



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Обоснование срока годности биотехнологических лекарственных средств через исследование стабильности

Волкова Рауза Асхатовна
**начальник лаборатории молекулярно-
биологических и генетических методов
испытаний**

27.04.2022

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



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Цель исследования стабильности биологических лекарственных средств

Получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности, света), установление условий хранения и срока годности ФС или ЛП



Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для
медицинского применения. НПА ЕАЭС. 2016 г. в ред. 2022 г.

Требования к документам регистрационного досье, модуль 3

3.2. Основные сведения, необходимые для представления

3.2.5.7. Стабильность (Активная фармацевтическая субстанция)

3.2. P.8. Стабильность лекарственного препарата

- а) необходимо представить резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные во время проведения исследований результаты;
- б) необходимо представить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и валидации аналитических методик.
- в) необходимо представить план (программу) по изучению стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по выполнению указанного плана.



Нормативно-правовые акты ЕАЭС

- Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. НПА ЕАЭС. 2018 г. в ред. 2020 г.
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. НПА ЕАЭС. 2016 г. (Глава 8)
- Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. НПА ЕАЭС. 2016 г. в ред. 2021 г.
- Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. НПА ЕАЭС. 2016 г. в ред. 2022 г.
- Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств. ЕАЭС. 2018.



Нормативные документы РФ

- ГФ **XIV** ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».
- ГФ **XIV** ОФС.1.1.0020.18 «Стабильность биологических лекарственных препаратов».
- ГФ **XIV** ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методов»
- СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней"
- «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» с изменениями (приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. N 916 в ред. 2015 г).



Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009. Annex 2

Guidelines on stability evaluation of vaccines WHO Technical Report Series, No. 962, 2011. Annex 3

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines WHO Technical Report Series, No. 993, 2016, Annex 4.

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. WHO Technical Report Series, No. 1011, 2018, Annex 3.

Design and development of biological assays. USP 1032

Biological assay validation. USP 1033

Bioanalytical method validation. ICH M10, (EMA/CHMP/ICH/172948/2019).

Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. Guidance for Industry. FDA. 2019



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Международные документы



- ICH Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and products. 2003.
- ICH Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. 1998.
- ICH Q1C Stability Testing For New Dosage Forms. 1998
- ICH Q1D Bracketing & Matrixing designs for Stability Testing of New Drug Substances and Drug products. 2002.
- ICH Q1E Evaluation of Stability Data. 2003.
- ICH Q5C Quality of Biotechnological products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological products. 1996.
- ICH Q6B: Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. 1999.
- ICH Q2(R1): Validation of analytical procedures. 2005
- ICH Q2(R2): Validation of analytical procedures. Проект. 2022.
- ICH Q14: Analytical procedure development. Проект. 2022
- The fitness for purpose of analytical methods. A laboratory guide to method validation and related topics. Eurachem Guide. 2014.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Особенности биологических препаратов



RegLek

- Наличие как ковалентных, так и нековалентных связей в молекулах определяет особую чувствительность к факторам среды, например, к температурным изменениям, окислению, действию света, ионному составу среды и механическим воздействиям. Для сохранения их биологической активности и предотвращения их разрушения необходимо установление и соблюдение строгих условий хранения.
- Использование комплекса сложных методик (обязательна оценка активности, использование комплекса различных методов, количественный анализ продуктов деградации активного вещества).
- Срок годности устанавливается по результатам исследования стабильности в условиях естественного старения (в реальном времени в реальных условиях), исключен переконтроль субстанции и экстраполяция результатов.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Область применения

Хорошо охарактеризованные белки и полипептиды, их производные и продукты, в состав которых они входят.

Такие белки или полипептиды могут быть выделены из тканей, жидких сред организма, культур клеток, микроорганизмов или произведены с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

К ним относятся цитокины, эритропоэтины, активаторы плазминогена, факторы свертываемости плазмы крови, гормоны роста и факторы роста, инсулины, моноклональные антитела и вакцины на основе хорошо охарактеризованных белков или полипептидов.



Термины



- Опытно-промышленная серия (Pilot scale batch). Серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенная на промышленном оборудовании в соответствии с технологией, используемой при полномасштабном серийном производстве (или посредством ее моделирования).
- Промышленная серия (Production batch). Серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата промышленного масштаба, произведенная в производственном помещении с использованием производственного оборудования так, как это указано в регистрационном досье лекарственного препарата.
- Серии, подвергаемые исследованиям стабильности в соответствии с обязательством (**commitment batches**). Промышленные серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, исследования стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством, взятым на себя заявителем во время проведения процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы и указанным в регистрационном досье.



