

Załącznik nr 5 do Zapytania ofertowego nr 01/WPD101A/2024

OPIS PRZEDMIOTU ZAMÓWIENIA

DLA PAKIETU 2

PRODUKCJA GMP WPD101A NA POTRZEBY BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH ORAZ KLINICZNYCH

Z

PEŁNĄ DOKUMENTACJĄ CMC DLA:

- DS
- DP

SPIS TREŚCI

1. Informacje podstawowe	3
2. Zarządzanie projektem	5
3. Wytworzenie, przechowywanie i analiza MCB (GMP).....	6
3.1. Zakres prac pakietu	6
3.2. Produkty dostarczone	6
4. Rozwój formułacyjny dla DS, DP i rozcieńczony DS/DP	7
4.1. Zakres prac pakietu	7
4.2. Produkty dostarczone	8
5. Transfer, kwalifikacja i walidacja metod analitycznych	8
5.1. Zakres prac pakietu	8
5.2. Produkty dostarczone	10
6. Transfer technologii produkcji	10
6.1. Zakres prac pakietu	10
6.2. Produkty dostarczone	10
7. Szarża non-GMP	10
7.1. Zakres prac pakietu	10
7.2. Produkty dostarczone	11
8. Szarża GMP	11
8.1. Zakres prac pakietu	11
8.2. Produkty dostarczone	12
9. Analiza zwolnieniowa QC	12
9.1. Zakres prac pakietu	12
9.2. Produkty dostarczone	12
10. Badanie stabilności GMP-DS, GMP-DP oraz rozcieńczony GMP-DP	12
10.1. Zakres prac pakietu.....	12
10.2. Produkty dostarczone	13
11. Wsparcie regulatorowe	14
11.1. Zakres prac pakietu.....	14
11.2. Produkty dostarczone	14

1. Informacje podstawowe

- Wytworzony materiał powinien być kwalifikowalny do **badania klinicznego 1 fazy** w Europie i/lub USA/Kanadzie. Wykonawca powinien zrealizować wszystkie czynności GMP wymagane dla pomyślnej rejestracji produktu leczniczego (FDA/EMA) i ukończenia badań klinicznych fazy 1.
- W szczególności działania wykonawcy powinny obejmować co najmniej ustalenie MCB, kwalifikację i walidację metod analitycznych, rozwój formulacyjny, program stabilności oraz produkcję szarży inżynierskiej i szarży GMP, a także testowanie zwolnieniowe QC.
- Wykonawca powinien udokumentować na potrzeby postępowania kwalifikacyjnego 2 przykłady zrealizowanego rozwoju procesowego oraz wytworzenia białka rekombinowanego z **wydajnością całkowitą procesu >1 g z 1 litra** fermentacji bakteryjnej oraz z czystością **>98%** (bez ujawniania poufnych lub wrażliwych szczegółów).
- Wykonawca powinien dołożyć wszelkich starań w celu przewidzenia wysokości wszystkich kosztów niezbędnych do zrealizowania celu usługi, a więc wytworzenia WPD101A w standardzie GMP w celu rejestracji produktu leczniczego w EMA/FDA i uzyskania zgody na badanie kliniczne fazy 1.
- Oferta wykonawcy powinna zawierać całkowity koszt realizacji działań objętych OPZ, w tym rozwój, produkcję, transport, przechowywanie, surowce, obsługa, podatek i wszelkie inne, jeśli to konieczne. Wykonawca nie może obciążać WPD Pharmaceuticals żadnymi dodatkowymi kosztami, nieuwjętymi w ofercie.
- Firma WPD Pharmaceuticals będzie rozliczana i fakturowana etapami za każdy ukończony pakiet prac, po zaakceptowaniu jego wyników, potwierdzonym odpowiednim Protokołem Odbioru. Żadna płatność z góry nie będzie akceptowana. Wszystkie pakiety robocze, ich zamawianie i fakturowanie, są traktowane odrębnie. Wszystkie powinny być fakturowane dopiero po zakończeniu prac praktycznych oraz po dostarczeniu dokumentacji i akceptacji przez WPD Pharmaceuticals.
- Wszelkie opóźnienia, ograniczenia technologiczne i problemy ze spełnieniem kryteriów OPZ będą na bieżąco omawiane i korygowane z wykonawcą.
- W wyniku prac Pakietu 1 zostaną wytworzone RCB dla szczepu ekspresyjnego E. coli dla WPD101a oraz min. 1 g WPD101a jako wyjściowy materiał odniesienia, do opracowania formulacji oraz do transferu metod analitycznych w Pakiecie 2.
- **TABELA 1** podsumowuje kluczowe parametry, które mają być wykorzystane przy projektowaniu i wdrażaniu procesów GMP przez wykonawcę.
- **TABELA 2** podsumowuje podstawowe właściwości molekularne rekombinowanego białka WPD101a, które ma być wytworzone.
- **TABELA 3** przedstawia docelowe ilości WPD101a, które należy dostarczyć do WPD Pharmaceuticals. Oprócz wymaganych ilości należy wyprodukować materiał w celu pokrycia potrzeb związanych z działaniami wymienionymi w **TABELA 4**.
- **TABELA 4** podsumowuje zakres prac dla pakietów i czas ich trwania. Podane terminy są orientacyjne i w razie potrzeby będą na bieżąco omawiane z wykonawcą. Pakiety prac są z reguły przeznaczone do realizacji równoległej, jeśli ma to zastosowanie i jest konieczne lub praktyczne dla wykonawcy.

