

**Производство лекарственных средств  
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА АНАЛОГИЧНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ  
В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ БЕЛКИ,  
ПОЛУЧЕННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ СПОСОБОМ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў  
КАНТРОЛЬ ЯКАСЦІ АНАЛАГІЧНЫХ  
ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ, ЯКІЯ ЗМЯШЧАЮЦЬ  
У ЯКАСЦІ АКТЫЎНАЙ СУБСТАНЦЫІ БЯЛКІ,  
АТРЫМАНЫЯ БІАТЭХНАЛАГІЧНЫМ СПАСАБАМ**

Издание официальное

**Ключевые слова:** контроль качества, аналогичные лекарственные средства, субстанция, биотехнологический способ, белок, получение

### Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Государственным предприятием «НПЦ ЛОТИОС»

ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 декабря 2013 г.

3 Настоящий технический кодекс гармонизирован с руководящим документом Европейского союза EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 «Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues» («Руководство по аналогичным биологическим лекарственным средствам, Контроль качества аналогичных лекарственных средств, содержащим в качестве активной субстанции белки, полученные биотехнологическим способом»)

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств  
**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА АНАЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ  
 В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ БЕЛКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ  
 БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ СПОСОБОМ**

Вытворчасць лекавых сродкаў  
**КАНТРОЛЬ ЯКАСЦІ АНАЛАГІЧНЫХ ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ, ЯКІЯ ЗМЯШЧАЮЦЬ  
 У ЯКАСЦІ АКТЫЎНАЙ СУБСТАНЦЫІ БЯЛКІ, АТРЫМАНЫЯ  
 БІЯТЭХНАЛАГІЧНЫМ СПАСАБАМ**

Quality control similar biological medicinal products containing  
 biotechnology-derived proteins as active substance

Дата введения 2014-04-01

### 1 Область применения

Настоящий технический кодекс устанавливает требования к информации, представляемой на регистрацию по контролю качества и подтверждение сопоставимости аналогичных биологических лекарственных средств, содержащих белки, полученные на основе рекомбинантных ДНК. Принципы, принятые и описанные в данном документе, применимы к лекарственным средствам, содержащим в качестве активной субстанции белки и пептиды, их производные и продукты, компонентами которых они являются (например, конъюгаты). В других случаях, необходимо пользоваться документом [1].

Требования настоящего технического кодекса не распространяются на уже зарегистрированные лекарственные средства.

Настоящий технический кодекс может быть использован в производстве ветеринарных препаратов.

### 2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний

ТКП 520-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль и критерии приемлемости для лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическими способами

ТКП 512-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Лекарственные средства на основе технологии рекомбинантной ДНК

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

### 3 Обозначения и сокращения

В настоящем техническом кодексе применяют следующее обозначение и сокращение:

**ДНК:** Дезоксирибонуклеиновая кислота.

#### 4 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в [2], [3], ТКП 432, ТКП 512, а также следующие термины с соответствующими определениями:

**4.1 аналогичное лекарственное средство (биоаналог):** Биологическое лекарственное средство, сходное с оригинальным биологическим лекарственным препаратом, но не являющееся его дженериком в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога.

**4.2 изомеры:** Соединения, имеющие одинаковую химическую формулу, но отличающиеся по строению и, следовательно, по свойствам.

#### 4 Общие положения

**4.1 Масштабирование лабораторного процесса получения биологического лекарственного средства на стадии получения и (или) очистки белков может оказывать значительное влияние на его качество, включая изменения конформационной структуры, выхода и/или качественных и количественных показателей. Следовательно, при производстве биологических средств необходим надлежащий контроль процесса производства и контроль качества каждой его серии для установления идентичности от серии к серии.**

**4.2** Вследствие особенностей структуры молекулы и сложности процесса производства, практически невозможно создать точную копию оригинального лекарственного средства, потому что практически невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения и очистки активного вещества при создании биоаналога.

**4.3** Оригинальные и воспроизведенные биологические лекарственные средства могут различаться по биологической активности, эффективности и, что самое важное, иммуногенности. Разные лекарственные средства на основе белков с аналогичным молекулярным составом могут по-разному вести себя в организме человека, а замена одного другим может привести к серьезным последствиям для здоровья, например к генерированию патологического иммунного ответа.

**4.4** Возможны следующие варианты проявления иммуногенности:

- генерализованная иммунная реакция (аллергия);
- нейтрализация экзогенного протеина (отсутствие или снижение терапевтической эффективности препарата);
- нейтрализация эндогенного (собственного) протеина.

