

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
Требования к стандартным образцам в досье на биологические
лекарственные средства

Москва 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	497
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	499
ВВЕДЕНИЕ	500
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	503
1 Общие положения	503
2 Особенности аттестации стандартных образцов для контроля качества биологических лекарственных средств.....	504
2.1 Рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности рекомбинантных терапевтических белков	505
3 Содержание досье по стандартным образцам	512
3.1 Стандартные операционные процедуры (СОПы) на методики для установления аттестованных значений СО и оценки критических показателей качества БЛС	513
3.2 Отчеты по валидации методик.....	513
3.3 Результаты исследований: установление значений аттестуемых характеристик и критических показателей качества, исследование однородности.....	514
3.4 Исследование стабильности	515
3.5 Оформление документов по результатам аттестации стандартных образцов	518
3.6 Внесение изменений в регистрационное досье в отношении использования стандартных образцов и материалов.....	519
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	522
ПРИЛОЖЕНИЕ А	526
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	530
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	549

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем Руководстве применяют следующие термины с соответствующими определениями.

- Аттестованная характеристика стандартного образца – показатель, характеризующий наличие, содержание или свойство действующего вещества, примесей, вспомогательных веществ, который или значение которого устанавливают при аттестации СО и приводят в паспорте на СО
- Аттестация стандартного образца – исследование стандартного образца с целью подтверждения пригодности его использования и установления аттестуемых характеристик (для количественных методов – значений аттестуемых характеристик) и удостоверение этих характеристик оформлением паспорта, макета первичной и, при необходимости, вторичной этикеток, инструкции по применению (при наличии)
- Однородность стандартного образца – идентичность содержимого каждой ампулы (флакона) данной серии по составу, количеству, активности и стабильности содержимому всех остальных ампул (флаконов) данной серии.
- Стабильность стандартного образца – свойство стандартного образца, выражающееся в неизменности аттестованных характеристик/значений аттестованных характеристик в течение указанного в паспорте на СО срока годности при соблюдении условий хранения и применения.
- Стандартные образцы – вещества независимо от природы происхождения, в сравнении с которыми осуществляется контроль качества испытуемых лекарственных средств
- Международный стандартный образец – стандартный образец, активность которого выражена в Международных или других единицах. Международные стандартные образцы утверждает Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)

Фармакопейный стандартный образец	– стандартный образец, предназначенный для использования в соответствии с указаниями фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации
Изучение стабильности СО	– изучение материала СО в целях установления срока годности, определения условий хранения, применения и транспортирования, при которых оцениваются возможные изменения значений аттестованной характеристики СО под влиянием таких факторов, как температура, влажность (при необходимости), освещенность (при необходимости) при хранении
Срок годности стандартного образца	– интервал времени, исчисляемый с момента выпуска СО, в течение которого гарантируется соответствие значений аттестуемых характеристик СО указанным в паспорте.
Первичная упаковка	– упаковка, непосредственно соприкасающаяся с материалом СО
Вторичная упаковка	– упаковка, в которую помещают СО в первичной упаковке
Первичный стандартный образец	– стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для предполагаемого использования, аттестация которого осуществляется без сравнения с существующими стандартными образцами
Вторичный стандартный образец	– стандартный образец, аттестованный путём сравнения с первичным стандартным образцом

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие сокращения и обозначения.

БЛС	–	биологические лекарственные средства
ВЭЖХ	–	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЕАЭС	–	Евразийский экономический союз
СО	–	стандартный образец
СОп	–	стандартный образец предприятия
МСО	–	международный стандартный образец ВОЗ
МЕ	–	Международная единица
ФСО	–	фармакопейный стандартный образец
УО	–	уполномоченный орган
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
EDQM	–	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению Совета Европы)
ICH	–	The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования у человека)
ISO	–	International Organization for Standardization (Международная организация по стандартизации)
OMCL	–	Official Medicines Control Laboratory (Официальная лаборатория по контролю лекарственных средств)
NIBSC	–	National Institute for Biological Standards and Control (Национальный институт биологических стандартов и контроля)
WHO	–	World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

ВВЕДЕНИЕ

Биологические стандартные образцы занимают ключевое место в системе обеспечения единства измерений при проведении испытаний БЛС, являясь вместе с методикой средством передачи единицы величины, а также обеспечивая возможность получения сопоставимых результатов при оценке качества лекарственных средств в различных лабораториях.

На международном уровне стандартизацией в области медицинских биологических препаратов занимается Отдел биологической стандартизации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), главной задачей которого является планирование разработок Международных стандартных образцов и референс-препаратов, определение их актуальности и потребностей, организация коллаборативных исследований и испытаний, организация сбора биологического материала и обеспечение технологии производства стандартов и референс-препаратов на самом современном технологическом уровне, оформление документов на эти препараты, рассылка стандартов по запросам.

Статус Международной Лаборатории Биологических Стандартов ВОЗ имеет Национальный институт биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)), который входит в состав Агентства по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения Великобритании.

Вопросы разработки, изготовления, утверждения, обращения биологических СО изложены в Руководствах ВОЗ [1, 2], которые продолжают оставаться актуальными. Использование стандартных образцов предусматривается различными международными документами в области обращения лекарственных средств [3–13], а также гармонизированными с ними документами ЕАЭС [14–20] и РФ [21]. Совершенствовались международные документы по метрологическому обеспечению стандартных образцов [22–26]. Международный стандарт ISO 34 стал международным стандартом ISO 17034:2016 [26], в который, помимо общих требований к компетентности производителей стандартных образцов, включены требования к содержанию паспортов и этикеток, к оценке однородности и стабильности, включены разделы о рисках и возможностях.

Отечественная нормативно-методологическая база Государственной системы обеспечения единства измерений в настоящее время актуализируется и гармонизируется (в том числе в отношении понятий неопределенности и прослеживаемости) с указанными документами ISO по стандартным образцам: приняты межгосударственные стандарты [27–29] и стандарт РФ [30–32].

Для получения сопоставимых результатов различными лабораториями необходимо использовать стандартный образец, аттестованный по соответствующему национальному или международному стандартному образцу, что особенно важно при контроле биологических препаратов. В биологических препаратах биологическая активность выражается, как правило, или в условных единицах - МЕ/мл при наличии международных стандартных образцов, или при их отсутствии – в других обоснованных единицах (БОЕ/мл, КОЕ/мл и др.), связанных с механизмом действия биологического препарата.

Международными документами [1–8, 13] предусмотрена возможность использования разработанного заявителем собственного референтного/стандартного образца/материала, при этом в досье должна быть показана прослеживаемость текущей серии СО до серий, прошедших доклинические и клинические испытания, технология его получения должна быть описана при подаче заявления о регистрации лекарственного средства. Технологический процесс получения стандартного образца при необходимости может отличаться от технологического процесса получения БЛС наличием дополнительных стадий очистки или требований при отборе материала. Представляемая на стандартный образец документация должна включать сведения об установлении показателей качества (характеристик) референтного материала, исследованиях при его аттестации, изучении стабильности и условий хранения.

В руководстве ВОЗ по Надлежащей практике для национальных фармацевтических контрольных лабораторий [5] приведены рекомендации по обращению со стандартными образцами, которые актуальны и для контрольных лабораторий предприятий по производству БЛС: обязательно наличие записей по работе со стандартными образцами (идентификация СО, наименование производителя, партия/серийный номер, дата утверждения, аттестованные значения, критерии пригодности системы/приемлемости результатов, сроки

годности; входной контроль при наличии; место хранения, другая необходимая информация, например, результаты исследования стабильности). Информация обо всех стандартных образцах должна содержаться в базе данных учреждения (предприятия), порядок ведения которой должен быть определен. Для каждого стандартного образца должна быть заведена отдельная папка, которая содержит сведения о конкретной серии стандартного образца.

В настоящем Руководстве изложены требования к изложению материалов в досье на БЛС в отношении стандартных образцов, использующихся при контроле БЛС, с учетом требований вышеперечисленных документов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Общие положения

Стандартные образцы используют:

- в качестве меры сравнения (для количественного определения);
- для внутрилабораторного контроля качества (оценка стабильности результатов при использовании методики; установление критериев пригодности системы для методики).

При контроле БЛС используют следующие биологические СО:

- Международные стандартные образцы ВОЗ (МСО), являются первичными СО;
- Фармакопейные стандартные образцы (ФСО). При отсутствии МСО ФСО являются первичными. При наличии МСО являются вторичными СО;
- Стандартные образцы предприятия (СОп), являются вторичными СО при наличии МСО или ФСО; при отсутствии последних СОп могут быть первичными и могут представлять собой репрезентативную серию лекарственного средства, что характерно для вновь разрабатываемых препаратов.

Производство биологических СО должно соответствовать требованиям GMP, если не обосновано иное.

В досье на лекарственное средство должны быть включены сводные материалы (сводные протоколы) по производству СО, позволяющие обеспечить прослеживаемость к СО, использованным для доклинических или клинических исследований.

Таким образом, общие требования к разделу по стандартным образцам следующие:

- стандартные образцы должны иметь паспорт (сертификат анализа), содержащий данные об аттестованном значении и его неопределенности (при наличии), назначении СО, номере серии, сроке годности, условиях хранения, описание материала СО и дополнительных свойств;
- должна быть указана схема (описание) производства и, если оно отличается от технологии получения ЛС, например, при необходимости проведения дополнительной (или) очистки стандартных материалов, это должно быть указано;

– должна быть представлена документация по порядку проведения аттестации, оформлению результатов аттестации и оценки регламентированных свойств стандартного образца, с указанием аналитических методик, которые должны быть подробно описаны и валидированы, а также результатов изучения условий хранения и стабильности стандартного образца, обосновывающие его срок годности; операции по производству стандартного (референтного) материала необходимо выполнять в соответствии с требованиями GMP и системой качества, принятой на производстве.

– следует использовать серию стандартного образца, прослеживаемую к серии, использовавшейся при проведении доклинических и/или клинических исследованиях. При смене серии стандартного образца перед ее использованием необходимо провести сравнение результатов испытания со старым и новым СО (связывающие испытания).

– биологическую активность БЛС рекомендуется выражать в единицах биологической активности, установленных с использованием национального (фармакопейного) или международного СО. Если такой стандартный образец отсутствует, необходимо приготовить собственный стандартный материал, а результаты испытания промышленных серий выражать в разработанных единицах.