- Oferta powinna zawierać koszty obejmujące wszystkie działania wyszczególnione w pakietach prac, a także rozsądną wysokość kosztów dla:
 - przechowywanie MCB,
 - surowce,
 - materiały eksploatacyjne,
 - wyposażenie indywidualne dla niezbędnych procesów,
 - czynności zlecone podwykonawcy,
 - wszelkie potencjalnie wymagane licencje.

Tabela 1: Podstawowe wymagania technologii produkcyjnej

1.	Typ API	jednołańcuchowe fuzyjne białko rekombinowane
2.	Platforma produkcyjna	heterologiczna ekspresja w E. coli do ciałek inkluzyjnych z refoldingiem
3.	Bieżąca wydajność platformy produkcyjnej	~7 mg z 1 litra hodowli
4.	Skala docelowa produkcji	> 1 g
5.	Docelowa wydajność całkowita platformy produkcyjnej	> 1 g z 1 litra hodowli
6.	Docelowa czystość platformy produkcyjnej	> 98%
7.	Wskazanie terapeutyczne	glioblastoma
8.	Planowana droga podania	jednorazowa infuzja domózgowa CED
9.	Docelowy rynek regulacyjny (EMA, FDA)	EMA / FDA
10.	Formulacja	płynna (prawdopodobnie PBS)
11.	Przechowywanie długoterminowe	-80°C

Tabela 2: Podstawowe właściwości molekularne WPD101a

1.	Forma białka	jednołańcuchowa fuzja, monomer
2.	Liczba aminokwasów	503
3.	Liczba wiązań dwusiarczkowych / reszty Cys	3 / 6
4.	MW, średnia izotopowa (Da)	54804
5.	ϵ 280 nm ($M^{-1}cm^{-1}$)	51715
6.	A 280nm 1%	9.44
7.	pI (teoretyczny)	5.58

Tabela 3: Ilość do dostarczenia przez wykonawcę

Materiał	Ilość dostarczona do WPD	Czystość RP-HPLC	Termin dostarczenia
non-GMP DS and DP	min. 1 g*	min. 98%	do 24 miesięcy od dnia podpisania umowy + okres wymagany dla pakietów

			długoterminowych
GMP DS and DP	min. 1 g*	min. 98%	do 24 miesięcy od dnia podpisania umowy + okres wymagany dla pakietów długoterminowych
*Jest to ilość sumaryczna dla (DS+DP), indywidualne ilości dla DS oraz DP zostaną na bieżąco uzgodnione z wykonawcą.			

