЕРИЯ ПРОДУКТА

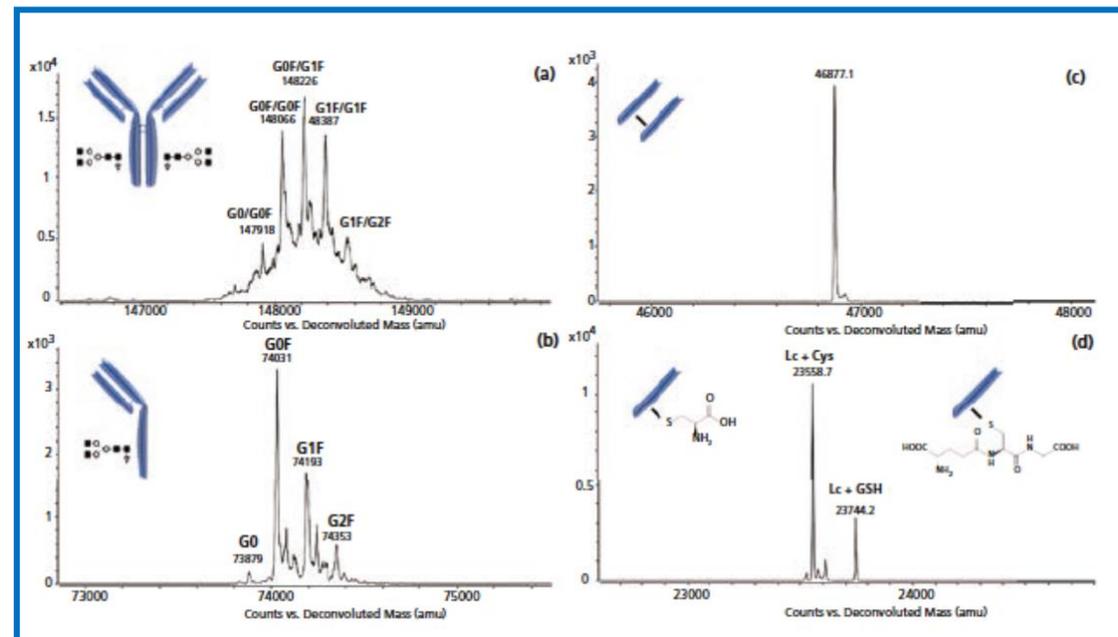
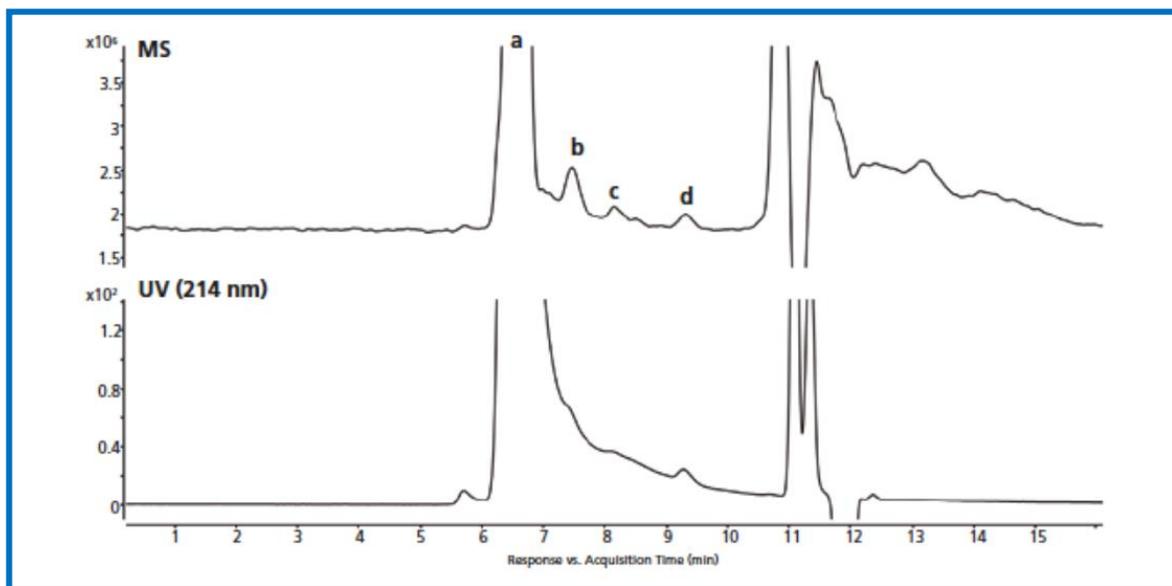
ПРОМЫШЛЕННАЯ  
СЕРИЯ ПРОДУКТА

**СВОЙСТВА ГОТОВОГО ПРОДУКТА МОГУТ ЗНАЧИТЕЛЬНО  
МЕНЯТЬСЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ ОДНОГО ЭТАПА К ДРУГОМУ!**