**4.5** Иммуногенность биологических лекарственных средств может возрастать за счет многих факторов, включая вариации технологического процесса, гликозилирование, наличие загрязняющих веществ и попадание примесей, получение лекарственных форм, хранение и др.

**4.6** Даже если физические, химические и биологические свойства биоаналога тщательно изучены и описаны, это не гарантирует терапевтическую эквивалентность и фармакологическую взаимозаменяемость двух биологических лекарственных средств, изготовленных в различных условиях.

**4.7** Биоаналог не следует считать идентичным оригинальному биологическому лекарственному средству. Степень их идентичности является предметом исследования и регулирования уполномоченным компетентным органом (Министерством здравоохранения Республики Беларусь).

**4.8** Биоаналог не является дженериком зарегистрированного лекарственного средства в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога.

**4.9** Биоаналог отличается от дженерического лекарственного средства по:

- размеру и сложности активной субстанции;
- гетерогенности конечной продукции;
- безопасности и эффективности, зависящими от исходного материала и процесса производства;
- невозможности полностью определить структуру молекулы современными аналитическими методами, что может повлиять на эффективность и безопасность;
- иммунной реакции организма (иммуногенность).

**4.10** Принципы регистрации дженерических лекарственных средств не могут быть применимы к биоаналогам.

**4.11** Разрабатываемые биоаналоги должны соответствовать требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь [3], ведущих фармакопей мира, современным достижениям науки и техники.

**4.12** К производству и контролю качества биоаналогов, содержащих в качестве активной субстанции белки, применимы общие требования к производству лекарственных средств, приведенные в ТКП 030.

**4.13** Для производства биоаналогов на основе белков, наряду с соответствующими испытаниями качества конечной продукции, важное значение должно уделяться аналитическому и технологическому контролю процесса их получения.

**4.14** Случайные колебания условий биосинтеза или выделения белков могут привести к изменениям, которые будут иметь значительные отличия в структуре молекулы, биологической активности, эффективности и иммуногенности. Такие колебания могут приводить к различным выходам конечной продукции, либо к различиям в самой конечной продукции, а также повлиять на количество и качество примесей. Поэтому контролю должны подвергаться не только конечная продукция, но и условия ее получения во время производственного цикла.

**4.15** Свойства биоаналога определяются двумя следующими наборами характеристик:

- характеристиками, связанными с составом молекулы, включая примеси и вещества связанные с белком;
- характеристиками, связанными с производством этих продуктов (которые так же могут влиять на молекулярные характеристики и включать примеси, связанные с производственным процессом).

Обязанностью разработчика и производителя является обеспечение устойчивости его производства и соответствия существующим нормативным документам.

## **5 Производство**

### **5.1 Лекарственная форма**

**5.1.1** Должны быть осуществлены подбор состава и формы (например, таблетки или капсулы) биоаналога, наряду с разработкой подходящего способа дозирования, даже если качественные и количественные показатели вспомогательных веществ такие же, как и у исходного лекарственного средства.

**5.1.2** Исследования должны показать уместность использования предложенной лекарственной формы с точки зрения стабильности и совместимости, (например, со вспомогательными веществами, растворителями и упаковочными материалами), а также биологической и физико-химической пригодности предлагаемого состава действующего вещества для прямого медицинского использования.

### **5.2 Изменения в производственном процессе**

**5.2.1** Как и в случае любого лекарственного средства, полученного биотехнологическим способом, исследования сопоставимости следует проводить в случае внесения изменений в производственный процесс получения активного вещества и готового продукта.

**5.2.2** Необходимо проводить детальные сравнительные испытания для изменений, внесенных в производство. Каждое из испытаний сопоставимости для измененных процессов производства, должно быть четко определено и рассмотрено отдельно от тестов сопоставимости по отношению к лекарственному средству сравнения.

**5.2.3** Несмотря на то, что оптимизация процесса в ходе производства является общепризнанной практикой, рекомендуется собирать клиническую информацию для сравнительных испытаний лекарственного средства, полученного в результате изменения производственного процесса, для того чтобы представить качественный состав серии, которая поступит на реализацию.

## **6 Исследования сопоставимости по сравнению с исходным лекарственным средством**

**6.1** Исследования сопоставимости аналогичных биологических лекарственных средств с оригинальным лекарственным средством являются дополнительным элементом требований регистрационного досье и при представлении данных должны рассматриваться отдельно.