Tabela 4: Zakres prac wykonawcy

No	Działanie	Materiał dostarczony*	Czas trwania (miesiące)
1.	Zarządzanie projektem	–	okres projektu
2.	Wytworzenie, przechowywanie i analiza MCB (GMP)	–	3 + okres przechowywania
3.	Rozwój formulacyjny dla DS, DP i rozcieńczony DS/DP	Pakiet 1	3 + okres badania stabilności, jeśli wymagany
4.	Transfer, kwalifikacja i walidacja metod analitycznych	Pakiet 1 lub techniczny* (jeśli wymagane)	6
5.	Transfer technologii produkcji	techniczny * (jeśli wymagane)	3
6.	Szarża non-GMP	min. 1 g** + techniczny*	3
7.	Szarża GMP	min. 1 g** + techniczny*	3
8.	Analiza zwolnieniowa QC	techniczny* non-GMP i GMP	1
9.	Badanie stabilności dla DS, DP i rozcieńczony DP	techniczny* non-GMP i GMP	(uzgodniony okres badania)
10.	Wsparcie regulatorowe	–	3 + działania po zakończeniu produkcji, jeśli wymagane
* Ilość do ustalenia i wykorzystania wewnątrz przez wykonawcę, jeśli nie została wskazana bezpośrednio.			
**Jest to ilość sumaryczna dla (DS+DP), indywidualne ilości dla DS oraz DP zostaną na bieżąco uzgodnione z wykonawcą.			

2. Zarządzanie projektem

- Celem jest zapewnienie efektywności i płynności realizacji projektu, a także zgodności z przepisami EMA/FDA.
- Wykonawca powinien pomagać i wspierać WPD Pharmaceuticals w projektowaniu i wdrażaniu wszystkich pakietów prac wymaganych do wytworzenia i rejestracji produktu leczniczego WPD101a zgodnie z certyfikacją GMP do **badania klinicznych fazy 1**.

- Kierownik projektu będzie regularnie spotykał się z WPD Pharmaceuticals.
- Zarządzanie powinno obejmować aktualizowanie postępów projektu, które może zawierać informacje o kamieniach milowych, ograniczeniach, problemach i analizę ścieżki krytycznej i inne.
- Aktualizacje danych będą przesyłane do WPD Pharmaceuticals co najmniej 24 godziny przed zaplanowanym spotkaniem.
- Protokoły spotkań projektowych podsumowujące dyskusję i podjęte decyzje powinny być rozpowszechniane w odpowiednim czasie.

3. Wytworzenie, przechowywanie i analiza MCB (GMP)

3.1. Zakres prac pakietu

- RCB z gospodarzem ekspresyjnym (szczep E.coli) zostanie ustalony w czasie realizacji Pakietu 1. Powinien on zostać wykorzystany do wytworzenia MCB.
- MCB musi zostać wytworzony i przechowywany w warunkach i systemach posiadających certyfikat GMP. Do produkcji MCB nie należy używać żadnych materiałów pochodzenia ludzkiego. W przypadku użycia materiału pochodzenia zwierzęcego należy wykazać, że jest on wolny od czynników obcych.
- MCB powinien zostać wyprodukowany przez wykonawcę w ilości co najmniej wystarczającej do jego testów i kolejnych działań GMP.
- DS powinien być produkowany z wykorzystaniem MCB wytworzonego i przechowywanego w warunkach certyfikowanych GMP.
- MCB powinien zostać przetestowany zgodnie ze specyfikacją zwolnieniową QC:
 - bakteriofagi (nie wykrywalne),
 - tożsamość gospodarza (genotyp i fenotyp),
 - czystość (mikrobiologiczne zanieczyszczenia nie wykrywalne w 1 ml, Ph. Eur. 2.6.12 / 2.6.13),
 - żywotność (liczba żywych komórek, cfu),
 - tożsamość i stabilność plazmidu: potwierdzenie sekwencji plazmidu, liczba kopii, wzór restrykcyjny, retencja markerów selekcji i transgeny,
 - analiza zwolnieniowa QC MCB z Certyfikatem analizy jakości.

3.2. Produkty dostarczone

- Raport zawierający pełną dokumentację gospodarza ekspresyjnego, w tym rozwój, a także wytworzenie i charakterystykę MCB
- Certyfikat analizy jakości MCB
- Certyfikat zgodności GMP
- Liczba probówek MCB optymalna do przechowywania dla wykonawcy przynajmniej jeden rok po zakończeniu produkcji GMP
- Przynajmniej jeden rok przechowywania po zakończeniu produkcji GMP