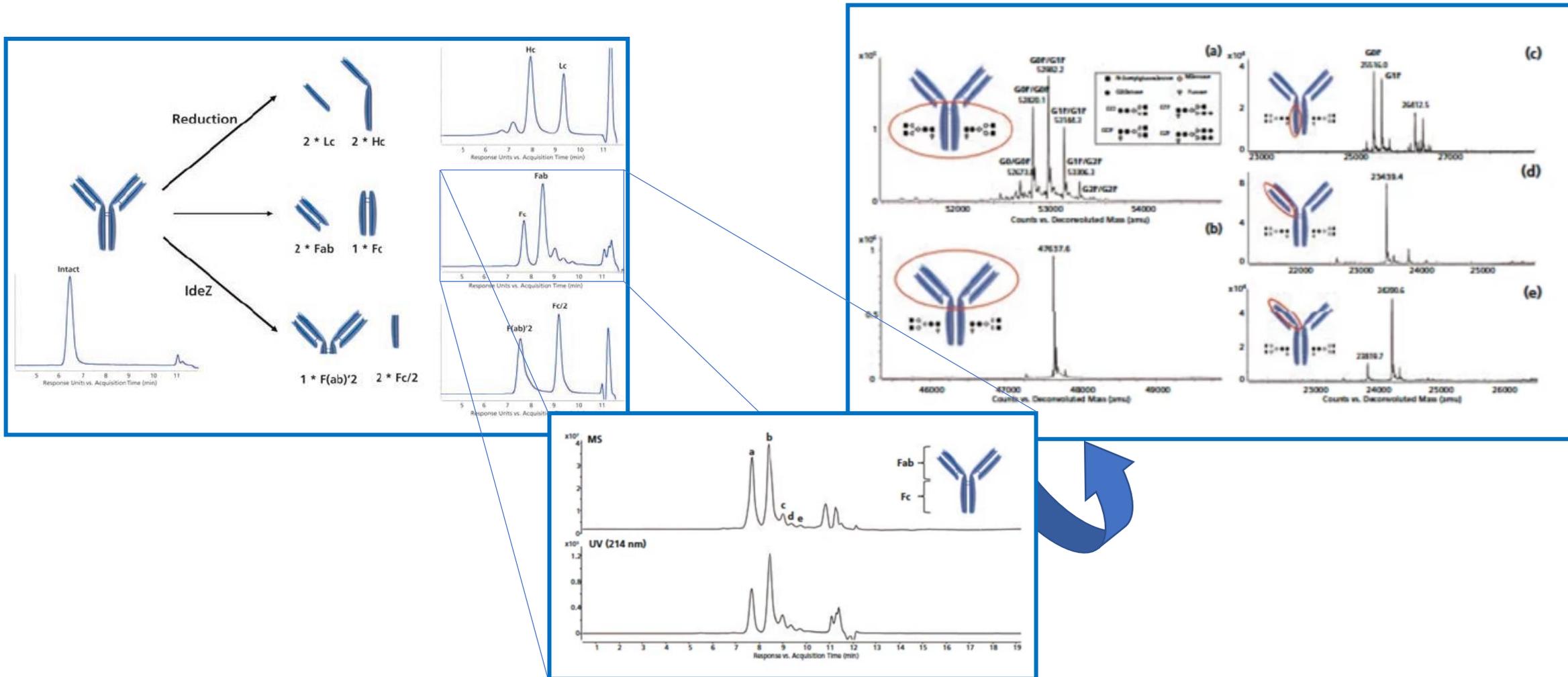
Пример графических материалов к результатам определения молекулярной массы:





# РАЗДЕЛ 3.2.S.3.1. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦЕЛОСТНОСТЬ

Пример графических материалов к результатам подтверждения структуры:





## ВАРИАНТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ И ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ

СЛЕДУЕТ ОЦЕНИВАТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА  
С ВЫДЕЛЕНИЕМ И ИЗУЧЕНИЕМ ФРАКЦИЙ ПРОДУКТА С ИЗМЕНЕНИЯМИ

### Пример возможных модификаций:

- Оценка уровня (%) наличия вариантов последовательности, отличных от теоретической;
- Циклизованные N-концевые остатки НС в целом или по отдельным доменам, содержащие глутамин (%) или пироглутамовую кислоту (%);
- Содержание цепей с С-концевым лизином и степень (%) его отщепления;
- Оценка уровня дезамидирования в функциональных (в CDR в доменах) и нефункциональных (НС1 и НС2) центрах;
- Оценка окисления с указанием конкретных участков (Met15, Met 457...), а также их расположения относительно CDR участков;
- Изомеризация/сукцинимид: остаток, наиболее подверженный изомеризации во время стрессового воздействия, Asp235 (CDR) и НС2 (не функциональный).