2 Особенности аттестации стандартных образцов для контроля качества биологических лекарственных средств

Особенности аттестации стандартных образцов для контроля качества БЛС определяются особенностями биологических ЛС:

– недостаточность знаний для полного описания измеряемой величины биологических объектов и связанное с этим отсутствие эталонов;

– отсутствие независимых высокоточных методик, в связи с чем для аттестации СО, как правило, используют ту же методику, в которой используют данный СО, что определяет зависимость значения аттестуемой характеристики СО и его неопределенности от использующейся методики испытаний и, соответственно, ее неопределенности.

Одной из основных характеристик СО для контроля качества БЛС является специфическая активность, при определении которой часто используют методики с

применением живых бактерий, вирусов, клеток животных или самих животных, в силу чего неопределенность таких методик может быть более 20 %. Большое количество факторов, полный перечень которых, как правило, не установлен, влияет на результаты испытания биологических объектов и обуславливает вариабельность результатов аналитической методики. Для объективной оценки валидационных характеристик методик испытаний (и, соответственно, их неопределенности), особенно методик определения показателей, связанных с эффективностью и безопасностью биологических лекарственных средств, необходимо тщательное планирование экспериментальной работы, при возможности – математическое моделирование.

Отсутствие Международных стандартных образцов ВОЗ для ряда основных показателей качества биологических ЛС требует специальной программы аттестации СО, в том числе с использованием межлабораторных испытаний, несмотря на ограниченность числа лабораторий, способных участвовать в таких испытаниях (как правило, две – три).

2.1 Рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности рекомбинантных терапевтических белков

Отличительной особенностью биотехнологических лекарственных средств, является необходимость подтверждения подлинности не только на уровне специфической биологической активности, но и на уровне структуры молекулы основного действующего вещества.

Для рутинного подтверждения подлинности структуры каждой вновь получаемой серии продукта в качестве основного метода большинство производителей применяют метод пептидного картирования с УФ-ВЭЖХ детектированием продуктов ферментативного гидролиза белка и метод картирования гликанов (определения профиля гликанов) с флуоресцентным ВЭЖХ детектированием ферментативно отщепленных, меченых гликанов [33, 34].

Данные методы предполагают необходимость использования стандартного образца сравнения (СО).

Использование для пептидного картирования и определения профиля гликанов высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС), безусловно является

перспективным и более технологичным подходом, не требующим наличия СО. Однако, сегодня, данный метод только начинает находить широкое применение в рутинном анализе в связи с высокой стоимостью оборудования, особенностями эксплуатации и необходимостью наличия высококвалифицированных кадров.

Таким образом, оценка результатов рутинного подтверждения подлинности структуры каждой вновь получаемой серии продукта осуществляется путем сравнения пептидных карт/профилей гликанов испытуемого и стандартного образцов. Поскольку для новых, а также ряда сравнительно недавно зарегистрированных белков, отсутствуют международные или фармакопейные стандартные образцы, актуальной задачей становится разработка первичных СО для подтверждения структуры.

Кроме того, в настоящее время, при отсутствии стабильного обеспечения Российской биофармацевтической индустрии международными стандартными образцами, необходимо наличие отечественных фармакопейных стандартных образцов и/или стандартных образцов предприятий, позволяющих оценивать качество вновь выпускаемых серий биотехнологических белков в части подтверждения подлинности структуры.

В настоящее время нормативные международные и отечественные документы содержат общие требования к процедуре аттестации СО и не отражают специфику биологических лекарственных средств, которая требует индивидуального подхода, зависящего от природы биологического объекта. Принципиальные требования к характеристике СО для биотехнологических лекарственных средств отражены в Государственной фармакопее Российской Федерации, во всех ведущих фармакопеех мира и документах ЕАЭС [19, 21, 35, 36].

Необходимость представления сведений о стандартном образце обозначена в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств». Однако данные документы носят общий характер и не конкретизируют ни особенности требований к аттестации СО для подтверждения подлинности структуры молекулы рекомбинантных терапевтических белков, ни формат заполнения регистрационного досье в части сведений о подобных СО.

При этом очевидно, что качество СО сравнения и полнота его характеристики в значительной мере определяют объективность оценки важнейших показателей качества биотехнологического терапевтического белка – подлинности и чистоты.

Процедура разработки стандартного образца для подтверждения структуры рекомбинантного белка, а также порядок его аттестации зависят от ожидаемого статуса СО (фармакопейный стандартный образец (ФСО) или стандартный образец предприятия (СОп)), сложности структуры белковой молекулы (наличия нескольких аминокислотных цепей, гликозилирования, направленного модифицирования и т.д.), состава и формы выпуска фармацевтической субстанции.

Тем более, что посттрансляционные модификации белковой молекулы, а также профиль направленной модификации белка, например, конъюгирования (если применимо), как правило индивидуальны для каждой технологии [7, 12, 37, 38]. При этом для направленно модифицированных белков, помимо полной характеристики целевого белка, необходима оценка характеристик модифицирующего агента и конечного конъюгата. Для модифицирующего агента необходима оценка всех показателей качества, предусмотренная нормативным документом (при наличии) и в зависимости от его природы.

Характеристика модифицированного белка должна включать:

- степень модификации;
 - требования к позиционным изомерам;
 - конформационную структуру, включая общий размер молекулы;
- количественное определение свободного, неконъюгированного белка;
- остаточные количества свободного агента;
 - молярное отношение агента к белку (если применимо).

Для испытаний могут использоваться следующие физико-химические методы исследования: ядерный магнитный резонанс, химический или ферментативный гидролиз конъюгата с последующим анализом пептидных фрагментов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, в том числе с масс-спектрометрическим детектированием и другие[39].

Основные этапы аттестации СО для подтверждения подлинности структуры рекомбинантного белка.

В целом аттестацию СО для подтверждения подлинности структуры рекомбинантного белка можно представить в виде 4 основных этапов. При этом наполнение каждого из этапов процедуры аттестации будет зависеть от:

- ожидаемого статуса СО: ФСО или СОп;
- наличия международного/фармакопейного образца структуры;
- назначения СО (оценка первичной структуры, посттрансляционных модификаций, характеристика направленно модифицированной молекулы).
- сложности структуры белковой молекулы: наличия одной или нескольких аминокислотных цепей, гликозилирования, направленного модифицирования/конъюгации (ПЭГ, Fc-фрагмент и т.д.);
- состава и формы выпуска фармацевтической субстанции: наличие стабилизаторов - белков/аминокислот; концентрации белка; упаковки.

Этап 1. Разработка требований к СО. Обоснование выбора материала СО, формы выпуска, оценки качества.

Поскольку подлинность структуры молекулы рекомбинантного терапевтического белка в большинстве случаев оценивают на стадии активной фармацевтической субстанции, логично рассматривать серию данной субстанции в качестве кандидата в СО сравнения, поскольку при разработке БЛС субстанция была охарактеризована более широким набором методов, чем предусмотрено в спецификации на субстанцию. Однако, спецификация на субстанцию, которая предназначена для дальнейшего использования в соответствии с регламентом производства, может быть неприемлема для серии субстанции, предназначенной для использования в качестве стандартного образца. Так, например, возможна корректировка формы выпуска - вместо замороженного продукта большого объема целесообразно рассмотреть возможность производства лиофилизированного продукта, разлитого в ампулы или флаконы в объеме, удобном для применения.

Также, исходя из условий конкретной методики, используемой для подтверждения подлинности структуры, возможно изменение концентрации белка в субстанции, предназначенной для использования в качестве стандартного образца. С экономической точки зрения целесообразно уменьшение данной концентрации до значений, приемлемых для получения достоверных результатов. На этом этапе логично предусмотреть возможность применения СО структуры для

оценки не только подлинности, но и чистоты или количественного определения другими физико-химическими методами.

Ряд субстанций может содержать белковые стабилизаторы (например, человеческий сывороточный альбумин), что неприемлемо при оценке структуры белка методом пептидного картирования. В этом случае в качестве кандидата в СО необходимо рассматривать очищенный белок, отобранный на производственной стадии до добавления стабилизатора. В данном случае, для сохранения стабильности раствора белка, возможно изменение рН раствора и/или добавление иных стабилизаторов, не оказывающих неспецифического влияния на результаты оценки подлинности структуры молекулы белка.

Вместе с тем, ряд показателей качества, указанных в спецификации на субстанцию для производства БЛС, могут оказаться не актуальны для стандартного образца. Например, может быть целесообразно при условии соблюдения требований GMP при производстве субстанции не включать в спецификацию на СО такие показатели как стерильность, пирогенность, содержание посторонних примесей, остаточной ДНК штамма продуцента и остаточных белков клеток хозяина, других остаточных веществ, не имеющих специфического влияния на процедуру применения стандартного образца и т.д., поскольку эти показатели оцениваются производителем материала СО, а разрабатываемый продукт не предназначен для введения людям.

Основным показателем при разработке спецификации на СО должна быть «Подлинность», для оценки которой необходимо предусмотреть:

- оценку структуры молекулы с покрытием известной аминокислотной последовательности не менее 95%;

- идентификацию значимых фрагментов молекулы: N-концевой последовательности, положения дисульфидных связей, наличие замен аминокислотных остатков, сайтов гликозилирования/пегилирования/конъюгации и т.д.;

- установление гликопрофиля и состава гликанов, оценка полученного гликопрофиля относительно известного, установление возможных отличий и оценка их стабильности в серийном производстве.

Таким образом, процедура разработки СО для оценки подлинности структуры молекулы рекомбинантного терапевтического белка, состоит в:

– обоснованном выборе материала для СО, в качестве которого, в зависимости от конкретного белка и технологии его получения, может быть использован готовый лекарственный препарат, нерасфасованный готовый продукт (балк), субстанция, очищенный белок (продукт промежуточной стадии производства);

– обоснованном выборе формы выпуска (объема розлива, концентрации белка; физического состояния – замороженный раствор/лиофилизат; изменении состава - рН и/или стабилизаторы);

– разработке спецификации на СО, где за основу может быть взята характеристика действующего вещества, установленная при разработке биотерапевтического белка, и спецификация на активную фармацевтическую субстанцию. При формировании спецификации на СО все изменения исходной спецификации должны быть обусловлены изменениями, необходимость которых продиктована назначением и процедурой применения СО.