**6.2** Сопоставимость биоаналога и лекарственного средства сравнения должна быть проведена как для биологического лекарственного средства, так и для активного вещества в нем.

**6.3** Необходима точная характеристика фармацевтической субстанции химическими и биологическими методами. Особое внимание должно быть уделено использованию широкого спектра аналитических методик определения различных физико-химических свойств молекулы, например, размера, заряда, изоэлектрической точки, гидрофобности и т.п. Определение перечня возможных аналитических методик не входит в содержание этого технического кодекса.

**6.4** Сравнение биоаналога производится с зарегистрированным лекарственным средством, выбранным в качестве эталона. Торговое наименование, фармацевтическая форма биологического лекарственного средства, используемого в исследованиях сопоставимости, должны быть четко определены.

**6.5** При выполнении исследований сопоставимости следует учитывать срок годности активного фармацевтического ингредиента (субстанции).

**6.6** Чтобы зарегистрировать биоаналог, производитель должен провести доклинические, токсикологические, клинические исследования, а также подготовить план по фармаконадзору за лекарственным средством после получения разрешения на реализацию.

**6.7** Доклинические исследования должны включать исследования *in vitro* (связывание с рецептором, пролиферация клеток) и *in vivo* (исследование активности на биологических моделях).

**6.8** Токсичность препарата должна быть испытана на животных с применением многократных доз.

**6.9** Многие аналоги биологических лекарственных средств отличаются неоднородностью с точки зрения распределения изомеров активной субстанции. Поскольку трудно установить влияние разнообразных изомеров на общую степень активности и токсичности лекарственного средства, необходимо соблюдение единообразия между различными сериями конечной продукции. Несовпадение между сериями указывает на наличие серьезных недостатков в производственном процессе или, что еще хуже, дает основание подозревать разные источники сырья, что позиционируется как идентичный продукт.

**6.10** На этапе клинических исследований изучают сравнительную фармакокинетику и фармакодинамику, от полугода до года проводится сравнительное двойное слепое исследование эффективности и сравнительное исследование иммуногенности биоаналога с оригинальным лекарственным средством.

**6.11** Полноценные клинические испытания должны включать 3 основных этапа. На первом этапе необходимо получить активную субстанцию, обладающую терапевтическим эффектом и определить минимальный набор токсических проявлений. На втором этапе — оценить эффективность и определить показания к использованию. Третий этап предполагает конкретное исследование терапевтических свойств по определенному показанию и оценку переносимости.

**6.12** Для установления фармацевтической сопоставимости биоаналог и оригинальное лекарственное средство сравнивают по:

- лекарственной форме и содержанию активной субстанции;
- удобству и эффективности способа введения;
- силе воздействия или концентрации активной субстанции.

**6.13** Для установления биологической (фармакокинетической) сопоставимости биоаналог и оригинальное лекарственное средство сравнивают по:

- степени и скорости всасывания активной субстанции;
- времени достижения и уровню максимальной концентрации активной субстанции в крови;
- характеру распределения активной субстанции в тканях и жидкостях организма;
- типу и скорости выведения активной субстанции из организма.

По результатам исследований биологической (фармакокинетической) сопоставимости основные параметры биоаналога и оригинального лекарственного средства должны отличаться не более чем на 15 – 20 %.

**6.14** Масштабы исследований для демонстрации сопоставимости будут зависеть от:

- производственной стадии, на которой вносятся изменения;
- потенциального влияния этих изменений на чистоту лекарственного средства, а также его физико-химические и биологические свойства, особенно учитывая сложность и степень изученности конечной продукции;

- доступности соответствующих аналитических методов для выявления возможных модификаций лекарственного средства и результатов этих исследований.

**6.15** Всегда должна предоставляться информация о сопоставимости данных по уровню качества. В случае, если отмечаются различия в качестве сравниваемых образцов, особенно если взаимосвязь между качеством, эффективностью и безопасностью не установлена, могут потребоваться дополнительные доклинические и (или) клинические исследования.

**6.16** Различия между составом примесей аналогичного биологического лекарственного средства и исходного должны быть обоснованы, рассмотрены в индивидуальном порядке и подтверждены результатами исследований сопоставимости параметров качества в отношении безопасности и эффективности.

## **6.2 Характеристика фармацевтической субстанции**

**6.2.1** Производитель биоаналога должен продемонстрировать, используя современные аналитические методы, что активная, используемая в исследованиях сопоставимости, соответствует активной субстанции, которая используется в исходном лекарственном средстве.