## ПОДТВЕРЖДЕНИЕ НАЛИЧИЯ, ПОЛОЖЕНИЯ ДИСУЛЬФИДНЫХ СВЯЗЕЙ.

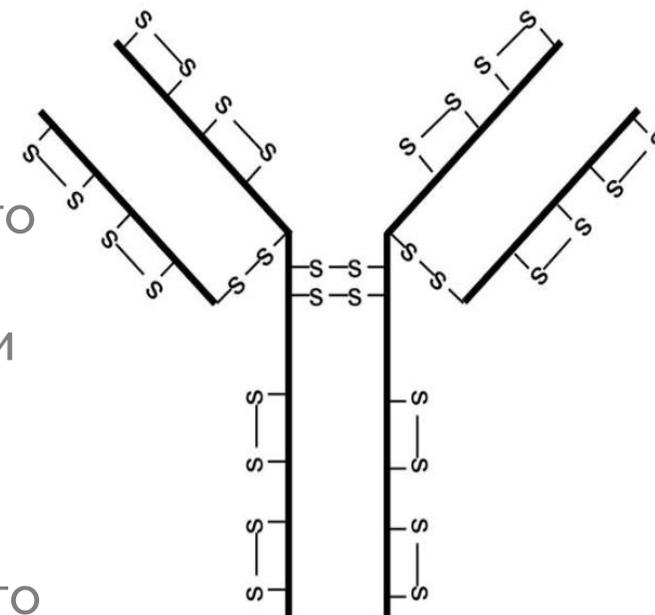
### Пример представления данных

Количество пар пептидов связанных дисульфидными связями, в том числе по сравнению с теоретически рассчитанным.

Метод: ЖХ-МС

Общее описание методики: Последовательное испытание в невозстанавливающих условиях с использованием комбинированного ферментативного пептидного картирования с последующим восстановлением продуктов расщепления и испытанием ЖХ-МС, при котором дисульфидные связи подтверждают за счет исчезновения пиков с указанными связями после восстановления и появления пептидов, содержащих восстановленные остатки цистеина.

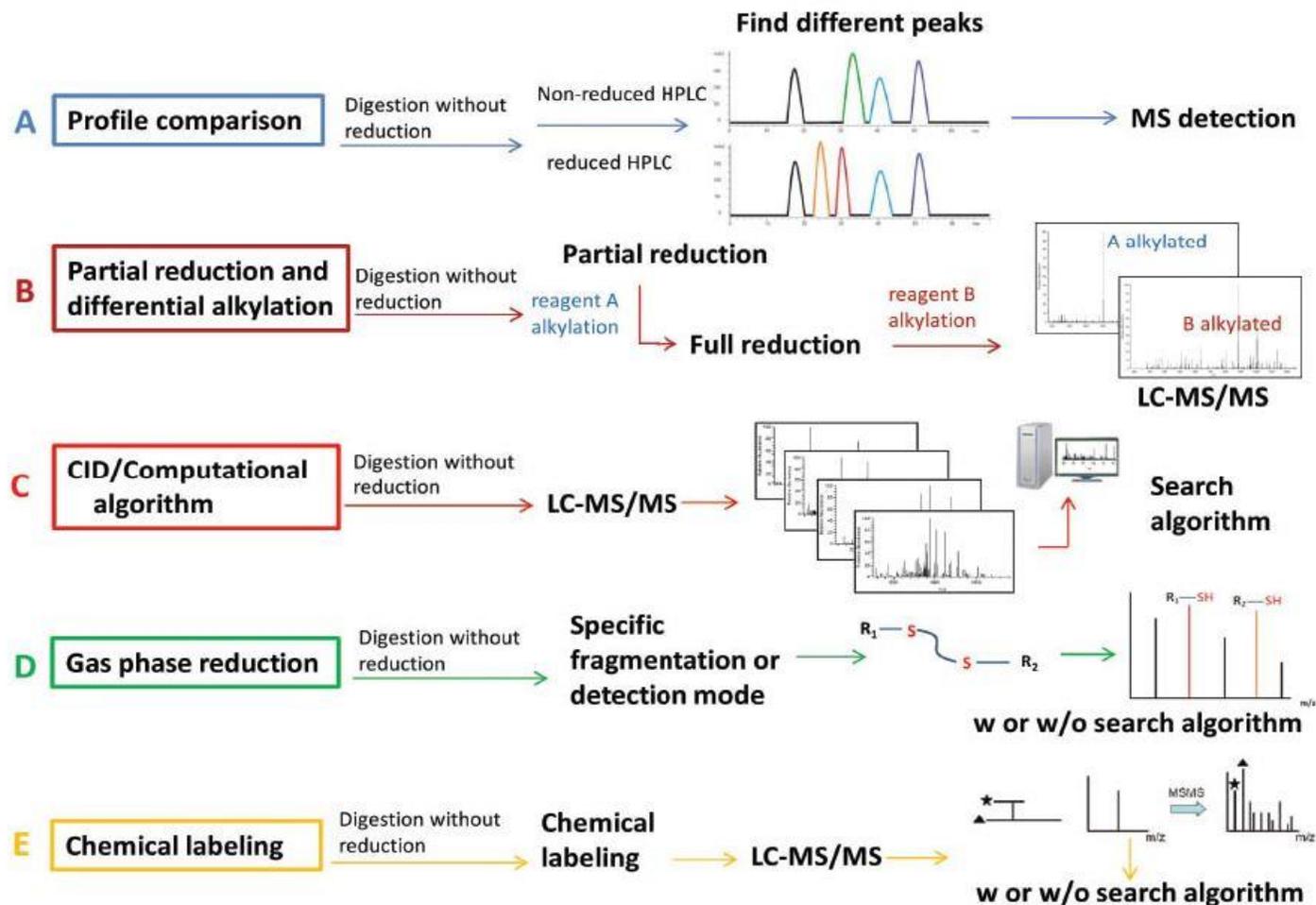
Содержание изменённых дисульфидных связей (%): Анализ свободного тиола RP-UHPLC HL указывает на неправильную внутрицепочечную дисульфидную связь в HC (Cys117- Cys228).