Этап 2. Выбор методики и установление величины аттестованной характеристики

Для аттестации СО структуры необходимо использовать валидированную методику [18, 20, 40], применение которой для оценки подлинности структуры белка будет регламентировано в нормативной документации на конкретный продукт. При валидации данной методики необходимо более полно оценить стабильность пептидной карты и карты гликанов, определить критические условия ее получения (особенности ферментативного гидролиза, активность фермента, этапы отщепления и мечения гликанов и т.д.).

Необходимо оценить (подтвердить) специфичность пептидной карты и карты гликанов, на основании, например, масс-спектрометрического анализа, обосновать выбор и состав характеристических пиков:

– соответствие пика простому пептиду либо их смеси;

– отсутствие среди пептидов неспецифических продуктов гидролиза;

– наличие подтвержденных участков аминокислотной последовательности (масс-спектрометрическое исследование);

- установление критериев стабильности и разрешения пиков;
- локализация соответствующих пептидов в известной аминокислотной последовательности;
- установление референсных пиков гликанов;
- масс-спектрометрическая характеристика структуры гликанов соответствующих референсным пикам.

В качестве величины аттестованной характеристики может быть рекомендовано установление диапазонов времен удерживания характеристических пиков в условиях воспроизведения валидированной методики. Для этого рекомендуется:

- получение не менее 5 пептидных/гликановых карт СО в условиях промежуточной прецизионности для СОп и не менее 10-ти карт в условиях воспроизводимости для ФСО;
- установление аттестованной величины в виде абсолютного (1 пик) и относительных времен удерживания характеристических пиков, рассчитанных как ± 2 стандартных отклонения или ± 3 стандартных отклонения от среднего времени в зависимости от прецизионности методики и условий получения выборки;
- если доступно и применимо: сравнительный анализ пептидных карт и карт гликанов с международным или фармакопейным СО (например, CRSEDQM) и/или оригинальным препаратом.

Этап 3. Исследование стабильности и установление срока годности СО

Срок годности СО устанавливают в реальном времени на основании мониторинга стабильности пептидных/гликановых карт, при этом анализируют результаты соответствия пептидных и гликановых профилей установленным диапазонам времен удерживания характеристических пиков и общего профиля хроматограмм [1, 9, 31, 41, 42].

Этап 4. Разработка сопроводительной документации (паспорт, инструкция по применению, макет упаковки)

Документацию разрабатывают в установленном порядке на основе результатов применения СО для контроля соответствующей продукции [1, 9, 18]. Целесообразно руководствоваться Приложением Б к настоящему руководству («Порядок проведения аттестации стандартных образцов предприятия,

применяющихся при производстве и контроле биологических лекарственных средств»).

Обязательной частью инструкции по применению является подробное описание процедуры методики с указанием характеристик критичных реагентов, где в случае прогнозируемой возможной коммерческой недоступности критичных реагентов целесообразно предусмотреть альтернативный формат использования СО в качестве образца сравнения при вынужденном изменении процедуры методики при условии ее валидации.

Таким образом, аттестация СО, предназначенных для подтверждения подлинности рекомбинантных терапевтических белков, в соответствии с разработанным порядком аттестации позволяет унифицировать данную процедуру для разных производителей и разных рекомбинантных белков. На основании настоящих рекомендаций могут быть разработаны индивидуальные программы аттестации СО для подтверждения подлинности структуры конкретного белка. Обоснования принятия решений по наполнению каждого из этапов и их выполнение позволяет систематизировать процесс разработки СО и обеспечивает прослеживаемость и доступность информации. СО подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков, аттестованные в соответствии с разработанным порядком аттестации, могут рассматриваться как первичные в случае отсутствия возможности использования международных стандартных образцов соответствующего белка.

3 Содержание досье по стандартным образцам

В соответствии с Правилами Регистрации ЕАЭС в регистрационном досье в модуле 3 разделе 3.2.S.5 «*Стандартные образцы и материалы*» должны быть указаны и подробно описаны стандартные материалы и стандартные образцы. По возможности необходимо применять фармакопейные стандартные образцы и материалы. Если сведения о стандартных образцах и материалах не указаны в разделе регистрационного досье, в котором находятся документы и данные об активной фармацевтической субстанции, эти сведения должны быть приведены в разделе 3.2.P.6.

3.1 Стандартные операционные процедуры (СОПы) на методики для установления аттестованных значений СО и оценки критических показателей качества БЛС

При аттестации СО, определении содержания или свойств целевого компонента, а также для характеристики необходимых показателей качества применяют:

- методики наиболее точные из имеющихся;
- фармакопейные или стандартизованные и валидированные методики;
- при необходимости может быть использована научно-обоснованная методика после установления ее валидационных характеристик.

Методика должна быть описана в соответствии с требованиями к написанию стандартных операционных процедур: должны быть описаны оборудование, материалы и реактивы, а также все этапы методики – подготовка пробы, проведение испытаний, проведение расчетов, критерии пригодности системы и приемлемости результатов (норма), оценка и форма представления результатов.

3.2 Отчеты по валидации методик

Применяемая количественная аналитическая методика должна быть валидирована в соответствии с требованиями ГФ РФ/ФЕАЭС, т.е. установлены необходимые валидационные характеристики: доказана специфичность, оценена правильность, установлены стандартные отклонения в условиях повторяемости и промежуточной прецизионности (прецизионность), показана линейность в необходимом диапазоне, установлена аналитическая область и диапазон применения, при определении примесей – дополнительно предел обнаружения или предел количественного определения.

В досье на БЛС должны быть включены все первичные данные и расчеты, полученные при валидации методик, включая хроматограммы, электрофореграммы, фотографии или другие отчетные материалы для соответствующих методик. Поскольку валидационные характеристики методики должны периодически подтверждаться, пример программы валидационных исследований методики, принятой на международном уровне, приведен в Приложении А.

3.3 Результаты исследований: установление значений аттестуемых характеристик и критических показателей качества, исследование однородности

Приводят материалы, обосновывающие выбор показателей для спецификации на СО [аттестуемая характеристика и необходимые показатели качества] и значения этих показателей.

Приводят программу аттестации СО, в которой указывают документ (СОП) на методику испытаний, количество операторов, количество испытаний для каждого оператора, количество емкостей со СО, количество проб и порядок их испытаний (схема получения результатов для установления значения аттестуемых характеристик, чтобы обеспечить получение сведений, достаточных для статистической обработки и оценки корректности результатов), алгоритм статистической обработки и установления неопределенности полученных результатов, указывают используемые стандартные образцы с целью обеспечить прослеживаемость значения аттестуемой характеристики к СО, использованным при проведении доклинических и клинических исследований, а также форму представления результатов.

Аттестация предусматривает:

– проведение испытаний для установления значения аттестованной характеристики, расчет значения аттестованной характеристики и интервала, в котором это значение находится (статистическая обработка) с использованием утвержденного СО или специально организованных исследований при отсутствии такого СО;

– оформление отчета о разработке/аттестации и документов на СО (паспорт на СО, макеты этикеток первичной и, при необходимости, вторичной этикеток СО, Инструкция по применению СО)

– рассмотрение (в том числе метрологическая оценка) и утверждение документов в соответствии с системой качества, принятой на предприятии.

Установление значений аттестуемых характеристик СО может быть проведено:

– по результатам, полученным в одной или нескольких лабораториях несколькими операторами с использованием стандартизованных, валидированных методик испытаний;

– по результатам, полученным в одной или нескольких лабораториях с использованием Международного стандартного образца (МСО)/ФСО и стандартизованных, валидированных методик испытаний;

– по результатам, полученным в одной лаборатории с использованием стандартизованных или других обоснованных, валидированных методик испытаний, если отсутствует МСО/ФСО.

При исследовании однородности СО должно быть показано, что содержимое каждой емкости со СО (ампулы, флакона) данной серии идентично по составу, количеству, активности содержимому всех остальных емкостей (ампул, флаконов).

Для того, чтобы все образцы того или иного препарата имели одинаковый состав, все они должны быть получены путем расфасовки (розлива) одного и того же однородного исходного материала и обработаны в одинаковых условиях за один производственный цикл. Должны быть приведены статистически достоверные данные однородности расфасованного СО.

Приводят алгоритм расчета значения аттестуемых характеристик СО и его неопределенности, указывают используемые статистические методы.

Должно быть предусмотрено предоставление в досье статистической обработки результатов испытаний, например, в виде расчета средних величин и доверительных интервалов, а также приведен расчет оценки значения аттестуемой характеристики СО и его неопределенности.

3.4 Исследование стабильности

Исследования стабильности для установления срока годности, условий хранения, транспортирования и применения СО проводят в соответствии с документом ЕАЭС [41] и ГФ РФ [31, 42]. С этой целью разрабатывают программу исследования стабильности, в которой предусматривают продолжительность, периодичность (интервалы), температурные режимы хранения, количество образцов, количество и вид испытаний, количество операторов.

Срок годности устанавливают по результатам изучения стабильности методом естественного старения (в реальном времени). Ускоренные испытания стабильности – это исследования, направленные на увеличение скорости химической деградации/деструкции или физического изменения БЛС путем использования неблагоприятных условий хранения, которые могут быть

использованы для оценки влияния кратковременных отступлений от заявленных условий хранения).

Следует различать ускоренные испытания стабильности и метод ускоренного старения. При исследовании стабильности методом ускоренного старения возможна оценка предполагаемого срока годности, результаты которого следует подтверждать результатами исследования стабильности в реальном времени. Пример такого исследования приведен в приложении В.

Продолжительность времени исследования стабильности должна быть не менее предполагаемого срока годности СО.

В Программе исследования стабильности также должно быть предусмотрено исследование в отношении восстановленного/разведенного СО, если предусматривается возможность непродолжительного хранения после вскрытия емкости. Исследование планируют таким образом, чтобы оно моделировало реальные условия применения, в том числе, возможность замораживания и оттаивания.

Исследования в стрессовых условиях (например, при повышенной температуре) могут быть полезны для оценки влияния кратковременного отклонения от регламентированных условий хранения (например, во время транспортировки). С этой целью может быть применена следующая схема исследования стабильности в стрессовых условиях.

До проведения исследования проводят контроль значения аттестованной характеристики и по всем показателям спецификации (например, описание, внешний вид, подлинность, для лиофилизатов: растворимость, потеря в массе при высушивании, вода (по Фишеру); средняя масса и отклонение от средней массы).