Термины

- **Формализованное исследование.** Исследование, стандартно выполняемое в соответствии с предъявляемыми к нему требованиями
- **Первичная серия (Primary batch).** Серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которая используется в формализованных исследованиях стабильности для установления **периода до повторных исследований** или срока годности и данные о стабильности которой включаются в регистрационное досье. Объем первичной серии для фармацевтической субстанции должен быть не менее объема опытно-промышленной серии.



Термины

"дата производства серии" - дата выполнения первой операции, включая смешивание активной фармацевтической субстанции с другими составляющими лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата фасовки (наполнения первичной упаковки);

«дата истечения срока годности (срока хранения)» – дата, указанная в маркировке контейнера фармацевтической субстанции или лекарственного препарата и обозначающая окончание периода, в течение которого (включительно) при хранении в установленных условиях они будут соответствовать утвержденным спецификациям и по истечении которого их нельзя использовать;

«срок годности», «срок хранения» – период, в течение которого лекарственный препарат должен соответствовать спецификации при надлежащем хранении в условиях, указанных на упаковке;



Протокол исследования стабильности

В состав досье на регистрацию должен быть включен подробный протокол оценки стабильности как фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата. На основе этого протокола установлены условия хранения и срок годности.

Протокол должен включать всю необходимую информацию, демонстрирующую стабильность биотехнологического/биологического продукта в течение всего предлагаемого срока годности, включая, например, четко сформулированные спецификации и периоды между испытаниями.

Статистические методы оценки результатов должны быть описаны, рекомендуется применять подходы, изложенные в документе ЕАЭС «Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» (раздел IX подразделы 9 - 15).



Программа исследований стабильности

Разработка программы для протокола исследования стабильности должна основываться

- на знании свойств и стабильности фармацевтической субстанции,
- на опыте, приобретенном по результатам исследований разработки составов препаратов, использованных в клинических исследованиях.

Необходимо описать вероятные изменения условий хранения и представить основания для выбора показателей, подлежащих исследованию в ходе формализованных исследований стабильности.



Программа исследования стабильности





Показатели качества, исследуемые при оценке стабильности

Подлинность
Активность
Чистота
Молекулярные
характеристики

Внешний вид
Цветность
Мутность
Однородность
Время растворения
Частицы
рН
Влажность
Стерильность
Вспомогательные
вещества





Частота исследований

Срок хранения	Частота оценки показателей качества, месяцы									
	Первый год						Второй год		Третий год и далее	
1 год	0	1	2	3	6	9	12	-	-	
2 года	0			3	6	9	12	18	24	-
3 года	0			3	6	9	12	18	24	36



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ В ЖИЗНЕННОМ ЦИКЛЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

по Maribel Rios. Special Report on Product Stability Testing: Developing Methods for New
Biologics and Emerging Markets. BioProcess International, May12, 2015

Разработка ЛС	Доклинические исследования	Фаза 1-2	Фаза 3	Регистрация Лицензирование	Фаза 4
1 – ранние исследования субстанции в стрессовых и ускоренных условиях старения	2 – исследования стабильности при фармацевтической разработке 3 – стрессовые исследования при масштабировании производства		4 – ускоренные и долгосрочные исследования для регистрации (лицензирования) 5 – текущие исследования стабильности		6 – последующие исследования стабильности (мониторинг, изменения в производственном процессе)



Формализованные исследования стабильности (в соответствии с Системой качества предприятия)

Вид документа: Программа/Отчет №

Наименование документа: По исследованию стабильности _____
наименование тестируемого образца

Обязанности и ответственность

В тексте программы/отчета необходимо предусмотреть разделы:

- Назначение [указать вид испытаний (долгосрочные–ускоренные–стрессовые) и продукт (препарат–субстанция–промежуточный продукт)]
- Цель (например, установление срока годности и условий хранения вакцины)
- Тестируемые образцы (указать наименование продукта, количество и номера серий дату производства, первичную упаковку, количество предусмотренных образцов для каждой серии, способ отбора образцов при необходимости)
- Показатели качества и методики испытаний (Спецификация). Нормы.
- Схема точек контроля (частота)
- Стабильность системы первичная упаковка/укупорка и после вскрытия упаковки
- Результаты испытаний (Приложения 1,2,3), статистическая обработка, выводы
- Контроль отклонений
- Заключение (резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные результаты)



Программа № П (О)-07-018-2022

Исследования стабильности _____
наименование тестируемого образца

Проводимая работа (этап)	Ответственный			Дата
	Должность	ФИО	Подпись	

Колонтитул в соответствии с системой качества.