# РАЗДЕЛ 3.2.S.3.1. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦЕЛОСТНОСТЬ

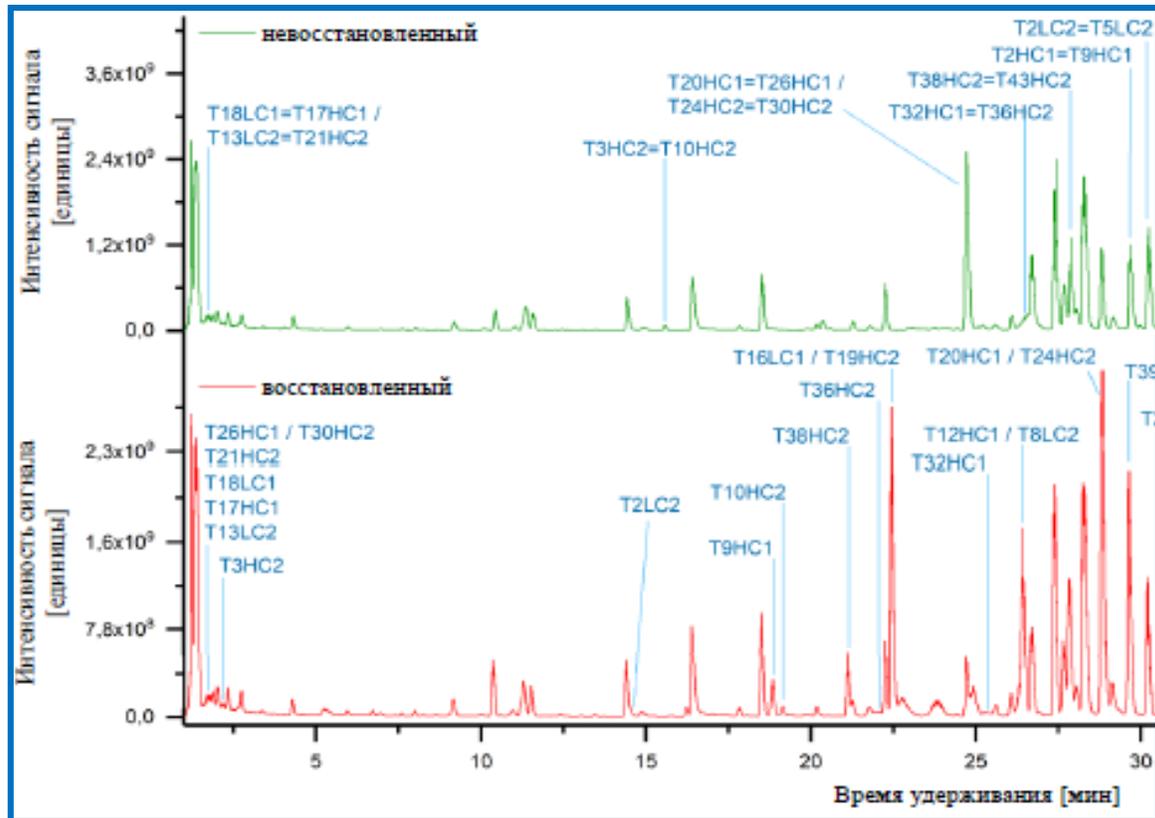
## ОПИСАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ДИСУЛЬФИДНЫХ СВЯЗЕЙ (ДЕТАЛИ МОГУТ ВАРЬИРОВАТЬСЯ)





Пример графических материалов к результатам подтверждения наличия, положения дисульфидных связей:

Пример формы для предоставления результатов подтверждения наличия, положения дисульфидных связей:



Связь	Связанные пептиды	Дисульфидная связь	Прогнозируемая масса (Да)	Измеренная масса (Да)
Внутрицепочечн.	$T_{\gamma}LC_2 = T_{\gamma}LC_2$	$C_N = C_M (LC_2)$	9999,9999	9999,9992
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Между LC-HC	$T_{\alpha}LC_1 = T_{\beta}HC_1 / T_{\beta}LC_2 = T_{\alpha}HC_2$	$C_G = C_H (LC_1 = HC_1) / C_K = C_L (LC_2 = HC_2)$	...	...
Внутрицепочечн.	$T_{\gamma}HC_1 = T_{\beta}HC_1$	$C_M = C_N (HC_1)$	...	...
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Внутрицепочечн.	...	...	...	...
Между HC-HC	$T_{\alpha}HC_1 = T_{\beta}HC_2$	$C_R = C_S (HC_1 = HC_2)$	...	...
...	...	...	...	...



## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА О НАЛИЧИИ СВОБОДНЫХ ТИОЛОВ (%).