В начале срока годности экземпляры СО выдерживают при температурах, например, $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ и $(37\pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 10 и 30 сут, затем исследуют в два этапа. Первую часть ампул анализируют непосредственно по истечении каждого периода температурного воздействия. Вторую часть экземпляров, подвергшихся термостатированию, продолжают хранить в регламентированных условиях до истечения срока годности. На исходе срока годности проводят контроль экземпляров СО, подвергшихся воздействию повышенных температур, в сравнении с контрольными экземплярами СО. Контрольными образцами в

испытаниях служат образцы, хранящиеся в течение всего срока годности в регламентированных условиях (например, при температуре от 2 до 8 °С).

Контролируемый показатель: значение аттестованной характеристики; дополнительные показатели: описание; внешний вид; для лиофилизатов: растворимость, потеря в массе при высушивании и/или вода (по Фишеру).

Показатели температуры и влажности помещений и, при необходимости, другие параметры должны быть зарегистрированы.

Результаты исследования оформляют в соответствии с системой качества, принятой на предприятии.

По результатам исследования стабильности должны быть сформулированы требования к материалу первичной и вторичной упаковки, герметичности, защите от действия света, наличию остаточного количества воздуха и его компонентов в первичной упаковке после укупорки или запаивания, а также необходимые ограничения по температурному режиму хранения.

При использовании в качестве кандидата в СО одной из серий готового препарата, требования к материалу первичной и вторичной упаковки, герметичности, защите от действия света, необходимые ограничения по температурному режиму хранения, а также срок годности аттестуемого СО могут соответствовать требованиям НД на соответствующий препарат.

В регистрационном досье приводят материалы об исследовании стабильности и установлении срока годности, в котором должны содержаться максимально полные сведения о методе исследования стабильности, выбранном для установления срока годности, количестве измерений, их периодичности, условиях хранения СО при проведении исследований, в том числе условия хранения после вскрытия емкости с СО; излагают алгоритм статистической обработки и оценки неопределенности результатов исследования.

Программа исследования стабильности СО и Отчет об исследовании стабильности СО должны оформляться в соответствии с системой качества, принятой на предприятии.

3.5 Оформление документов по результатам аттестации стандартных образцов

Аттестованное значение представляют числом, выражающим значение воспроизводимой стандартным образцом величины в единицах, допущенных к применению, например, в условных единицах биологической активности (МЕ), бляшкообразующих единицах (БОЕ), титрах вируса, единицах тканевой цитопатогенной дозы (ТИЦД), 50% летальной дозы (LD), минимальной иммунизирующей дозы (МИД) и др.

Указывают способ оценки неопределенности аттестованного значения (при возможности).

Значение аттестованной характеристики СО представляют:

- как интервал, в котором находится аттестованное значение СО;
- путем указания среднего значения и неопределенности (± 2 (± 3)) стандартных отклонения результатов, полученных в условиях промежуточной прецизионности или воспроизводимости, если применимо;
- путем указания среднего значения без указания неопределенности аттестованного значения.

По результатам аттестации оформляют документы (паспорт, макеты этикеток первичной, при необходимости, вторичной упаковки) в соответствии с системой качества, принятой на предприятии. В паспорте на СО должно быть включено указание идентификационного номера СО.

Содержание разделов паспорта, макета этикеток первичной и, при необходимости, вторичной упаковки приведены в Приложении Б.

В Инструкции по применению СО излагают:

- подготовку к применению;
- порядок применения;
- алгоритм оценки результатов испытаний СО или ссылку на нормативный документ (при наличии), устанавливающий данный алгоритм.
- при необходимости вносят особые указания и/или дополнительные предостережения:

– материалы, хранимые при температуре ниже комнатной, во избежание поглощения конденсированного водяного пара, перед вскрытием упаковки должны выдерживаться до достижения температуры помещения;

– материалы, хранимые в инертной атмосфере, должны открываться только в перчаточном боксе, имеющем аналогичную инертную атмосферу;

– если специально не оговорено в паспорте, СО не должны подвергаться дальнейшим процедурам измельчения, таким как дробление или истирание;

– в случаях, когда аттестованные значения СО находятся в области низких содержаний элементов, указывают на недопустимость использования любого оборудования, содержащего эти элементы.

3.6 Внесение изменений в регистрационное досье в отношении использования стандартных образцов и материалов

В жизненном цикле препарата стандартные образцы могут изменяться. Рекомендации данного раздела основаны на рекомендациях ВОЗ [7, 13] и предназначены для помощи в классификации изменений, связанных с изменением в отношении используемых стандартных образцов/материалов. В таблице 1 приведены:

- условия выбора категории значимости, чтобы классифицировать конкретное изменение как требующее или не требующее одобрения уполномоченного органа (УО);

- сведения о подтверждающих данных, необходимых для экспертизы конкретного изменения, если оно должно быть одобрено УО, либо оформлено и должны быть представлено в УО в установленном порядке, либо должно храниться держателем РУ.

Таблица 1 – Рекомендации при установлении категории значимости изменений в разделе Стандартные образцы и материалы

Описание изменения	Условия выбора категории значимости	Подтверждающие сведения для экспертизы	Категория значимости изменения
1	2	3	4
1. Замена первичного стандартного образца	Нет*	1, 2	Требует одобрения УО
2. Замена стандартного образца с фармакопейного или международного на внутренний (не связанный с международным стандартом)	Нет*	1, 2	Требует одобрения УО

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
3. Изменение стандартного образца с внутреннего (не связанного с международным стандартом) на фармакопейный или международный стандарт	3	1, 2	Незначительное
4. Аттестация новой серии стандартного образца по отношению к утвержденному стандартному образцу (включая аттестацию новой серии вторичного стандартного образца по отношению к утвержденному первичному стандарту)	1	1, 2	Незначительное
5. Изменение программы аттестации стандартного образца и его характеристики	Нет*	3, 4	Требует одобрения УО
6. Продление срока годности стандартного образца или перенос срока повторных испытаний	2	5	Незначительное

Нет* – Изменение относится к данной категории вне зависимости от условий выбора категории значимости

Условия выбора категории значимости

1. Аттестация нового стандартного образца осуществляется в соответствии с утвержденной программой/протоколом.
2. Продление срока годности стандартного образца осуществляется в соответствии с утвержденной программой/протоколом аттестации.
3. Стандартный образец используется для физико-химического испытания.

Подтверждающие данные

1. Обоснование изменения стандартного образца.
2. Информация о предлагаемых стандартных образцах или материалах (например, источник, характеристики, сертификат анализа, данные о сопоставимости).
3. Обоснование изменения программы/протокола аттестации стандартного образца.
4. Обновленная программа/ протокол аттестации стандартного образца.
5. Резюме испытаний стабильности и результаты, подтверждающие продление срока годности стандартного образца.

Подтверждающие данные должны быть предоставлены в соответствии с установленным форматом [14].

Дополнительная информация о требованиях к данным для обоснования изменений качества представлена в Руководстве ВОЗ [3] и ЕАЭС [15] по надлежащей производственной практике для биологических препаратов, Руководстве ВОЗ [4] и ЕАЭС [18, 43] по качеству, безопасности и эффективности биологических препаратов на основе белков, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК, а также в Руководстве ВОЗ при внесении изменений [7, 13].

При внесении изменений в отношении используемых стандартных образцов целесообразно составление Протокола сопоставимости (иногда называемого «Протокол управления пострегистрационными изменениями»), в котором устанавливают план будущей реализации изменений. Это включает необходимые испытания и допустимые пределы, которые нужны для оценки влияния конкретных изменений на качество, безопасность или эффективность БЛС и демонстрации сопоставимости препаратов до и после внесения изменения(ий).

Для некоторых изменений стандартные испытания качества, проводимые при выпуске ФС или ЛП, могут оказаться недостаточными для оценки влияния изменения, и могут потребоваться дополнительные испытания в процессе производства и оценки характеристик. Протоколы сопоставимости часто используются для планового пополнения Рабочего банка клеток и запасов СО, используемых в испытаниях контроля качества (при истечении срока годности или снижении количества аликвот).

Цель протокола сопоставимости — обеспечение прозрачности требований к сопроводительным данным для изменений и повышение предсказуемости последствий изменений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Recommendations for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards (WHO Technical Report Series 932, Annex 2). – 2006.
2. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. – 2011.
3. WHO good manufacturing practices for biological products (WHO Technical Report Series № 999, Annex 2). – 2016.
4. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology (WHO Technical Report Series, № 987, Annex 4). – 2014.
5. Good practices for national pharmaceutical control laboratories (WHO Technical Report Series № 902, Annex 3). – 2002.
6. Guidelines on Stability Evaluation of Vaccines (WHO Technical Report Series № 962, Annex 3). – 2011.
7. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines (WHO Technical Report Series № 993, Annex 4). – 2017.
8. PA/PH/OMCL (11) 204 R9. Handling and Use of Non-Compensial Reference Standards in the OMCL Network. – 2020.
9. ICH Q5C. Guideline for industry: Quality of Biotechnological products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
10. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. ICH Guideline Q5E. – 2004.
11. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. – 2007.
12. ICH Q6B. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/ biological products.
13. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products (WHO Technical Report Series № 1011. Annex 3). – 2017.

14. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 «Об утверждении Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
15. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
16. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
19. ОФС.2.2.1.2 Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей. Фармакопея Евразийского экономического союза.
20. ОФС.2.3.14.0. Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза.
21. ОФС. 1.1.0007.18 Стандартные образцы. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I.
22. ISO Guide 30:2015. Reference materials - Selected terms and definitions.
23. ISO Guide 31:2015. Reference materials — contents of certificates, labels and accompanying documentation.
24. ISO Guide 33:2015. Reference materials — Good practice in using reference materials.
25. ISO Guide 35:2017. Reference materials — Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability.
26. ISO 17034:2016. General requirements for the competence of reference material producers.
27. ГОСТ ISO Guide 30-2019. Стандартные образцы. Некоторые термины и определения. – М. :Стандартинформ, 2019. – 15 с.