4. Rozwój formulacyjny dla DS, DP i rozcieńczony DS/DP

4.1. Zakres prac pakietu

- Formuacja powinna być odpowiednia do badań przedklinicznych (np. na szczurach i psach) oraz do **1 fazy badań klinicznych**. Planuje się, że WPD101a będzie bezpośrednio podawany do guzów mózgu poprzez infuzję (cewniki) metodą podawania wzmocnionego konwekcją (CED).
- W doświadczeniach *in vitro* na skalę laboratoryjną do preparatów WPD101a o niskim stężeniu dodaje się albuminę (HSA, BSA) jako stabilizator i środek pasywujący powierzchnię.
- Rozwój formulacyjny powinien obejmować badanie stabilności w czasie rzeczywistym, przyspieszonej stabilności i wymuszonej degradacji zgodnie ze standardami ICH w celu analizy okresu trwałości. Szczegóły zostaną omówione i uzgodnione z wykonawcą.
- Testy warunków skrajnych powinny przynajmniej obejmować stabilność przyspieszoną termicznie i cykle zamrażania-rozmrażania. Dalsze szczegóły odnośnie czynników stresowych zostaną omówione z wykonawcą, np.: pH, termiczny, światło, utlenianie, naprężenia mechaniczne, zamrażanie-rozmrażanie.
- Wybrane formuacje powinny być testowane pod kątem stabilności DS i DP w różnych warunkach przechowywania, zamierzonych oraz przyspieszonych, przez okres do kilku miesięcy w celu oszacowania okresu trwałości.
- Wybrane zostanie opakowanie podstawowe dla DS i opakowanie podstawowe dla DP. Badania formuacji powinny także obejmować ocenę stabilności rozcieńczonego DS/DP w wyniku kontaktu z materiałem cewnika.
- Metody analityczne badań formuacji zostaną omówione z wykonawcą. Należy wziąć pod uwagę, że mogą być wymagane różne metody analityczne dla DP i rozcieńczonego DP, jeśli wymagane.
- Rozcieńczony DP powinien być testowany w wybranych formuacjach rozcieńczony do końcowego stężenia podawania w pojemniku lub odpowiednim wyposażeniu klinicznym i pozostawać w temperaturze pokojowej na okres do 24 godzin. Analizy powinny obejmować badanie pod kątem możliwego spadku stężenia.
- Opcjonalnie może zostać dodane badanie zgodności formuacji ze środkiem kontrastowym MRI, po uzyskaniu dalszych szczegółów konfiguracji klinicznej.
- Poniżej podano **przykładowy** docelowy profil DP dla formuacji płynnej, jednak zostanie on ostatecznie omówiony i uzgodniony z wykonawcą, i odpowiednio dostosowany:
 - stężenie docelowe: 0.5 mg·ml⁻¹,
 - objętość: 0.5 ml,
 - pH: 7.0 – 8.0,
 - materiał opakowania podstawowego: standardowe fiolki szklane / standardowe PPM.

- Rozcieńczony DP będzie przygotowywany w aptece szpitalnej bezpośrednio przed użyciem. Ostateczne wartości parametrów zostaną omówione i uzgodnione z wykonawcą, i odpowiednio dostosowane:
 - target concentration: (TBD) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,
 - pH 7.0 – 8.0,
 - stabilność: przynajmniej 24h w temperaturze pokojowej,
 - formuacja powinna być kompatybilna ze środkiem kontrastowym MRI.

4.2. Produkty dostarczone

- Raport z rozwoju formularyjnego
- Dokumentacja procesu opracowania formuacji, obejmująca m.in.: testy buforów, substancje pomocnicze (detergenty, cukry, poliole, aminokwasy itd.), docelowe stężenia dla formuacji końcowych, testy i metody analityczne dotyczące opracowania formuacji oraz docelowe wybrane formuacje

5. Transfer, kwalifikacja i walidacja metod analitycznych

5.1. Zakres prac pakietu

- Generalnie metody analityczne powinny zostać przeniesione z Pakietu 1. Metody, które nie zostały opracowane a uzgodnione jako wymagane, powinny zostać opracowane.
- Ten pakiet roboczy powinien obejmować transfer, kwalifikację i walidację metod analitycznych do analizy zwolnieniowej DS i DP, a także do analizy *in-process*.
- Metody powinny być kwalifikowane i walidowane zgodnie z wymogami dla **fazy klinicznej 1** i powinny być wystarczające do analizy zwolnieniowej QC, a także do analizy *in-process*.
- Metody powinny być także zastosowane do analizy zwolnieniowej docelowej szarży GMP dostarczanej do WPD Pharmaceuticals, a wyniki powinien zawierać Certyfikat jakości analizy.
- **TABELA 5** zestawia metody analityczne, które powinny zostać zastosowane do scharakteryzowania przydatności opracowanej technologii do wytwarzania **WPD101a z określonymi atrybutami jakości**, przede wszystkim tożsamością i czystością. Lista zostanie dostosowana do rzeczywistych wymagań i w razie potrzeby rozszerzona o dodatkowe metody na drodze dyskusji technicznych z wykonawcą.