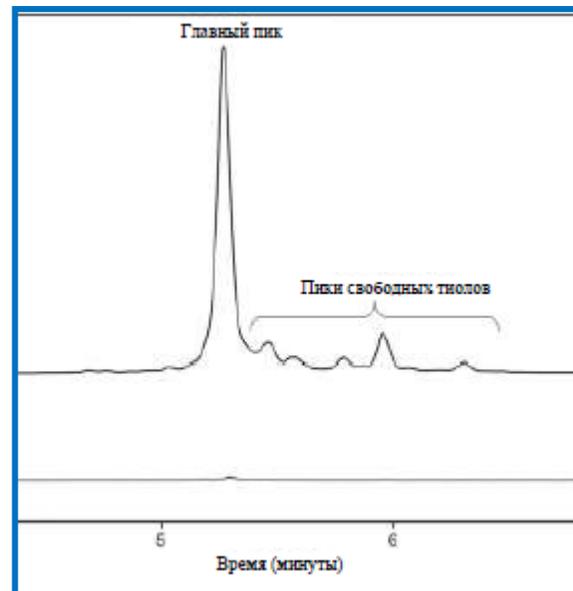
**Пример представления данных:**

Метод: GC-MS

Общее описание методики:

пептидное триптическое картирование, маркирование NEM/d5-NEM.

Результаты: На хроматограмме присутствуют множественные пики свободных тиолов, содержащих две или четыре метки NcHM, связанных с различными местоположениями свободных тиолов.



Пример графических материалов и формы для предоставления результатов.

Наименование пептидного фрагмента/ Связь	Остаток	Среднее значение (n = 3)	RSD (n = 3)
HC14-HC-78 внутрипечечн.	CysXX	< 0,1	< 0,1
	CysXX	< 0,1	< 0,1
	CysXXX	< 0,1	< 0,1
LC1-HC1 межпечечн.	CysXXX (HC1)	H/P	H/P
	CysXXX (LC1)	< 0,1	< 0,1



## УГЛЕВОДНАЯ СТРУКТУРА

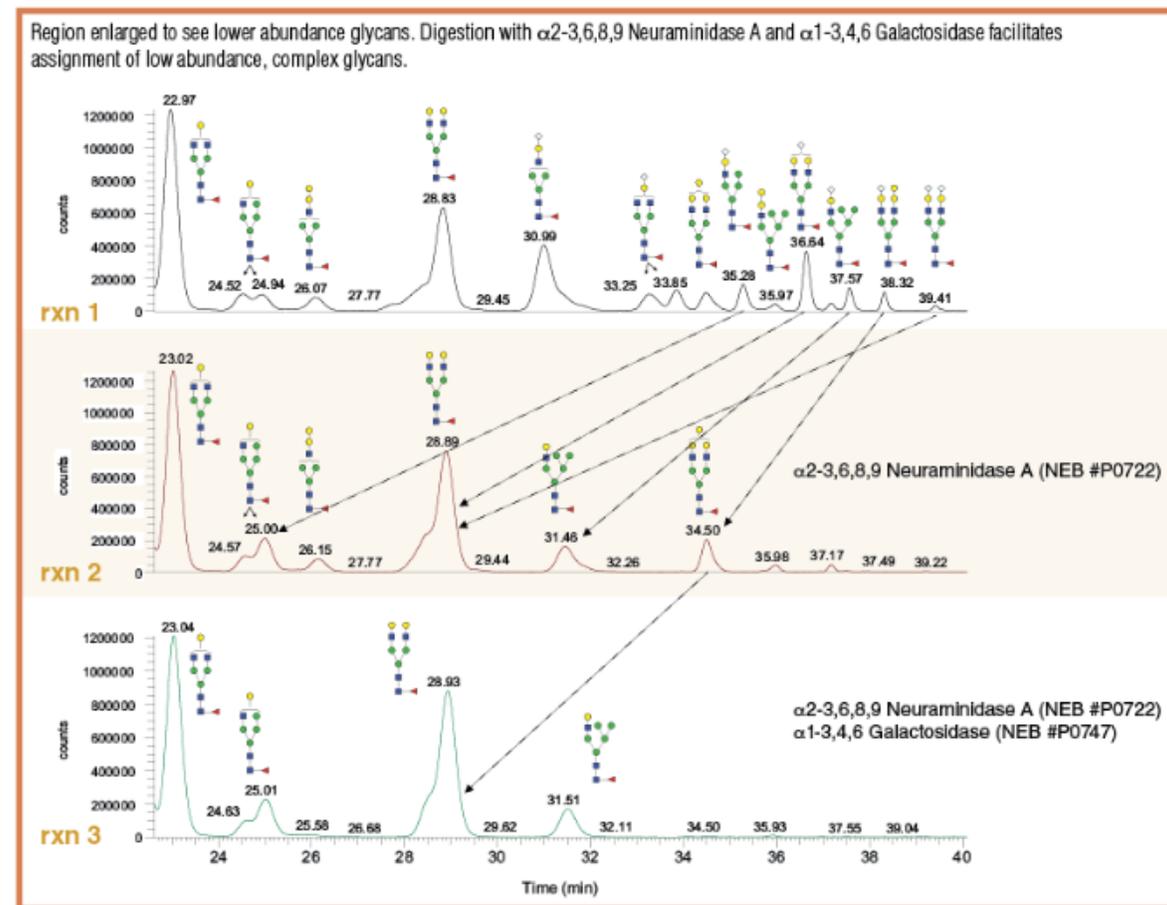
### Важные данные (например):

Указание типа (O- или N-) и сайтов гликозилирования.  
При наличии обоих типов указать соотношение (%) для каждого.

### Метод: HILIC-MS

Общее описание методики: Дегликозилирование PNGaseF с последующим хроматографированием на колонке HILIC с MS детектированием.