28. ГОСТ ISO Guide 31-2019. Содержание сертификатов, этикеток и сопроводительной документации. – М. :Стандартинформ, 2019. – 17 с.
29. ГОСТ ISO Guide 33-2019. Надлежащая практика применения стандартных образцов. – М. :Стандартинформ, 2019. – 35 с.
30. ГОСТ Р ИСО 17034–2021 Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов. – М.: Российский институт стандартизации, 2021. – 28 с.
31. ГОСТ Р 8.871-2014 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы предприятий и отраслей. Общие требования. – М. :Стандартинформ, 2019. – 12 с.
32. ГОСТ 8.315-2019 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения. – М. :Стандартинформ, 2019. – 39 с.
33. 1055 Biotechnology-derived articles – peptide mapping. United States Pharmacopoeia. – 2009.
34. 01/2011(7.0):20259. Glycan analysis of glycoproteins. European Pharmacopoeia. – 2021.
35. United States Pharmacopoeia Reference Standards.
36. 07/2018:51200 Reference standards. European Pharmacopoeia.
37. Глава 5.1. Производство и контроль качества биотехнологических лекарственных препаратов, полученных по технологии рекомбинантной ДНК. // Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
38. Глава 6. Спецификации. Методы испытаний и критерии приемлемости биотехнологических (биологических) препаратов // Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
39. EMEA/CMP/BWP/3068/03. Guidance on the description of composition of pegylated (conjugated) proteins in the SPC. – 2003.

40. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. 2-е издание / под ред. Л. А. Конопелько. – СПб : ВНИИМ им. Д.И.Менделеева, 2002. – 149 с.

41. Глава 8. Исследование стабильности биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс: доклинические и клинические исследования // Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

42. ОФС.1.1.0020.18 Стабильность биологических лекарственных средств. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I.

43. Глава 9.1. Сопоставимость показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс // Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Пример программы проведения валидационных исследований методики определения специфической активности вируса кори в препаратах для профилактики кори

1 Обоснование необходимости проведения валидационных исследований

При контроле специфической активности вируса кори в вакцине проводят одновременно определение активности вируса в стандартном образце (СО) активности вируса кори. Методика определения активности вируса кори в вакцине и в СО идентична, является фармакопейной, в том числе на международном уровне. Валидационные характеристики методики нашли отражение в критериях пригодности системы методики определения активности вируса кори. Таким образом, исследования в соответствии с СОП ХХХХ, направленные на подтверждение валидационных характеристик методики определения активности вируса кори, направлены на подтверждение соответствия критериям пригодности системы, установленным в методике, при проведении валидационных испытаний. Эти исследования можно совместить с процедурой аттестации очередной серии СО активности вируса кори.

2 ЛС, с которыми будут проводиться исследования

Исследования будут проведены на образцах кандидата в СО активности живой коревой вакцины при его аттестации и на образцах действующего СО ХХХ-ХХХ серии № 10 с использованием 2-го международного референс-реагента живой коревой вакцины (2nd International Reference Reagent for measles Vaccine (Live) NIBSC code 92/648) (далее – МСО).

3 Описание методики испытаний

Определение специфической активности вируса кори проводят по СОП УУУ-001 в соответствии с методикой, описанной в НД на вакцину коревую культуральную живую. Критерии пригодности системы и приемлемости результатов определения специфической активности вируса кори соответствуют критериям, изложенным в НД предприятия, в ГФ РФ в монографии на вакцину коревую культуральную живую и в требованиях ЕФ к коревой вакцине. Методика используется более 40 лет.

4 Исследуемые валидационные характеристики и критерии приемлемости результатов

При исследовании валидационных характеристик методики, предназначенной для определения специфической активности вакцины, планируется оценить критерии пригодности системы, правильность и прецизионность (повторяемость, промежуточная прецизионность, воспроизводимость), устойчивость.

Оценка правильности

Правильность – степень близости к опорному значению среднего значения, полученного на основании серии результатов. В качестве опорного значения используется аттестованное значение активности СО (среднее арифметическое значение активности СО серии 10 действующего СО) и активность вируса кори в МСО (паспортные данные). Величины смещения результата относительно опорного значения не должна превышать 0,5 lg.

Будут оценены результаты двух испытаний образцов аттестованного СО активности живой коревой вакцины сер 10, проведенных не менее, чем двумя операторами. Каждым оператором будет проведено трехкратное титрование одной ампулы СО серии 10. Будет проведено также испытание активности вируса кори в МСО (два оператора, трехкратное титрование 1 ампулы в одном испытании каждым оператором).

Правильность будет считаться удовлетворительной, если будут выполняться критерии пригодности системы:

– Титр вируса в образцах стандартного образца (СО) или МСО не должен отличаться более, чем на 0,5 lg от аттестованного (опорного) значения.

– Доверительный интервал (P=0,95) среднего значения титра СО, определенного при трехкратном титровании 1 ампулы, должен быть в пределах $\pm 0,3 \lg TCD_{50}$.

Оценка прецизионности

Прецизионность – степень близости независимых результатов измерений в условиях повторяемости и промежуточной прецизионности или воспроизводимости.

Оценка повторяемости

Повторяемость - степень близости независимых результатов анализа по одной методике на идентичных пробах в одинаковых условиях в течение короткого промежутка времени.

Испытания будут проводиться в одной лаборатории, в течение короткого промежутка времени двумя операторами. Планируется титрование по 6 ампул кандидата в ФСО двумя операторами в 3 опытах.

Повторяемость будет оцениваться по стандартному отклонению полученных результатов и коэффициенту вариации.

Промежуточная прецизионность - степень близости независимых результатов анализа по одной методике на идентичных пробах, в различных условиях: разные операторы, разное время, разное оборудование.

Будут проведены испытания двумя операторами в разное время. Каждый оператор проведет по 3 анализа.

Будет проведена ретроспективная оценка результатов применения СО активности живой коревой вакцины сер 10 при испытаниях серий вакцины ААА по показателю «Специфическая активность вируса кори» в течение 2 лет.

Промежуточная прецизионность будет оцениваться по стандартному отклонению получаемых результатов и коэффициенту вариации.

Оценка устойчивости

Устойчивость – это способность сохранять значение результата испытания при преднамеренном изменении условий испытания. Для испытаний будет использоваться культура клеток на разных пассажных уровнях (4-ом и 5-ом). Будет проведено определение специфической активности вируса кори в двух опытах двумя операторами путем трехкратного титрования одной ампулы СО.

Устойчивость при использовании разных пассажных уровней будет подтверждена, если будут выполнены критерии пригодности системы:

– диапазон доверительного интервала ($P=0,95$) среднего значения титра испытуемого образца, определенного при трехкратном титровании 1 ампулы, должен быть в пределах $\pm 0,3 \lg TCD_{50}$;

– среднее значение титра вируса, определенного при использовании разных пассажных уровней культуры клеток не должно отличаться более, чем на 0,5 \lg от аттестованного значения.

Валидационные характеристики будут признаны удовлетворительными:

- 1) если результаты определения специфической активности действующего ФСО будут в диапазоне аттестованного значения специфической активности ФСО;
- 2) если результаты определения специфической активности МСО будут отличаться не более, чем на $\pm 0,5 \lg \text{TЦД}_{50}$ от паспортного значения;
- 3) если доверительный интервал ($P=0,95$) среднего значения титра СО, определенного при трехкратном титровании 1 ампулы, будет в пределах $\pm 0,3 \lg \text{TЦД}_{50}$.

5 Схема проведения исследований (количество испытаний, количество контролируемых факторов, количество операторов)

– по 6 ампул кандидата в ФСО будут титровать два оператора в трех испытаниях;

– по 1 ампуле действующего аттестованного СО (сер 10) два оператора будут титровать трижды в трех испытаниях;

– по 1 ампуле МСО два оператора будут титровать трижды в одном испытании.

Кроме того, будет проведена ретроспективная оценка результатов применения СО активности живой коревой вакцины сер 10 при испытаниях серий вакцины ААА по показателю «Специфическая активность вируса кори» в течение 2 лет.

6 Используемые статистические методы обработки результатов

Для статистической обработки результатов будет использована программа Microsoft Office Excel

Разработал
Должность
сотрудника _____ (Ф.И.О.)
(подпись) (дата)

Согласовал
должность
сотрудника _____ (Ф.И.О.)
(подпись) (дата)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Порядок проведения аттестации стандартных образцов предприятия, применяющихся при производстве и контроле биологических лекарственных препаратов

Аттестацию стандартных образцов предприятия (СОп) проводят в соответствии с программой аттестации (для новых СО) или (для новых серий СО).

1.1. Программу аттестации разрабатывают с учетом требований к СО в ГФ РФ, а также рекомендаций ВОЗ, устанавливающих общие требования к стандартным образцам, их разработке, аттестации и применению [1-9].

1.1.1. Процедуру аттестации разрабатывают для каждого СОп индивидуально, с учетом особенностей материала СОп и методов, используемых при проведении испытаний с целью установления значений аттестованных характеристик.

1.1.2. Количество повторов с использованием биологических методов испытаний при аттестации нового СОп / новой серии СОп составляет не менее 5 (если не обосновано иное).

1.1.3. Количество повторов при аттестации с использованием химических, физико-химических и иммунохимических методов составляет не менее 20 (если не обосновано иное).

1.1.4. В аттестации СОп должно участвовать не менее двух операторов.

1.1.5. При аттестации должны быть использованы валидированные методики измерений/испытаний.

2. Программа аттестации стандартного образца предприятия

Программа аттестации устанавливает объем проводимых исследований, требования к применяемым средствам измерений, испытательному оборудованию, обеспечивающим определение характеристик СОп, алгоритм статистической обработки полученных результатов.

В Программе указывают средства измерений (СИ) и их погрешность, методики испытаний, которые планируют использовать для установления значения аттестуемой характеристики СОп и дополнительных сведениях о СО, их прецизионность и правильность. Программу аттестации разрабатывают при составлении технического задания (ТЗ) на разработку нового СОп как раздел ТЗ. В

случае аттестации очередной серии СОп программу аттестации оформляют как самостоятельный документ.

Программа (методика) аттестации СОп должна содержать сведения, достаточные для оценки корректности процедур при проведении аттестации и оценок неопределенности результатов измерений/испытаний в процессе аттестации.

Возможно использование следующих способов установления значения аттестуемых характеристик СОп:

- по результатам, полученным с использованием Международного стандартного образца (МСО) или фармакопейного стандартного образца (ФСО) и валидированной методики испытаний;

- по результатам, полученным при отсутствии соответствующего МСО или ФСО с использованием валидированной методики испытаний при разработке нового лекарственного средства. В этом случае должна быть предусмотрена более детальная характеристика СОп в соответствии со сведениями для очищенного продукта, выбор дополнительных характеристик СОп должен быть обоснован.