**6.2.2** В некоторых ситуациях аналитические методы, применяемые для характеристики аналогичного лекарственного средства, не способны напрямую сравнить активную субстанцию биоаналога с активной субстанцией, которая присутствует в оригинальном биологическом лекарственном средстве. В этих случаях, заявитель должен использовать соответствующие подходы, чтобы выделить репрезентативный образец активной субстанции из исходного лекарственного средства для выполнения сравнительного анализа на уровне активной субстанции. Эти подходы должны быть соответствующим образом проверены для того, чтобы показать пригодность процесса подготовки образца.

**6.2.3** Необходима точная характеристика активной субстанции с помощью химических и биологических методов анализа. Особое внимание должно быть уделено использованию широкого спектра аналитических методик определения различных физико-химических свойств молекулы (размера, заряда, изоэлектрической точки, гидрофобности и т.п.). Определение перечня возможных аналитических методик не входит в содержание настоящего технического кодекса. Далее представлены только примеры таких анализов.

### **6.2.4 Установление первичной структуры макромолекул**

**6.2.4.1** Производителю необходимо получить полную последовательность аминокислот для характеристики белка. Необходимая степень достоверности такого определения зависит от размеров и сложности молекулы белка с учетом информации, полученной в результате других испытаний.

**6.2.4.2** В большинстве случаев последовательность аминокислот в белке может быть определена после его выделения и очистки с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и последующего анализа аминокислот, полученных при ферментативном гидролизе очищенного белка.

**6.2.4.3** Для характеристики первичной структуры полученного белка желательно применение анализа с использованием масс-спектрометрии.

### **6.2.5 Установление конформационной структуры макромолекул**

**6.2.5.1** Производителю необходимо разработать подходящие методики установления конформационной структуры и пространственной организации активной субстанции. При этом могут быть использованы: электрофорез в полиакриламидном геле, изоэлектрическое фокусирование, эксклюзивная, обратнo-фазная, ионообменная, гидрофобная и аффинная хроматография, картирование белков с последующим определением последовательности аминокислот, поляризация, ультрафиолетовая спектроскопия, круговой дихроизм и масс-спектрометрия.

**6.2.5.2** Важную информацию могут предоставить также дополнительные испытания с использованием ядерного магнитного резонанса, спектрального анализа, рентгеновской кристаллографии или иммунохимических методик.

## 6.2.6 Биологические, иммунологические характеристики, выражение активности

6.2.6.1 Для характеристики активной субстанции производитель должен использовать необходимое количество биологических и иммунологических методик испытаний.

6.2.6.2 Специфическая активность высокоочищенной активной субстанции должна быть определена и выражена в единицах активности на единицу массы.

6.2.6.3 Когда это возможно, биологическую активность фармацевтической субстанции и ее физические характеристики, включая последовательность аминокислот, необходимо сравнить с таковыми у высокоочищенных природных аналогов.

## 7 Аналитические методы контроля качества биологического лекарственного средства

### 7.1 Общие положения

7.1.1 Сравнение активной субстанции биоаналога с общедоступным стандартом не подходит для демонстрации сопоставимости активного вещества, так как это вещество (стандарт), возможно, не имеет известного и определённого профиля безопасности и эффективности. Тем не менее, использование этих стандартов играет важную роль в процессе разработки методов контроля качества биоаналога. Кроме того, производители биоаналога обычно не имеют доступа к активной субстанции биологического лекарственного средства и не могут напрямую сравнить действующие вещества биоаналога и оригинального биологического лекарственного средства.

7.1.2 Производитель биоаналога должен показать, используя современные аналитические методы, что активная субстанция, используемая в исследованиях сопоставимости, соответствует активной субстанции биологического лекарственного средства. В некоторых ситуациях аналитические методы, используемые для характеристики биоаналога, не способны напрямую сравнить их активное вещество с таковым биологического лекарственного средства.

7.1.3 Разработчик должен использовать соответствующие подходы, чтобы выделить сопоставимый образец активной субстанции из биологического лекарственного средства для выполнения сравнительного анализа на уровне активных субстанций. Данные подходы должны быть соответствующим образом проверены, для того, чтобы показать пригодность процесса подготовки образца.

7.1.4 Аналитические исследования необходимо проводить как на уровне активной субстанции, так и на уровне биоаналога, для того, чтобы показать, что его качество сопоставимо с таковым в биологическом лекарственном средстве.