Результаты: Профиль олигосахаридов, содержание сиаловых кислот NAN и NGNA, подробная оценка уровня как общего профиля, так и уровней афукозилирования, галактозилирования, сиалированных форм и форм с высоким содержанием маннозы, гибридных гликоформ и т.п. Отдельно рекомендуется оценка по ожидаемым и неожиданным углеводным структурам в сравнении с фактически полученными данными.



Gal Glc Man GalNAc GlcNAc Fuc NeuAc NeuGc



## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПО РАЗМЕРУ. SEC

**Важные данные** (например):

Метод: SEC-HPLC

Оцениваемые образцы:

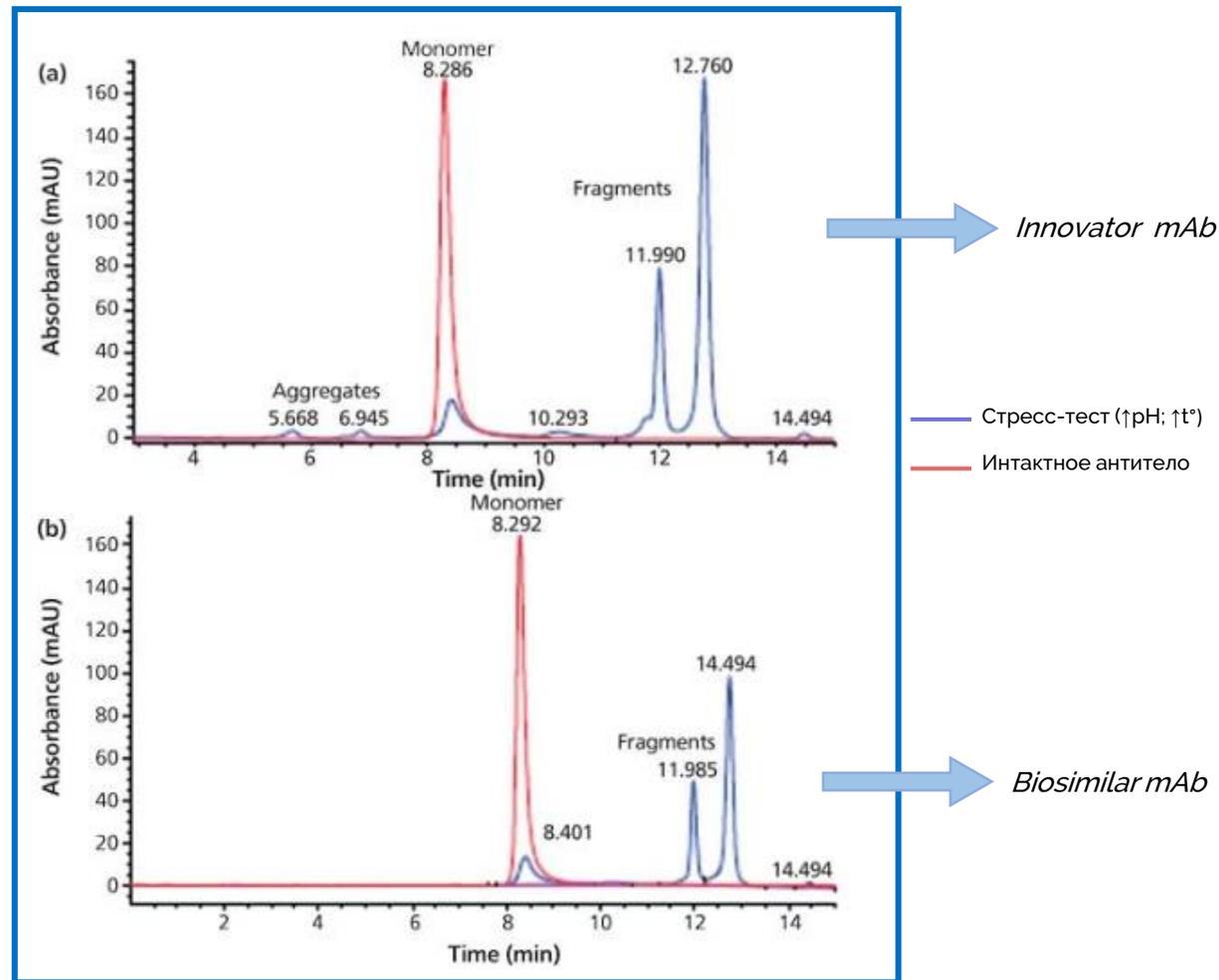
Интактные и подверженные стресс-тестам образцы, образцы других серий и производств.

Оцениваемые характеристики:

НМВ-формы (димеры и агрегаты) или НМВ-формы + ЛМВ-формы и их строение. Оценка низкомолекулярных (LMW) форм данным методом должна быть обоснована и всегда быть дополнена оценкой фрагментов методом КЭФ.