Аттестацию СОп рекомендуется проводить по возможности с участием не менее двух лабораторий внутри предприятия, например, с участием испытательных лабораторий на производстве и при выпуске продукции.

Если планируют аттестацию СОп с использованием методики испытаний, которая подлежит валидации, в программе аттестации должна быть приведена в полном объеме методика испытаний, т.е. описание методики испытаний в соответствии с требованиями к написанию стандартной операционной процедуры (СОП) с указанием:

- средств измерений и требований к ним (метрологических характеристик);
- испытательного оборудования и требований к ним (технических характеристик);
- реагентов и требований к ним;
- алгоритма обработки результатов измерений;
- формы регистрации данных;
- формы представления результатов или ссылки на соответствующую СОП при ее наличии.

Должны быть оговорены этапы работ, необходимые для оценки валидационных характеристик методики и ее неопределенности [10,11], сроки выполнения работ, участники, порядок рассылки проб, форма представления результатов и др.

Если аттестацию СОп осуществляют с применением МСО/ФСО, то программа должна включать приложение с методикой испытаний в полном объеме (описание методики испытаний с указанием средств измерений и их метрологических характеристик, испытательного оборудования и его характеристик, реагентов и требований к ним, этапы проведения испытаний, алгоритма обработки результатов аттестации, формы регистрации данных, формы представления результатов).

Программа аттестации включает вводную часть и следующие разделы:

- Подготовка к аттестации;
- Проведение испытаний СОп:
 - оценка показателей качества (соответствие установленной спецификации) и установление дополнительных критических характеристик, установленных при разработке лекарственного препарата (при необходимости);
 - испытания для установления аттестованного(ых) значения(ий);
 - статистическая обработка полученных результатов и расчет значений аттестуемых характеристик;
 - исследование однородности СОп;
 - исследование стабильности СОп;
 - установление дополнительных сведений, включаемых в паспорт на СОп (при необходимости);
 - оформление документов на СОп.

2.1 Содержание разделов программы аттестации

2.1.1 Вводная часть. Вводную часть излагают, например, в следующей редакции: «Настоящая программа распространяется на аттестацию СОп (наименование), полученный в соответствии с ... (указывают документ), и устанавливает проведение испытаний с целью определения значений аттестуемых характеристик, их неопределенности (при возможности) и необходимых дополнительных сведений.

2.1.2 Подготовка к аттестации. В разделе следует указать:

- процедуру пробоотбора кандидата в СОп (при необходимости);
- квалификацию исполнителей;
- требования к используемому оборудованию и средствам измерений;
- необходимое количество вещества, т.е. количество, достаточное для проведения испытаний при установлении аттестованного значения и оценке показателей качества СОп (определение точности розлива, стерильности, остаточной влажности, другие необходимые характеристики), изучения однородности и стабильности;
- требования к первичной упаковке, маркировке, условиям хранения, а также условиям доставки отобранных проб СОп, если для аттестации СОп используют межлабораторные испытания.

2.1.3 Проведение испытаний СОп

2.1.3.1 Указывают показатели качества СОп и дополнительные характеристики, которые при необходимости будут оценены (разрабатывают спецификацию).

2.1.3.2 Указывают порядок установления аттестованных значений СОп и расчет значений аттестуемых характеристик СОп: схему испытаний, используемый стандартный образец более высокого порядка при наличии (отраслевой или международный), число испытаний и график проведения испытаний для каждого исполнителя, порядок обработки результатов (оценку вида распределения результатов, выпадающих значений и возможности объединения результатов, расчет значения аттестуемой характеристики и его неопределенности (при возможности), оценку однородности СОп, оценку стабильности и срока годности СОп, при необходимости указывают порядок дальнейшего изучения СОп.

2.1.3.2.1 Оценка вида распределения результатов измерений с помощью обоснованных критериев.

В случае, если значение статистического критерия, рассчитанного по экспериментальным данным, менее чем табличное для соответствующего числа степеней свободы, то распределение результатов измерения считают близким к нормальному и для статистической оценки результатов установления значений аттестованных характеристик используют методы дисперсионного анализа.

Если данные, полученные при аттестации, не имеют нормального распределения, для оценки однородности результатов, полученных разными операторами необходимо применять непараметрические методы статистического анализа.

2.1.3.2.2 Аттестованное значение СОп оценивают следующим образом:

– получают в условиях воспроизводимости или промежуточной прецизионности результаты n измерений X_1, \dots, X_n ;

– вычисляют среднее значение результатов измерений \bar{X} и их стандартное отклонение $S_{\text{со}}$ по формулам:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}, \quad (1)$$

$$S_{\text{со}} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \quad (2)$$

Оценка наличия выпадающих данных (резко отклоняющихся значений). При проведении аттестации СОп могут быть получены резко отклоняющиеся результаты. Необходимо провести расследование возможных причин таких результатов, так как их появление может быть обусловлено:

- неудовлетворительным исполнением процедуры;
- несовершенством используемой методики;
- особенностью используемой методики;
- неудовлетворительной однородностью массы (точностью розлива)

кандидата в СОп, если СОп используется в лиофилизированном виде.

Если появление выпадающего значения обусловлено такими факторами, как ошибка оператора, ошибка оборудования, ошибка расчетов, т.е. неудовлетворительным исполнением процедуры испытаний, такой результат исключают из расчетов.

Если появление выпадающего значения может быть объяснено несовершенством методики (при разработке или валидации методики не выявлены или не контролируются все факторы, влияющие на результаты испытаний), необходимо доработать методику и повторить испытания.

Если появление резко отклоняющихся значений возможно в связи с особенностью методики, выявленной при ее валидации, критерии для оценки пригодности результатов должны быть указаны в методике; при аттестации СОп необходимо обосновать количество повторных испытаний, достаточных для установления аттестованного значения СОп.

Оценка возможности объединения данных. Проводят оценку статистической значимости различий результатов определения значения аттестуемой характеристики СОп, полученных разными операторами, с использованием критерия Стьюдента и критерия Фишера с помощью программ для статистического анализа или по формулам, приведенным в таблице 1.

Таблица 1 – Статистические показатели, рассчитываемые при оценке статистической значимости различий результатов определений значения аттестованной характеристики

Статистический показатель	Формула
Среднее арифметическое значение (\bar{X}) для каждого оператора	$\bar{X}^I = \sum_{i=1}^{n_1} \frac{X_i^I}{n_1} \quad (1); \quad \bar{X}^{II} = \sum_{i=1}^{n_2} \frac{X_i^{II}}{n_2} \quad (2)$
Дисперсия (s^2) для каждого оператора	$(s^I)^2 = \sum_{i=1}^{n_1} \frac{(X_i^I - \bar{X}^I)^2}{n_1} \quad (3); \quad (s^{II})^2 = \sum_{i=1}^{n_2} \frac{(X_i^{II} - \bar{X}^{II})^2}{n_2} \quad (4)$
Стандартное отклонение (s) для каждого оператора	$s = \sqrt{\sum_{i=1}^{n_1} \frac{(X_i - \bar{X})^2}{n - 1}} \quad (5)$
t -критерий Стьюдента	$t_{оп(лаб)} = \frac{ \bar{X}^I - \bar{X}^{II} }{\sqrt{\frac{(s^I)^2}{n_1} + \frac{(s^{II})^2}{n_2}}} \quad (6)$
F -критерий Фишера	$F_{оп(лаб)} = \frac{(s^I)^2}{(s^{II})^2} \quad (7)$
Обозначения: - I, II – идентификатор операторов, принимающих участие в аттестации СО; - n_1, n_2 – количество результатов, полученных каждым оператором; - i – порядковый номер результата; - $F_{оп}$ – F -критерий Фишера для оценки различий между операторами; - $t_{оп}$ – t -критерий Стьюдента для оценки различий между операторами.	

Вычисленные значения t_{on} и/или F_{on} сравнивают с соответствующими табличными значениями t -критерия Стьюдента ($t_{таб}$) и F -критерия Фишера ($F_{таб}$) соответственно. Статистические константы $t_{таб}$ и $F_{таб}$ выбирают из таблиц распределения t -критерия и F -критерия для определенного уровня доверительной вероятности P (как правило, для биологических стандартных образцов выбирают $P=95\%$) и соответствующего числа степеней свободы (df). Для t -критерия число степеней свободы равно сумме числа измерений, проведенных каждым оператором минус один ($df=n_1+n_2-1$). Для F -критерия число степеней свободы равно числу измерений, проведенных каждым оператором минус 1 ($df_1=n_1-1; df_2=n_2-1$).

Условием статистической эквивалентности результатов определения каждого из операторов является:

$$t_{он} \leq t(P; n_1 + n_2 - 1) \quad (8)$$

$$F_{он} \leq F(P; n_1 - 1; n_2 - 1) \quad (9)$$

В случае приемлемости всех полученных результатов измерений/испытаний аттестованное значение СОп вычисляют как среднеарифметическое значений результатов измерений/испытаний (\bar{X}).

В случае, если биологическая активность стандартного образца выражается как результат определения титра, например, в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), за аттестованное значение принимают медиану ряда экспериментальных данных. Для этого с использованием программы для статистического анализа или по алгоритму, приведенному ниже, определяют медиану (*Med*) результатов определения титра СОп в РТГА:

– результаты определения титра, полученные двумя операторами, упорядочивают по возрастанию:

$$X_1 \leq X_2 \leq \dots X_i \leq \dots X_{n_2+n_1} \quad (10)$$

– за значение медианы принимают результат определения титра, соответствующий середине вариационного ряда:

$$Med = X_{[n_1+n_2+1]/2} \quad (11)$$

За аттестованное значение СОп БЛС принимают вычисленное значение медианы:

$$A = Med \quad (12)$$

Значение аттестованной характеристики представляют числом, выраженным в единицах, допущенных к применению, например, в условных единицах биологической активности (МЕ), бляшкообразующих единицах (БОЕ), титрах вируса, минимальной иммунизирующей дозы (МИД), тканевой цитопатогенной дозы (ТЦД), КОЕ и др.

2.1.3.2.3 Неопределенность аттестованного значения

При условии нормальности закона распределения результатов измерений используют оценку стандартной и расширенной неопределенностей по типу А: при доверительной вероятности $P \geq 0,95$ значение коэффициента охвата k принимают равным 2.