7.1.5 Белки, полученные на основе технологии рекомбинантной ДНК и находящиеся в млекопитающем организме, могут отличаться структурно, биологически или иммунологически от их природных аналогов. Такие изменения могут возникать после процесса трансляции или во время получения или очистки продуктов и могут приводить к нежелательным клиническим эффектам. Поэтому необходимо проверить и постоянно контролировать их наличие с учетом требований ТКП 512.

7.1.6 В связи с тем, что различные производственные операции могут в значительной степени влиять на природу и количество примесей в биологическом лекарственном средстве, процедура очистки должна удалять такого рода примеси.

### 7.2 Валидация аналитических методик

7.2.1 Методики, используемые для характеристики качества биоаналога, являются неотъемлемой частью регистрационного досье и должны подлежать проверке на соответствие требованиям для исследований сопоставимости. Перед началом клинических исследований биоаналога, необходимых в целях обеспечения сопоставимости, окончательные методики должны быть утверждены в соответствии с ТКП 432.

7.2.2 Должны быть разработаны и валидированы в соответствии с ТКП 432 все методики сравнения качества биоаналога с оригинальным биологическим лекарственным средством, внесенные в спецификацию. Для контроля могут быть использованы методики испытаний, отличные от фармакопейных, при условии, что эти методы валидированы и что при их использовании можно сделать однозначное заключение о соответствии требованиям ТКП 432. Фармакопейные методики испытаний, изложенные в ГФ РБ, валидации не требуют.

Для конкретных активных субстанций, не описанных в ГФ РБ, могут быть использованы специально разработанные методики испытаний. Применение этих методик требует валидации



для конкретных случаев в соответствии с требованиями ТКП 432.

**7.2.3** Для биоаналогов проводят испытания биоэквивалентности с целью подтверждения соответствия их терапевтической эквивалентности биологическому лекарственному средству. Поэтому необходимо приобретение эталонных лекарственных средств сравнения для проведения исследований биоэквивалентности биоаналогов.

**7.2.4** Испытания биоэквивалентности проводят в соответствии с ГФ РБ [3]. Результаты испытаний биоэквивалентности оформляют в виде отчета.

### **7.3 Физико-химические свойства**

**7.3.1** Физико-химическое сравнение биоаналога и биологического лекарственного средства включает в себя оценку физико-химических параметров и структурной идентификации веществ и примесей, связанных с субстанцией, в том числе определение отклонений с помощью исследований стабильности.

**7.3.2** Физико-химическая характеристика должна включать в себя определение состава, физических свойств, первичной структуры и структур более высокого порядка активной субстанции (белка) биоаналога. Для белков свойственна некоторая степень гетерогенности за счет процесса биосинтеза.

**7.3.3** Биоаналог может содержать смесь форм белка, полученных в результате посттрансляционной модификации. В этом случае должны быть применены соответствующие действия по исследованию и определению этих форм.

### **7.4 Биологическая активность**

**7.4.1** Исследования сопоставимости должны включать в себя оценку биологических свойств биоаналога и биологического лекарственного средства путем использования различных подходов для оценки биологической активности.

**7.4.2** Результаты биологических испытаний должны быть представлены, выражаться в единицах активности и проведены с использованием доступных международных или национальных стандартных образцов.

**7.4.3** Производителем должна быть установлена активность каждой серии конечной продукции (например, в единицах активности на единицу объема) Где это возможно, желательно использовать национальные или международные стандартные образцы, откалиброванные в единицах активности.

**7.4.4** Дополнительно должна быть получена информация об уровне специфической активности конечной продукции (отношение единиц биологической активности к единице массы конечной продукции). Для этого определения необходимо использовать стандарты повышенной чистоты.

**7.4.5** Рекомендуется определить и документально оформить корреляцию между активностью, измеренной при помощи биологических тестов, и результатами физико-химических испытаний. Если возможно, серии конечной продукции должны быть откалиброваны с использованием точных физико-химических методик и биологических испытаний для того, чтобы подтвердить, что активность соответствует критериям приемлемости и конечная продукция биологически активна.

### **7.5 Чистота и примеси**

**7.5.1** Чистота и состав примесей активной субстанции должны быть оценены качественно и количественно путем применения аналитических процедур, как для оригинального биологического лекарственного средства, так и для биоаналога. Общеизвестно, что производители биоаналогов обычно не имеют доступа ко всей необходимой информации, которая позволила бы им провести исчерпывающие сравнительные исследования с оригинальным биологическим лекарственным средством. Тем не менее, уровень детализации должен быть таким, чтобы сделать окончательное заключение относительно чистоты активной субстанции и состава примесей в ней.