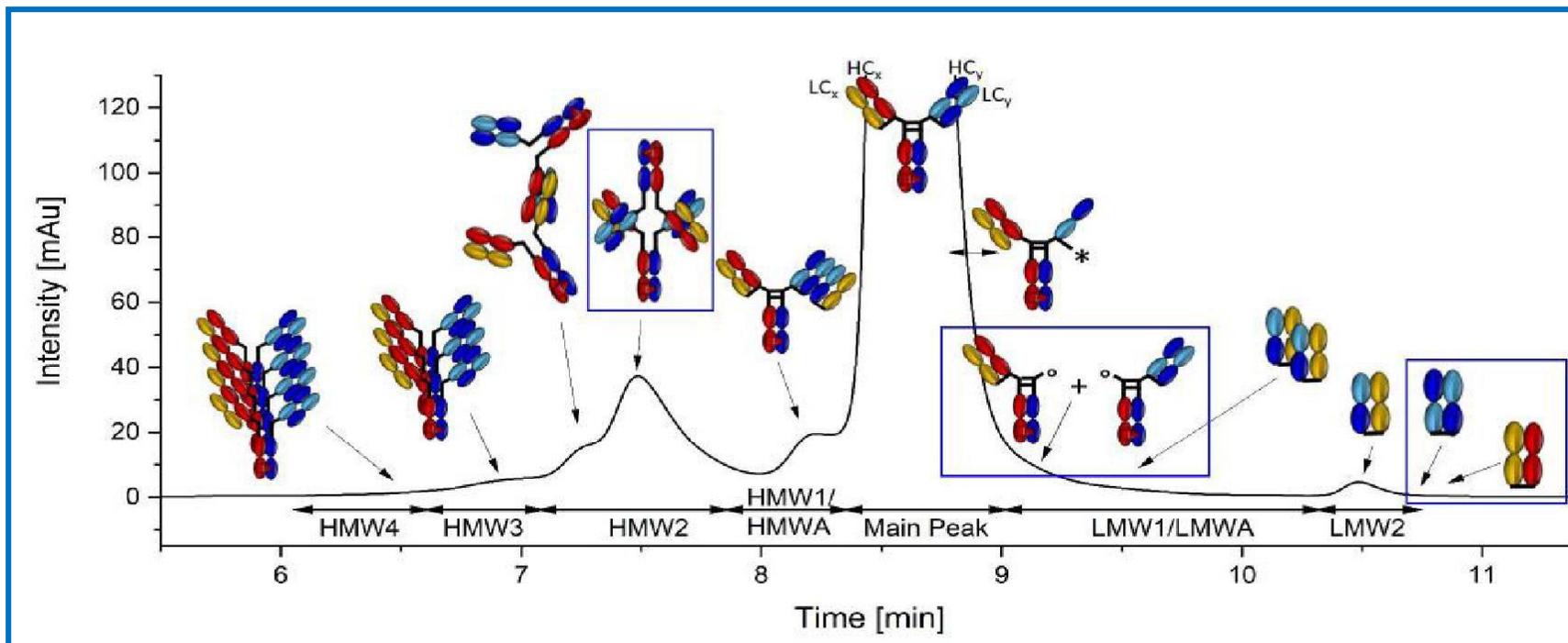
**Результаты:**

Пик	Теоретическая масса (Да)	Измеренная масса (Да)	Вид	Виды, преобладающие во фракции	Относительная активность анти-LOG-2(%)	Относительная активность анти-GSAA (%)
НМВ 4	99 999.90	99 999.80	Тетрамер (GxF) + 3x99999.9 Да	SEC-1	333b	33b
НМВ...	...	...	...	...	...	...
Мономер			Мономер (GxF)	Главный пик (SEC)	101	103
LMW 1/			Мономер - Ang2 - LC + Cys	(SEC-4)	222b	22





## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПО РАЗМЕРУ. SEC



Сравнительная оценка различных вариантов МАВ, обогащённых различными примесными фракциями, выделенные и исследованные в испытаниях активности.  
важный этап разработки



## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПО РАЗМЕРУ. КЭФ

Пример представления данных:

Метод: CE-SDS (в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях)

Оцениваемые образцы:

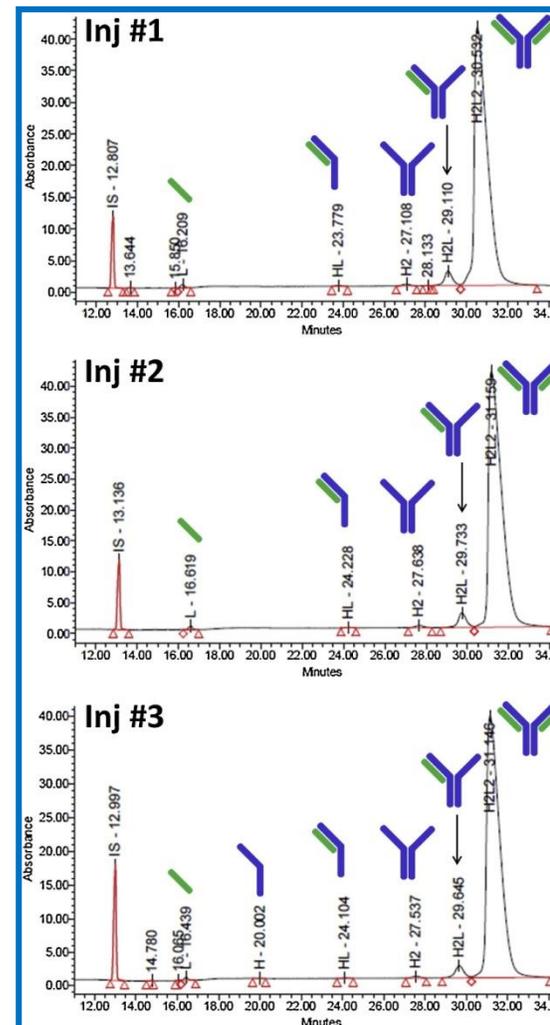
Интактные и подверженные стресс-тестам образцы, образцы других серий и производств.