Для биологического стандартного образца неопределенность оценивают по стандартному отклонению методики, которая используется для установления его аттестованного значения. При отсутствии сведений о неопределенности методики, неопределенность СОп (U_p) оценивают по стандартному отклонению (S_{co}) результатов испытаний СОп в условиях воспроизводимости или промежуточной прецизионности по формуле:

$$U_p = 2 \sqrt{S_{co}^2} = 2 \cdot S_{co}, \quad (13)$$

где

S_{co} – стандартное отклонение результатов измерений/испытаний в условиях воспроизводимости или промежуточной прецизионности, вычисленное по формуле (2).

2.1.3.3 Изучение однородности СОп

Содержимое каждой ампулы (флакона) данной серии должно быть идентично по составу, количеству, активности и стабильности содержимому всех остальных ампул (флаконов).

Для того, чтобы все образцы того или иного препарата имели одинаковый состав, все они должны быть получены путем расфасовки (розлива) одного и того же однородного исходного материала и обработаны в одинаковых условиях за один производственный цикл.

Должны быть приведены статистически достоверные данные однородности расфасованного (разлитого в ампулы) СОп.

2.1.3.4 По результатам аттестации оформляют документы:

Паспорт

Макеты этикеток первичной и вторичной упаковок

Инструкция по применению (при налии).

2.1.3.5 Изучение стабильности СОп

Указывают принцип метода исследования стабильности, количество измерений, их периодичность, условия хранения материала СОп при проведения исследований в соответствии с требованиями нормативных документов [12–15].

Излагают алгоритм оценки неопределенности результатов исследования, расчет срока годности.

При использовании в качестве кандидата в СОп одной из серий готового препарата, требования к материалу первичной и вторичной упаковки, герметичности, защите от действия света, необходимые ограничения по температурному режиму хранения, а также срок годности аттестуемого СОп должны, по крайней мере, соответствовать требованиям НД на соответствующий препарат, рекомендуется разработать отдельную спецификацию на СОп, предусмотрев более строгие пределы для аттестованного значения и критичных показателей.

2.1.3.5.1 Изучение стабильности СОп методом естественного старения (в реальном времени)

2.1.3.5.1.1 Продолжительность времени исследования стабильности (τ) при разработке СОп должна быть не менее предполагаемого срока годности СОп.

Например, если предположительный срок годности – 1 год, то исследования рекомендуется проводить в течение 1 года и 3 мес.

2.1.3.5.1.2 Изучение стабильности значений аттестуемых характеристик (специфическая активность, концентрация активного вещества и другие показатели) рекомендуется проводить в условиях промежуточной прецизионности с установленным интервалом времени. Интервал времени может составлять 1, 3, 6 месяцев в зависимости от срока годности и должен быть обоснован.

2.1.3.5.1.3 На основании изучения свойств СОп устанавливают оптимальные требования к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения.

2.1.3.5.2 Изучение стабильности СОп путем ускоренных испытаний. Ускоренные испытания стабильности [1,2] – это исследования, направленные на увеличение скорости химической деградации/деструкции или физического изменения БЛС путем использования неблагоприятных условий хранения, которые могут быть использованы для оценки влияния кратковременных отступлений от заявленных условий хранения и изучения продуктов деградации.

Следует различать ускоренные испытания стабильности и метод ускоренного старения. При исследовании стабильности методом ускоренного старения возможна оценка предполагаемого срока годности, результаты которого следует подтверждать результатами исследования стабильности в реальном времени. Процедура исследования методом ускоренного старения приведена в приложении В. Предполагаемый срока годности СОп, установленный методом ускоренного старения, следует подтверждать результатами исследования значения аттестованных характеристик в реальном времени.

2.1.3.5.3 Порядок установления срока годности СОп

2.1.3.5.3.1 Срок годности СОп устанавливают по результатам исследования стабильности при его разработке.

2.1.3.5.3.2 При использовании в качестве кандидата в СОп одной из серий готового препарата первоначальный срок годности устанавливают на основе требований, указанных в НД на соответствующий препарат.

2.1.3.6 Мониторинг стабильности биологического СОп

2.1.3.6.1 Для подтверждения сохранения значений аттестованных характеристик СОп в течение срока годности проводят мониторинг его стабильности при хранении.

2.1.3.6.2 Проверку стабильности СОп при хранении в течение срока годности проводят таким образом, чтобы с помощью соответствующих методик выявлять на ранней стадии любой признак изменения значений аттестованных характеристик.

2.1.3.6.3 Используемые методики должны выбираться из методик, использованных при аттестации СОп.

2.1.3.6.4 При мониторинге стабильности СОп должны быть установлены:

- временные интервалы для проведения повторных исследований;
- объем испытаний (показатели качества СОп, подлежащие мониторингу);
- критерии сохранения стабильности с учетом валидационных характеристик использованных методик.

2.1.3.6.5 Периодичность и объем испытаний устанавливают с учетом ряда факторов:

- продолжительности срока годности;
- стабильности;
- вида упаковки и укупорки;
- гигроскопичности;
- физического состояния;
- формы выпуска (одноразовое или многоразовое использование, т.е. стабильность после вскрытия первичной упаковки СОп).

2.1.3.6.6 Периодичность измерений может быть изменена при получении достаточных данных.

2.1.4 В подразделе «Расчет значений аттестованных характеристик СОп» приводят алгоритм расчета значения аттестованной характеристики СОп и его неопределенности (при возможности), указывают используемые статистические методы.

Должна быть предусмотрена статистическая обработка результатов каждого испытания, например, в виде средних величин и стандартного отклонения, а также метод расчета значения обобщенной оценки аттестуемой характеристики СОп и его неопределенности.

2.1.5 В подразделе «Форма представления аттестованных характеристик СОп» указывают, что значение аттестованной характеристики представляют числом, выраженным в единицах, допущенных к применению, например, в условных единицах биологической активности (МЕ), бляшкообразующих единицах (БОЕ), титрах вируса, минимальной иммунизирующей дозы (МИД) и др.

Неопределенность аттестованного значения выражают в виде:

– стандартного отклонения результатов испытаний (с учетом коэффициента охвата) при установлении аттестованного значения СОп;

– границ интервала аттестованного значения для вероятности P с обоснованным выбором коэффициента охвата k .

Аттестованную характеристику СОп представляют либо как интервал, в котором находится аттестованное значение СОп, либо путем указания среднеарифметического значения и ± 2 или 3 стандартных отклонения результатов, полученных в условиях промежуточной прецизионности или воспроизводимости.

3 Документы на СОп: паспорт, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок, инструкция по применению.

3.1 Содержание паспорта стандартного образца предприятия

В паспорт СОп включают следующие разделы, необходимые для применения стандартного образца:

- название и адрес организации, проводившей аттестацию;
- наименование СОп;
- идентификационный номер СОп, если предусмотрено на предприятии;
- номер серии СОп;
- назначение СОп;
- аттестованные характеристики СОп;
- дополнительные сведения при необходимости (описание СОп; методики измерений/испытаний, примененные при определении значений аттестованных характеристик, для биотехнологических препаратов – характеристики структуры белка, не предусмотренные в спецификации на лекарственный препарат);
- сведения о прослеживаемости;
- дата выпуска СОп;
- срок годности СОп;

- порядок применения;
- требования безопасности;
- условия хранения и, при необходимости, транспортирования;
- фамилии и подписи лиц, ответственных за утверждение и выпуск СОп.

Степень полноты изложения каждого из разделов зависит от специфики СОп.

3.2 Содержание этикетки первичной упаковки

Сведения, приводимые на этикетке первичной упаковки:

- сокращенное название организации, проводившей аттестацию СОп;
- наименование СОп;
- идентификационный номер СОп, если предусмотрено на предприятии;
- значение аттестованной характеристики;
- номер серии СОп;
- срок годности;
- условия хранения;
- предупредительные надписи (при необходимости).

6.3 Содержание этикетки вторичной упаковки (при необходимости)

Сведения, приводимые на этикетке вторичной упаковки:

- полное и сокращенное название организации, проводившей аттестацию;
- наименование СОп;
- идентификационный номер СОп, если предусмотрено на предприятии;
- номер серии СОп;
- дата выпуска;
- срок годности экземпляра СОп;
- условия хранения;
- условия транспортирования;
- предупредительные надписи (при необходимости).

3.4 Оформляют инструкцию по применению СОп, в которой указывают конкретные условия применения СОп, если эти условия не предусмотрены в методике испытаний, в которой используется СОп.

4. Отчет о разработке/аттестации СОп

Содержание разделов отчета об аттестации СОп

4.1 «Введение»

Во «Введении» следует указать:

– назначение и область применения СОп.

4.2 «Основная часть»

В основную часть отчета входят разделы:

– указание НД (при наличии) на лекарственный препарат-кандидат в СОп, спецификация на СОп, ссылка на сводный протокол производства лекарственного препарата-кандидата в СОп (при наличии), сведения о наличии или отсутствии изменений в процессе изготовления лекарственного препарата – кандидата в СОп);

– оценка однородности СОп (при необходимости);

– установление аттестованной(ых) характеристики(к) СОп для количественных методик – значения аттестованной характеристики и неопределенности аттестованного значения с указанием прослеживаемости аттестованных значений СОп к единицам физических величин системы СИ, другим единицам: Международным единицам биологической активности, принятых ВОЗ, единицам, обоснованным разработчиком СОп (в случае отсутствия международного и национального стандартного образца);

– оценка стабильности и установление срока годности СОп;

– проекты документации на СОп (паспорт, макеты маркировки первичной и, при необходимости, вторичной упаковок, инструкция по применению СОп (при необходимости)).

Допускается объединять разделы, а также включать дополнительные разделы с учетом специфики разрабатываемого СОп.

4.2.1 Изготовление кандидата в СОп (должна быть ссылка на документ или должно быть изложено).

4.2.2 Оценка однородности СОп (при необходимости – наименьшей представительной пробы) (должно быть изложено).

4.2.3 Установление аттестованного значения СОп и неопределенности аттестованного значения.