стр.2 из 11

1. Назначение (указать вид испытаний и продукт)

Вид испытаний	Продукт
Долгосрочные Ускоренные Стрессовые	Очищенный белок при разработке Готовый препарат БФС /конечный балк Промежуточный продукт
Пострегистрационные	Готовый препарат БФС/конечный балк Промежуточный продукт

Например: Исследования стабильности в условиях долгосрочных испытаний вакцины «Ах», упакованной по 1 дозе (0,5 мл)



2. Цель Установление срока годности и условий хранения вакцины «Ах».

3. Тестируемые образцы 3 серии вакцины «Ах»

№ серии	Дата производства		Первичная упаковка	Кол-во образцов
	ЛП	БФС		
Э-001-21 Э-002-21 Э-003-21			ампулы вместимостью 1 мл из стекла гидролитического класса (ISO 918701:2010).	1000 амп. 1000 амп. 1000 амп.
Период проведения испытаний 10.10.2021 – 01.01.2023				

4. Показатели качества и методики испытаний (Спецификация)

№ п/п	Показатель	Методика, ссылка на СОП	Норма
1	Описание	Визуальный	
2	Подлинность	Биологический	
3	Время седимент. устойчивости	Визуальный ОФС 1.4.1.0014.15	
4	Извлекаемый объем	Волюметрический ОФС 1.4.2.0003.15	
5	Содержание алюминия	Комплексонометр ОФС 1.7.2.0016.15	
6	Стерильность	Прямой посев ОФС 1.2.4.0003.15	
7	Бактериальные эндотоксины	Гель-тромб тест ОФС 1.2.4.0006.15	
8	Полнота сорбции	МИ-06010-150	
9	pH	Потенциометрич ОФС 1.2.1.0004.15	
10	Специфическая активность	Биологический МИ-06018-172	



5. Схема точек контроля

Точка контроля, мес	0	1	2	3	6	9	12	18	24	К-во образцов	Норма (спец-я)
№№ Показатель /методика	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 5 8 9 10	1 5 8 9 10								
Итого											

- 1– Описание эндотоксины 4 – извлекаемый объем 7 – Бактериальные
- 2– Подлинность 5 – содержание алюминия 8 – Полнота сорбции
- 3– Время седимент. устойчивости 6 – Стерильность 9 – pH
6. Стабильность системы первичная упаковка/укупорка и после вскрытия первичной упаковки 10 – Специфическая активность
7. Результаты испытаний (Приложение 1,2,3), статистическая обработка, выводы по результатам испытаний
8. Контроль отклонений
9. Заключение



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Колонититул в соответствии с системой качества.
Отчет по исследованию стабильности стр.6 из 17



RegЛек

Протокол №1

Приложение 1

испытания стабильности

Серия № Э-001-21

Условия хранения от 2 до 8 °С

№№ показат ель/ме тодика	Точка контроля, мес /Дата									Норма
	0 10. 2021	1 11. 2021	2 12. 2021	3 01. 2022	6 04. 2022	9 07. 2022	12 10. 2022	18 04. 2023	24 10. 2023	
1	Соотв	Соотв	Соотв	Соотв	Соотв					Сусп. белого цв ≥ 1:32 >3 мин Не менее номин 0,3–0,5 мг/дозе Д.б.стерильной ≤ 25 ЕЭ/дозе ≥90 % 6,8 – 7,8 ≥ 1:32
2	1:64	-	-	-	1:64					
3	>3мин	>3мин	>3 мин	>3 мин	>3 ми					
4	0,5 мл	-	-	-	0,5					
5	0,45	0,46	0,44	0,45	0,44					
6	Стери	-	-	-	Стери					
7	0,96	-	-	-	0,48					
8	94	92	94	91	93					
9	7,6	7,6	7,5	7,6	7,5					
10	1:64	1:91	1:45	1:64	1:45					

1– Описание
эндотоксины

4 – извлекаемый объем

7 – Бактериальные

2– Подлинность

5 – содержание алюминия

8 – Полнота сорбции

3– Время седимент.
устойчивости

6 – Стерильность

9 – pH

10 – Специфическая активность



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Типичные ошибки при оформлении документов