Оцениваемые характеристики:

LMW-формы (фрагменты).

Результаты:

Пик	Термическое стрессовое воздействие	Стрессовое воздействие высокого значения pH	Стрессовое воздействие высокого значения pH + высокая температура	Стрессовое воздействие низкого значения pH	Стрессовое воздействие физиологических условий	Окислительно стрессовое воздействие	Стрессовое воздействие раствора глюкозы	Стрессовое воздействие раствора глюкозы + высокая температура	Контроль исследования стрессового воздействия	
										(% CPA)
Легкие цепи										
Пик 1 LC1-LC2 димер+ Fab										
Негликозилированные HC-LC										
Негликозилированные HC1-HC2										
HC1-HC2-LC										
Мономер										
Пик агрегата 3										
Пик агрегата 4										
Сумма LMW-форм										
Сумма HMW-форм (агрегаты)										



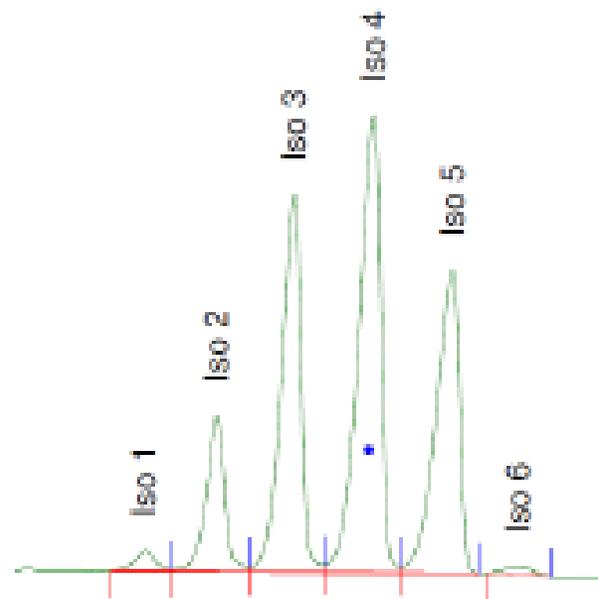
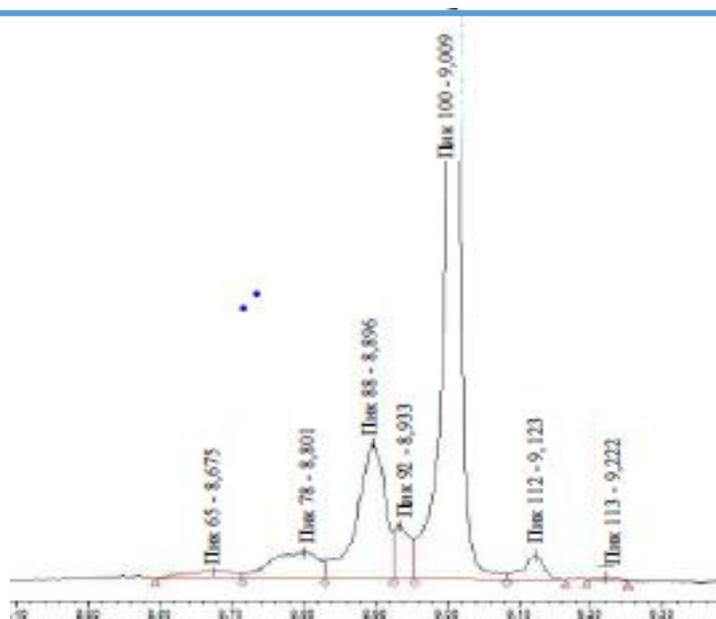
Пример графических материалов.



## ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПО ЗАРЯДУ

Относятся к показателям, оценивающим структурную целостность объекта.

*Ранее в досье и НД относили данный показатель к «Чистоте». В настоящее время эксперты Учреждения рекомендуют включать данный метод в подтверждение подлинности и вводить в качестве самостоятельного показателя. Монография Ph. Eur. на MAV включает оценку изоформ именно в раздел «Молекулярная идентичность и структурная целостность».*







# РАЗДЕЛ 3.2.S.3.2 СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕСЯХ.

ПО ТИПУ ПРИМЕСЕЙ

**Прионы**

**Вирусы**

**Контаминанты**

РОДСТВЕННЫЕ СТВОРИТЕЛИ...  
ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ПРИМЕСИ  
Не используются...

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ

## ПО ЭТАПАМ ИЗУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ПРИМЕСЕЙ:

Этап «Система ГБК и РБК»

Этап «Ферментация, культивирование и сбор»

Этап «Генетическая разработка»

Этап «Очистка белка»

Этап «Характеристика и контроль» (АФС, in-balk, продукт)



РегЛек

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**