4.2.3.1 Раздел содержит обоснование выбора и описание способа установления аттестованного значения СОп и неопределенности аттестованного

значения СОп, полученные результаты в соответствии с программой аттестации СОп:

- условия исследования СОп (специальные требования к условиям окружающей среды, безопасности, помещениям, чистоте и др., при необходимости);

- описание методики или ссылка на ее описание, сведения/материалы по валидации методики;

- алгоритмы расчета значений аттестованной(ых) характеристики(к) СОп;

- экспериментальные данные (первичные результаты, включая хроматограммы, электрофореграммы и др., если применимо), их обработку, включая градуировочные графики, если они используются, (в тексте отчета либо в приложении к отчету);

- рассчитанные аттестованное значение СОп и неопределенность его аттестованного значения; форма представления значения аттестуемой характеристики СОп может быть различна: как интервал, в котором должно находиться аттестованное значение или путем указания номинального значения и допускаемых отклонений от него.

4.2.3.2 Единый алгоритм установления и расчета аттестованной характеристики СОп отсутствует. Отчет отражает специфические особенности аттестации каждого конкретного СОп.

4.2.3.3 В конце раздела следует сделать выводы о значениях аттестованных характеристик СОп, полученным в результате аттестации СОп, их соответствии нормированным в ТЗ (если применимо) или их приемлемости.

4.2.4 Установление прослеживаемости аттестованных значений СОп к единицам физических величин системы СИ или другим принятым в области обращения лекарственных средств единицам.

4.2.5 Оценка стабильности и срока годности экземпляра СОп

Раздел содержит описание процедур, примененных при исследованиях стабильности СОп, полученные результаты отражают реализацию программы и (или) методики аттестации СОп в части исследования стабильности СОп, в том числе после вскрытия первичной упаковки:

- факторы, влияющие на стабильность СОп;

- метод исследования стабильности СОп (в реальном времени, ускоренное старение);
- периодичность измерений при оценке стабильности СОп;
- условия исследования СОп (специальные требования к условиям окружающей среды, безопасности, помещениям, чистоте и др., при необходимости);
- результаты испытаний, их статистическую обработку (в тексте отчета либо в приложении к отчету);
- результаты оценки стабильности СОп;
- оценку срока годности экземпляра СОп, либо ссылки на информационные источники (публикации в печати, НД на препарат при использовании коммерческой серии препарата в качестве материала-кандидата в СОп), накопленные данные исследований стабильности СОп;
- возможное ограничение срока годности экземпляра СОп после вскрытия упаковки;
- способы достижения сохранности СОп и неизменности значений его аттестованных характеристик (условия хранения, упаковка, транспортная тара, условия транспортирования).

В конце раздела следует сделать выводы по результатам оценки стабильности и срока годности СОп, и их соответствии требованиям программы (методики) аттестации

4.2.7 Раздел «Дополнительные сведения»

Раздел включает описание свойств, указание которых предусмотрено для конкретного СОп.

4.2.8 Фасовка, маркировка, тара, упаковка

Раздел содержит описание:

- фасовки; соответствия объема (массы) фасовки требованиям условий применения по назначению СОп;
- макеты этикеток первичной и вторичной упаковки СОп.

4.2.9 Перечень документации, требующей рассмотрения и утверждения СОп.

Раздел содержит перечень разработанной документации, необходимой для представления на экспертизу с целью утверждения СОп:

- программа аттестации СОп;
- спецификация на кандидат в СОп;
- документация на СОп: паспорт; инструкция по применению; макеты этикеток первичной и вторичной упаковки.

5 «Заключение»

Заключительная часть содержит формулировку результатов разработки / результатов аттестации, наличие или отсутствие прослеживаемости аттестованных значений СОп к единицам системы СИ или другим принятым единицам, а также прослеживаемость к СО, использовавшимся в доклинических и клинических испытаниях (при возможности), соответствие характеристик разработанного СОп требованиям ТЗ / программы аттестации.

6 «Библиография»

Раздел содержит список источников, использованных при проведении аттестации и составлении отчета.

Нормативные документы

1. Recommendations for the preparation, characterization, and establishment of international and other biological reference standards (WHO Technical Report Series 932, Annex 2). – 2006.
2. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. – 2011.
3. Guidelines on Stability Evaluation of Vaccines (WHO Technical Report Series № 962, Annex 3). – 2011.
4. PA/PH/OMCL (11) 204 R9. Handling and Use of Non-Compensial Reference Standards in the OMCL Network. – 2020.
5. ISO Guide 35:2017. Reference materials — Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability
6. ISO 17034:2016. General requirements for the competence of reference material producers.
7. ГОСТ ISO Guide 31-2019. Содержание сертификатов, этикеток и сопроводительной документации. – М. :Стандартинформ, 2019. – 17 с.
8. ГОСТ ISO Guide 33-2019. Надлежащая практика применения стандартных образцов. – М. :Стандартинформ, 2019. – 35 с.
9. ГОСТ Р ИСО 17034–2021 Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов. – М. : Российский институт стандартизации, 2021. – 28 с.
10. ОФС.2.3.14.0. Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза.
11. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. 2-е издание / под ред. Л. А. Конопелько. – СПб : ВНИИМ им. Д.И.Менделеева, 2002. – 149 с.
12. Глава 8. Исследование стабильности биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс: доклинические и клинические исследования // Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

13. ОФС.1.1.0020.18 Стабильность биологических лекарственных средств. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I.
14. ОФС.1.1.0009.18 Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. I.
15. ICH Q5C. Guideline for industry: Quality of Biotechnological products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Определение стабильности стандартных образцов МИБП методом ускоренного старения

1.1. При исследовании стабильности методом ускоренного старения определяют зависимость изменения значения аттестованной характеристики, например, активности СО, от времени при трех различных повышенных температурах (Петухов В.Г. Определение стабильности стандартных образцов ускоренным методом // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2006. – № 4(24). – С. 5-8).

Примечание: температуры являются повышенными по сравнению с предполагаемой температурой хранения СО и должны отличаться друг от друга на (10-15) °С. При этом первую из повышенных температур выбирают экспериментально (или на основании научных данных) таким образом, чтобы в течение периода измерения (например, 2 или 4 недели) наблюдалось статистически значимое падение активности.

1.2. Оценивают характеристики СО, хранящегося при предполагаемой температуре хранения, например, 4 °С. Вычисляют 95 % доверительный интервал этой характеристики. Среднее значение характеристики принимают за исходный уровень 100 %.

1.3. Помещают необходимое количество ампул (флаконов) со СО в термостаты с надлежащей температурой. Термостаты должны быть аттестованы, колебания температуры не должны превышать $\pm 0,5$ °С. В течение всего времени нахождения образцов СО в термостатах должен вестись тщательный контроль за их температурой.

1.4. Через определенные промежутки времени образцы СО вынимают из термостата и определяют значения аттестуемых характеристик. Число образцов для определения активности в каждый момент времени должно быть не менее трех. Число измерений при каждой температуре – не менее трех. За значение активности в данный момент времени при данной температуре принимают ее среднее значение.

1.5. После проведения всех измерений проводят вычисления по формулам констант скоростей дезактивации при использованных температурах (формула 1б).

По этим данным путем экстраполяции находят значение константы скорости дезактивации при предполагаемой температуре хранения СО.

1.6. Вычисляют время хранения СО при предполагаемой температуре хранения при выбранном критерии сохранения его стабильности. Критерии устанавливают для каждого СО.

2. Метод ускоренного старения основан на двух положениях:

I. Активность препарата при определенной температуре уменьшается со временем по закону мономолекулярной реакции:

$$P_t = P_0 \cdot e^{-K_T t} \quad (1)$$

или в логарифмической форме:

$$\ln P_t = \ln P_0 - \frac{K_T t}{2,303}, \quad (1a)$$

где

P_t – активность СО после его хранения в течение времени t ,

P_0 – исходная активность СО,

K_T – константа скорости дезактивации (потери активности) при данной температуре T ,

e – основание натурального логарифма,

t – длительность хранения препарата.

Исходя из уравнения (1) вычисляют константу скорости дезактивации при данной температуре K_T :

$$K_T = 2,303 \frac{\ln P_0 - \ln P_t}{t}. \quad (16)$$

II. Зависимость констант скоростей дезактивации от температуры подчиняется уравнению Аррениуса:

$$K_T = K_0 e^{-\frac{E}{RT}}, \quad (2)$$

где

K_T – константа скорости дезактивации при температуре T ,

K_0 – константа,

E – энергия активации реакции,

T – абсолютная температура, равная $(273 + t)$, t – температура измерения, выраженная в градусах Цельсия,

R – газовая постоянная.

После логарифмирования это уравнение принимает вид:

$$\ln K_T = \ln K_0 - \frac{E}{2,303R} \cdot \frac{1}{T}, \quad (2a)$$

из которого видно, что зависимость логарифма констант скорости дезактивации от обратной температуры носит линейный характер. Это дает возможность, зная три константы при трех температурах, методом экстраполяции определить константу при предполагаемой температуре хранения.

2.1. Исходя из этих положений, измеряют зависимость падения активности СО от времени при трех различных повышенных температурах T_1 , T_2 и T_3 , затем из этих данных по уравнению (1б) определяют константы скорости дезактивации при этих температурах K_1 , K_2 и K_3 .

2.2. Затем вычисляют логарифм этих констант $\ln K$ и в соответствии с уравнением (2а) откладывают эти величины на графике против соответствующих значений $\frac{1}{T}$, где T – абсолютная температура.

При правильном измерении полученные точки на графике ложатся на прямую линию (для большей точности положение и уравнение этой линии можно вычислить хорошо известным методом наименьших квадратов). Экстраполяция этой линии до значения $\frac{1}{T_x}$, где T_x – предполагаемая температура хранения, позволяет определить соответствующую этой температуре константу скорости дезактивации K_x

2.3. Затем задают допустимый процент падения активности при данной температуре хранения СО, например, 5 % (что означает, что $P_t = 0,95P_0$), можно вычислить время, которое потребуется для этого падения. Для этого K_x подставляют в уравнение (1б), которое решают относительно времени t :

$$t = 2,303 \frac{\ln P_0 - \ln P_t}{K_x}. \quad (3)$$

2.4. Если полученное время равно ожидаемому сроку хранения СО, срок годности кандидата в СО считают подтвержденным, исследования стабильности продолжают в реальном времени (мониторинг стабильности).

2.5. Если полученное время больше ожидаемого срока хранения СО, продолжают исследования стабильности в реальном времени. Окончательное решение по сроку годности СО принимают по результатам исследования стабильности в реальном времени.