**7.5.2** Связанные с активной субстанцией вещества и примеси в биоаналоге и оригинальном лекарственном средстве должны выявляться и сравниваться с помощью современных методик. Кроме того, для идентификации должна использоваться информация, основанная на анализе образцов, хранящихся в стрессовых условиях, включая селективное расщепления (например, путем окисления или димеризации). Сравнение активных субстанций, а также связанных с

## ТКП 516-2013 (02041)

активной субстанцией примесей, должно быть основано на конкретных путях расщепления и потенциальных посттрансляционных модификаций отдельных белков.

**7.5.3** Ускоренные испытания стабильности оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога могут быть использованы для дальнейшего определения и сравнения показателей стабильности.

**7.5.4** Состав примесей, которые связаны с производством (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина, реагенты, другие примеси и т. д.), в одном производстве может качественно отличаться от такового в другом производстве, а значит, качественное сравнение этих параметров может быть не показательным при исследованиях сопоставимости. Тем не менее, должны применяться современные аналитические методики, которые описаны в существующих руководствах и справочных изданиях, а влияние связанных с процессом производства примесей должно быть подтверждено соответствующими исследованиями (которые могут включать доклинические и (или) клинические исследования).

**7.5.5** Производителю необходимо собирать и иметь в наличии полную информацию обо всех примесях, которые могут находиться в активной субстанции.

**7.5.6** Должны быть установлены и утверждены критерии приемлемости содержания примесей фармацевтической субстанции.

**7.5.7** Должны быть установлены критерии приемлемости показателей качества и выбраковки серии фармацевтической субстанции.

**7.5.8** Для оценки чистоты фармацевтической субстанции важно использовать как можно большее число методик, включая физико-химические и иммунологические методики.

**7.5.9** Нежелательные примеси, попавшие в фармацевтическую субстанцию из клеток-хозяев, а также вирусные включения и нуклеиновые кислоты должны быть тщательно проанализированы на безопасность, а также на степень влияния их на качество биоаналога.

## 8 Спецификации

**8.1** Для любого биотехнологически полученного лекарственного средства выбор методик испытаний, включаемых в спецификацию должен осуществляться с применением требований ТКП 520.

**8.2** Проведенные испытания оформляются в виде спецификации на биоаналог и затем подтверждаются на основе информации, полученной при испытаниях промышленных серий лекарственного средства.

**8.3** Подходящая серия биоаналога, предпочтительно одна из клинически оцененных, должна быть полностью охарактеризована на предмет химического состава, чистоты, активности и биологической активности, где это возможно, с полным определением последовательности аминокислот и сохранена для использования как химический и биологический стандартный образец.

**8.4** Производителем должны быть установлены сроки годности, возможных повторных испытаний, а также квалификации стандартных образцов.

**8.5** Как правило, спецификации требуются также для промежуточных и нерасфасованных биологических лекарственных средств.

## Библиография

- [1] CHMP/437/04                      Guideline on similar biological medicinal products  
Committee for Medicinal        (Руководство по аналогичным лекарственным средствам)  
Products for Human Use,        *Неофициальный перевод УП «ЛОТИОС»*  
London, October 2005            *Перевод с английского языка (en)*  
(Комитет по  
лекарственным  
средствам для  
человека, Лондон,  
октябрь 2005)
- [2] Закон Республики Беларусь от 20 июля 2006 года № 161-З «О лекарственных средствах»  
Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2006 г., № 122, 2/1258
- [3] Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2 издание, том 1  
Общие методы контроля качества лекарственных средств.  
Молодечно: Типография «Победа», 2012

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»,  
д.м.н., профессор

Гапанович В.Н.

Научный руководитель разработки, заведующий отделом  
промышленной биотехнологии Государственного  
предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Белявский К.М.

Научный руководитель разработки, зам. директора по  
научной работе Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС», к.б.н.

Андреев С.В.

Заместитель заведующего отделом промышленной  
биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС»

Карпович Н.В.

Старший научный сотрудник отдела промышленной  
биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС»

Семашко И.В.

Старший научный сотрудник отдела промышленной  
биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС»

Квятковская Н.В.

Научный сотрудник отдела промышленной  
биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС»

Костюк И.Н.

Научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии  
Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Худобченко Л.Г.

Младший научный сотрудник отдела промышленной  
биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ  
ЛОТИОС»

Бакуменко А.А.