Наименование организации Отчет по исследованию стабильности



Наименование продукции по НД		БФС X		
Номер серии(й)		Э51120	Э61120	Э71120
Дозировка		-	-	-
Объем, мл		2350 мл	2400 мл	2400 мл
Дата изготовления продукции		06.11.2020	12.11.2020	12.11.2020
Дата начала тестирования		03 21	03 21	03 21
Срок годности		03 23	03 23	03 23
Упаковка (материал, вместимость)		Бутыли БШБ-5, 5 л, пробки резиновые №45	Бутыли БШБ-5, 5 л, пробки резиновые №45	Бутыли БШБ-5, 5 л, пробки резиновые №45
Хранение	Условия	От 2 до 8 °С		
	Место	Холодильная камера		
Испытания по (указать документ)		СОП-0271-00-21		
Цель проведения испытаний (нужное выделить/внести)		<ul style="list-style-type: none">• <u>пострегистрационное испытание:</u> *оценка влияния изменений• оценка влияния несоответствия		
Тип испытаний, отбор образцов (нужное выделить)		<ul style="list-style-type: none">• <u>долгосрочное испытание при нормативных условиях:</u> без группирования/матричный метод/метод крайних вариантов• Ускоренное старение		
Расчет образцов на 1 серию		на 1 точку контроля - 8 флаконов; всего - 64 флакона		



Серия: 1Э												
Показатель	Описание	Подлинность	Прозрачность	pH	Механические включения	Извлекаемый объем	Белок	Стерильность	Аномальная токсичность	Специфическая активность	Консервант	Посторонние примеси
Требования	Прозрачная жидкость от желтого до коричневого цвета	См. спецификацию	Должен быть прозрачным	От 6,5 до 7,3	Должен выдерживать требования	Не менее номинального (5,0 мл)	От 0,2 до 0,4 мг/мл	Должен быть стерильным	Должен быть нетоксичным	100000±50%, УЕ/мл	От 2,0 до 4,0 мг/мл	Не более 0,5% (5000 ppm)
Метод испытания	Визуальный	ИФА	ГФ РФ	ГФ РФ	ГФ РФ	ГФ РФ	ГФ РФ	ГФ РФ	ГФ РФ	кИФА ГФ РФ	ГФ РФ	ВЭЖХ ГФ РФ
0 мес. 05.2021.	Результаты анализов, фактическая дата контроля Прозрачная жидкость желтого цвета	Соответствует	Прозрачен	6,97	Соответствует	5,0	0,2	Стерильн	Нетоксичен	94600	3,0	-
3 мес. 09.2021				6,97		5,0	0,2			83400	3,0	-
6 мес. 12.2021				6,97		5,0	0,2			83400	3,0	25ppm
9 мес. 03.2022												
12 мес. 06.2022												



Пример Схемы точек контроля для Программы исследования стабильности
фармацевтической субстанции биотерапевтического белка

Частота (месяцы)	Испытания				
	начальные	- 20 °С	5 °С	25 °С	40 °С
0	ABDEF	ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
1		ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
2		ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
3		ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
6		ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
9		ABDE	ABDE	ABDE	ABDE
12		ABDEF	ABDEF	ABDEF	
18		ABDE	ABDE	ABDE	
24		ABDEF	ABDEF		
36		ABDEF	ABDEF		

A = описание, pH, UV, частицы;

B = подлинность, чистота, ПААГ, иммуноблот, ИЭФ, ВЭЖХ (RP, IEX, SE);

D = подлинность, пептидное картирование, масс-спектрометрия;

E = активность (ИФА, bioassay)

F – микробиологическая чистота (балк), стерильность, эндотоксины



МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА. ХАРАКТЕРИСТИКИ, АНАЛИЗ КОТОРЫХ ОТРАЖАЕТ СТАБИЛЬНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Структура