Tabela 5: Kryteria specyfikacja dla płynnej formuacji WPD101a

Test	Metoda	Kryteria akceptacji
Parametry fizykochemiczne		
Wygląd	Visual inspection, Eur. Ph. 2.2.1, 2.2.2, 2.9.20 (USP 631)	TBD

Tabela 5: Kryteria specyfikacja dla płynnej formulacji WPD101a

Test	Metoda	Kryteria akceptacji
pH	Eur. Ph. 2.2.3 (USP 791)	TBD
Osmolalność	Eur. Ph. 2.2.35 (USP 785)	TBD
Przewodność	Eur. Ph. 2.2.38 (USP 645)	TBD
Tożsamość		
Tożsamość	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CE-SDS lub SDS-PAGE, redukujący i nieredukujący ▪ Masa całkowita MS ▪ LC-MS/MS mapowanie peptydów ▪ LC-MS/MS mostki disiarczkowe 	TBD
Warianty jonowe	▪ cIEF or IE-HPLC	TBD
Zawartość		
Stężenie	▪ UV-VIS Spektroskopia (A280)	(TBD) mg·ml ⁻¹
Stężenie dla rozcieńczonego DS/DP	▪ ELISA	(TBD) µg·ml ⁻¹
Czystość		
Czystość: zanieczyszczenia procesowe i produktowe (agregacja, degradacja)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CE-SDS lub SDS-PAGE, redukujący i nieredukujący ▪ SE-HPLC ▪ RP-HPLC ▪ cIEF lub IE-HPLC 	>98% (RP-HPLC)
Białka gospodarza	▪ ELISA	TBD
DNA	▪ qPCR	TBD
Inne zanieczyszczenia procesowe	TBD	TBD
Aktywność		
Wiązanie receptora	▪ SPR albo BLI z receptorem	TBD
Wiązanie receptora dla rozcieńczonego DS/DP	▪ ELISA	TBD
<i>In vitro</i> test komórkowy	▪ MTS pomiar żywotności z referencyjną linią GBM	TBD
Mikrobiologia		
Endotoksyny bakteryjne	Eur. Ph. 2.6.14 (USP 85)	<10 IU·ml ⁻¹
Obciążenie biologiczne / sterylność	Eur. Ph. 2.6.1 (USP 71)	sterylny
BLI: biolayer interferometry; CD: circular dichroism; CE-SDS: capillary electrophoresis - sodium dodecyl sulfate; cIEF: capillary isoelectric focusing; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; Eur. Ph.: European Pharmacopoeia; IE-HPLC: ion-exchange high-performance liquid chromatography; LC: liquid chromatography; MMS: microfluidic modulation spectroscopy; MS: mass spectrometry; MTS: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium; qPCR: quantitative polymerase chain reaction; RP-HPLC: reverse-phase high-performance liquid chromatography; SE-HPLC: size-exclusion high-performance liquid chromatography; SPR: surface plasmon resonance;		

Tabela 5: Kryteria specyfikacja dla płynnej formulacji WPD101a

Test	Metoda	Kryteria akceptacji
TBD: to be determined; UV-VIS: ultraviolet-visual spectroscopy		

5.2. Produkty dostarczone

- Raport z transferu, kwalifikacji i walidacji metod analitycznych wraz z protokołami zgodne z fazą kliniczną
- Metody analityczne ze szczegółowymi instrukcjami

6. Transfer technologii produkcji

6.1. Zakres prac pakietu

- Technologii wytwarzania WPD101a opracowana w Pakiecie 1 powinna zostać przeniesiona do Pakietu 2. Transfer technologii powinien obejmować zarówno procesy *upstream*, *midstream*, oraz *downstream*.
- Wykonawca powinien wykazać, że transfer technologii nie zakłócił efektywności procesu, a parametry wydajności całkowitej procesu wytwarzania oraz czystości, **>1g z 1 litra fermentacji** bakteryjnej i **czystość >98%**, zostały zachowane.

6.2. Produkty dostarczone

- Raport z transferu technologii wraz z parametrami procesu, uzyskaną wydajnością i czystością
- Dokumentacja wytworzenia i kontroli jakości szarży

7. Szarża non-GMP

7.1. Zakres prac pakietu

- Szarża inżynierska powinna zostać wykonana w **skali fermentora poniżej 50-L**.
- Materiał non-GMP DS/DP może zostać wykorzystany do badań toksykologicznych i przedklinicznych (dostarczony do WPD Pharmaceuticals), wstępnych badań stabilności (jeśli zdecydowano), walidacji metod analitycznych, zabezpieczenia standardu referencyjnego, analizy zwolnieniowej oraz wytworzenia pierwszej partii DP (non-GMP).
- Końcowym etapem części szarży non-GMP, skutkującym wytworzeniem non-GMP DP, powinna być filtracja DS i napełnienie uzgodnionych gotowych do użycia

opakowań podstawowych w pomieszczeniu czystym i przechowywanie w uzgodnionych warunkach.

- Krytyczne parametry procesu powinny zostać poddane ocenie na tym etapie.
- Główny zarys procesu (w tym schemat z parametrami procesu) oraz szczegółowe instrukcje produkcyjne, listy materiałów i kluczowego wyposażenia, plan pobierania próbek, instrukcje kontroli jakości oraz certyfikaty zgodności powinny zostać ukończone.
- Wzorzec referencyjny powinien być kwalifikowany z szarży non-GMP DS/DP i przechowywany w uzgodnionej standardowej temperaturze długotrwałego przechowywania (<-20°C lub <-60°C). Liczbę fiolek, jakie należy przygotować, musi określić wykonawca.

7.2. Produkty dostarczone

- Dokumentacja wytworzenia i kontroli jakości szarży non-GMP
- Docelowa specyfikacja DS/DP
- Certyfikat analizy jakości DS/DP oraz Certyfikat zgodności
- Min. 1 g substancji non-GMP (DS+DP) w płynnej formulacji, podzielone na porcje do uzgodnionych pojemników do przechowywania i przechowywane w uzgodnionej temperaturze (<-20°C lub <-60°C), indywidualne ilości dla DS oraz DP zostaną na bieżąco uzgodnione z wykonawcą.

8. Szarża GMP

8.1. Zakres prac pakietu

- Wytworzenie DS/DP do zastosowania w badaniach klinicznych fazy 1 powinno być przeprowadzone w zakładzie GMP w **skali fermentora poniżej 50 L**, na tym samym wyposażeniu, które zostało użyte do wykonania szarży non-GMP.
- Produkcja powinna odbywać się zgodnie z wytycznymi GMP FDA i EMA, a DS/DP certyfikowane do wykorzystania w badaniach **klinicznych fazy 1**.
- Kończącym etapem części szarży GMP, skutkującym wytworzeniem GMP DP, powinna być filtracja DS i napełnienie uzgodnionych gotowych do użycia opakowań podstawowych w pomieszczeniu czystym i przechowywanie w uzgodnionych warunkach. Szczegóły zostaną omówione z wykonawcą.
- Docelowa specyfikacja DS/DP do stosowana w badaniach klinicznych fazy 1 na ludziach powinna być częścią instrukcji analizy.
- Należy przeprowadzić kontrole jakości półproduktów procesowych i DS (kontrole *in-process* oraz kontrola zwolnieniowa).
- Materiały GMP DS i DP mogą być wykorzystane do badania stabilności, do badań klinicznych (GMP DP), analizy zwolnieniowej i kontroli jakości QC, a także zabezpieczenia próbek archiwalnych.

8.2. Produkty dostarczone

- Dokumentacja wytworzenia i kontroli jakości szarży GMP
- Docelowa specyfikacja DP
- Gatunek użytych surowców i szczegółowa analiza wejściowa przeprowadzana przez wykonawcę
- Certyfikaty pochodzenia i Certyfikaty analizy jakości użytych surowców
- Certyfikaty analizy jakości DS/DP i Certyfikaty zgodności GMP
- Oświadczenia TSE/BSE
- Min. 1 g substancji non-GMP (DS+DP) w płynnej formulacji, podzielone na porcje do uzgodnionych pojemników do przechowywania i przechowywane w uzgodnionej temperaturze (<-20°C lub <-60°C), indywidualne ilości dla DS oraz DP zostaną na bieżąco uzgodnione z wykonawcą.

9. Analiza zwolnieniowa QC

9.1. Zakres prac pakietu

- Materiały non-GMP i GMP powinny być analizowane pod kątem kryteriów specyfikacji wymienionych w **TABELA 5**. Techniczne szczegóły zostaną omówione i uzgodnione z wykonawcą.
- Ten pakiet roboczy stanowi integralną część pakietów roboczych 7. Szarża non-GMP oraz 8. Szarża GMP.

9.2. Produkty dostarczone

- Raporty analizy zwolnieniowych QC
- Certyfikaty analizy jakości DS/DP

10. Badanie stabilności GMP-DS, GMP-DP oraz rozcieńczony GMP-DP

10.1. Zakres prac pakietu

- Badanie stabilności należy przeprowadzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ICH na materiale pochodzącym z szarży GMP zarówno dla DS, DP, jak i rozcieńczonego DP.
- Należy zastosować testy zgodnie z zestawem opracowanych metod analitycznych charakteryzujących stabilność produktu. Należy wziąć pod uwagę, że w przypadku DP i rozcieńczonego DP mogą być wymagane różne metody analityczne.

- Badanie stabilności powinno obejmować stabilność w czasie rzeczywistym, stabilność przyspieszoną oraz wymuszoną degradację. Analiza warunków skrajnych powinna przynajmniej obejmować stabilność przyspieszoną termicznie oraz cykle zamrażania-rozmrażania. Dalsze szczegóły zostaną omówione z wykonawcą, np. czynniki stresogenne: pH, termiczny, światło, utlenianie, naprężenia mechaniczne, zamrażanie-rozmrażanie.
- Próbki należy analizować w odniesieniu do ustalonego standardu referencyjnego (non-GMP).
- Długoterminowe badania stabilności zostaną rozpoczęte z wykorzystaniem szarży GMP DS i DP. Rzeczywisty zakres badań, liczba punktów czasowych i temperatury przechowywania zostaną omówione i uzgodnione z wykonawcą. Przykładową konfigurację przedstawiono w **TABELA 6**.

Tabela 6: Wstępny program stabilności

Warunki przechowywania i stabilność ICH	Miesiące								
	1	2	3	6	9	12	18	24	36
Standard referencyjny									
<-20°C lub <-60°C						x		x	x
GMP DS	1	2	3	6	9	12	18	24	36
<-20°C lub <-60°C	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5±3°C	x	x	x	x	x	x			
25°C/60%RH	x	x	x	x					
GMP DP	1	2	3	6	9	12	18	24	36
5±3°C	x	x	x	x	x	x	x	x	x
25°C/60%RH	x	x	x	x					
40°C/75%RH	x	x	x						
Rozcieńczony DP	0h	6h	12h	24h	-	-	-	-	-
25°C/60%RH	x	x	x	x					

10.2. Produkty dostarczone

- Raporty z badania stabilności dla poszczególnych punktów czasowych z Certyfikatami analizy oraz szczegółami z analizy stabilności w warunkach standardowych, przyspieszonych oraz skrajnych
- Zbiorczy raport z badania stabilności
- Wytyczne przechowywania i obchodzenia się, z okresem trwałości dla DS i DP

11. Wsparcie regulatorowe

11.1. Zakres prac pakietu

- Wykonawca powinien asystować i wspierać WPD Pharmaceuticals w przygotowaniu wymaganej dokumentacji do złożenia w EMA/FDA w celu rejestracji produktu leczniczego WPD101a do **badania klinicznego fazy 1**.
- Wszystkie opracowane protokoły, dane produkcyjne, dane dotyczące stabilności, kontrola/zapewnienie jakości, formularze regulacyjne oraz wszelkie nowe wymagane dokumenty powinny być przygotowane i kontrolowane pod kątem ich zgodności z przepisami.

11.2. Produkty dostarczone

- Dokumenty niezbędne do rejestracji produktu leczniczego przez EMA/FDA w celu rozpoczęcia **badania klinicznego fazy 1**: zgłoszenie IMPD, IND lub BLA/MAA