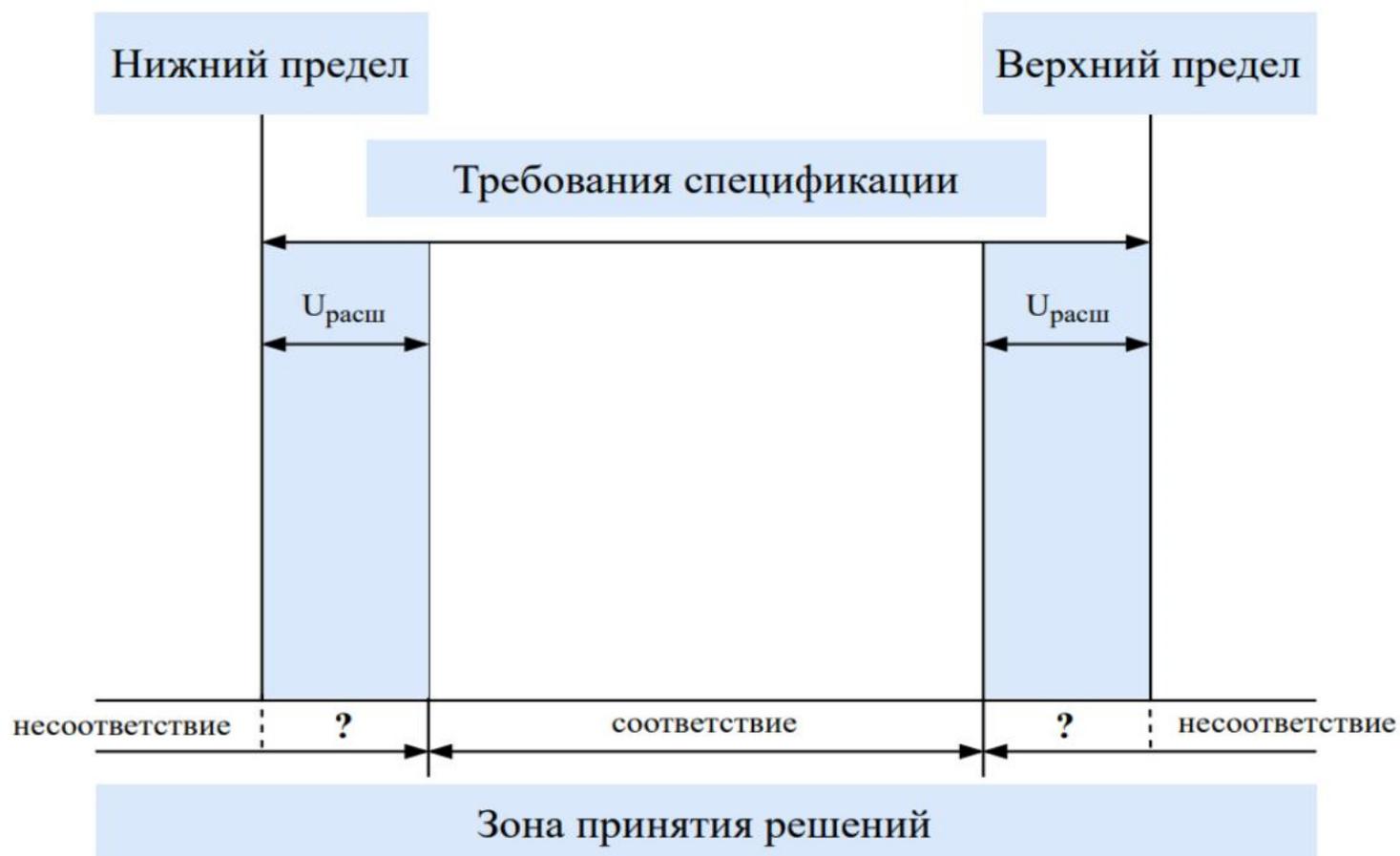
- Вариабельная область: деаминирование (гидролиз аспарагина и глутамина), окисление (метиониновых, гистидиновых, цистеиновых, тирозиновых, триптофановых АК остаточков), N-концевой пироглутамат, гликозилирование, гликирование
- Константная область: деаминирование, окисление, гликозилирование, гликирование, C-концевой лизин, дисульфидные связи (изменение, разрушение), фрагментирование/укорочение

Свойства

- Связывание: афинность, авидность, иммунологическая активность или перекрестная активность
- Эффекторные функции: взаимодействие с компонентом, FcRn и FcγR рецепторами, рецептором маннозы
- Другие свойства: фармакокинетика, иммуногенность



Схема принятия решения о соответствии при проведении испытаний.



Использованы материалы Zeine C., Podolsky D., Weitzel J., Reddy R., and Walfish L. The value of Pharmacopeial Reference Standards. Pharmaceutical Technology. February 2021



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Проведение исследований стабильности новых биологических субстанций и препаратов в соответствии с установленными правилами необходимы для обеспечения эффективности и безопасности лекарственных средств, внедряемых в практику здравоохранения.



RegLek

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения