



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLek

Биотехнологические препараты. Производство. Контроль качества.

ВОЛКОВА Рауза Асхатовна

Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний
Испытательного центра МИБП

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



Нормативные документы

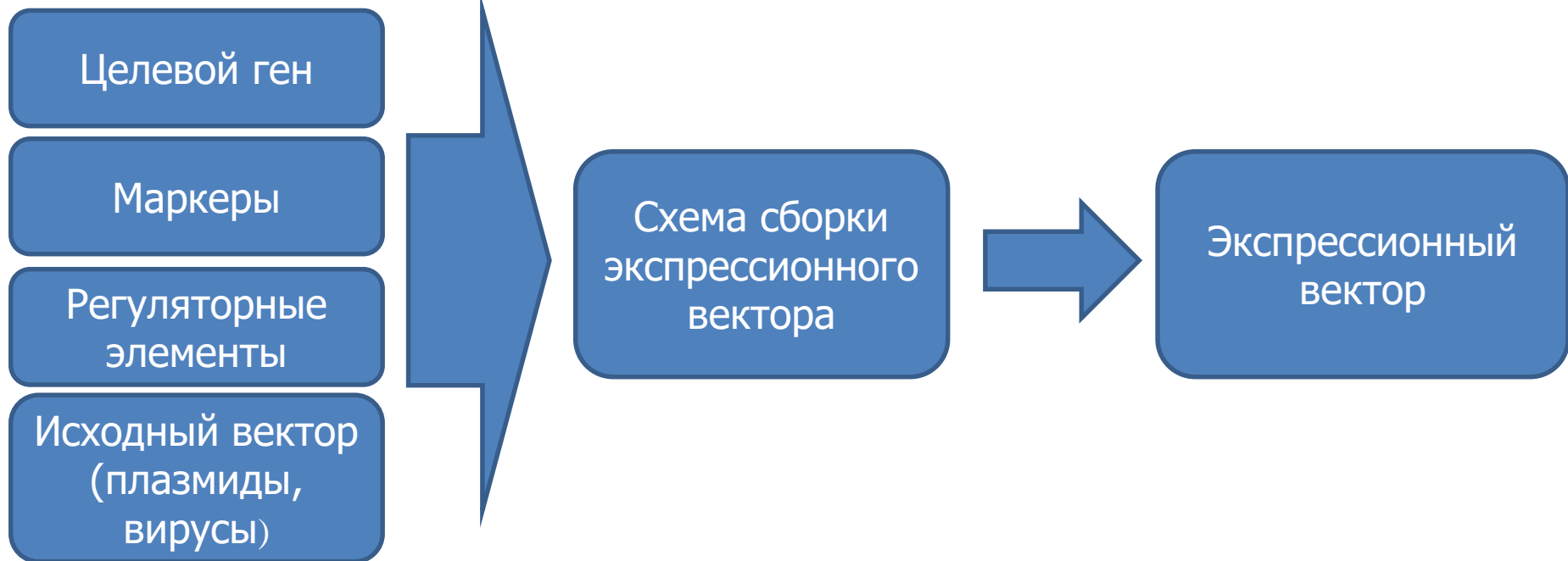
- TRS WHO №987 Annex 4. «Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products, prepared by rDNA technology» 2014
TRS WHO №999 Annex 2. «GMP for biological products» 2015
- Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. Утверждены приказом министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. N 916, с изменениями и дополнениями
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1 – 4, 2013, 2014гг
- Государственная Фармакопея РФ XIII, 2015 г.
- Нормативные Правовые Акты ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА:
 - Правила проведения исследований биологических лекарственных средств
 - Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения
 - Правила надлежащей производственной практики
 - Правила надлежащей лабораторной практики
- Фармакопея Евразийского экономического союза



Особенности досье биотехнологических лекарственных средств

- характеристика экспрессирующей конструкции, экспрессионного вектора, генетическая стабильность,
- характеристика штамма-продуцента, главного и рабочего банков клеток (ГБК, РБК), генетическая стабильность
- характеристика активного компонента препарата (очищенного белка, субстанции)

Экспрессирующая конструкция



Штамм-производитель





Требования	Правила проведения исследований биологических лекарственных средств
Производство. Качество	Главы 5.1, 6, 7
Получение и характеристика экспрессирующей конструкции, экспрессионного вектора, штамма-продуцента	Глава 5.2
Система банков клеток	Глава 1
Вирусная безопасность	Главы 2, 3, 4
Стабильность	Глава 8
Сопоставимость при внесении изменений	Главы 9.1 и 9.2



Вирусная безопасность

Методы, используемые для доказательства чистоты продукта, должны быть валидированы, их аналитическая чувствительность – приемлемой.

Степень удаления контаминантов следует оценивать на каждой стадии очистки.

Используемые способы инактивации/удаления вирусных контаминантов не должны влиять на биологическую активность продукта.

Происхождение, описание, методы и результаты испытаний, хранение, использование, а также стабильность в течение времени использования клеток ГБК и РБК должны быть документированы в полном объеме.



Генетическая стабильность

Исследование стабильности должно обеспечить следующую информацию:

- **копийность гена**
- **уровень и постоянство экспрессии белка**
- **характеристика рекомбинантного белка и/или нуклеотидная последовательность соответствующего гена**

При оценке стабильности генетические и фенотипические характеристики системы вектор/хозяин должны исследоваться на материале, полученном до и после установленного возраста клеток-продуцентов *in vitro* (ПБК).

Характеристики должны быть подтверждены при масштабировании производства.

Характеристика очищенного белка	Качество. Фарм . субстанция/ Балк для хранения	Качество. Лекарственный препарат
<p>Подлинность N- и C-концевые последовательности II и III структура белка Пептидное картирование Молекулярная масса, изоформы Степень и сайты гликозилирования</p> <p>Содержание белка</p> <p>Чистота (содержание основного компонента, родственных соединений и посторонних примесей, контаминанты)</p> <p>Специфическая активность Бактериальные эндотоксины</p>	<p>Описание рН</p> <p>Подлинность Пептидное картирование Молекулярная масса, изоформы Степень и сайты гликозилирования</p> <p>Содержание белка</p> <p>Чистота (содержание основного компонента, родственных соединений и посторонних примесей, контаминанты)</p> <p>Специфическая активность Бактериальные эндотоксины Аномальная токсичность Микробиологическая чистота (до стерилиз. фильтрации) Стерильность Хранение Срок годности</p>	<p>Описание Растворимость рН Вода или потеря в массе при высушивании Извлекаемый объем, средняя масса</p> <p>Подлинность Распределение по молекулярной массе, изоформы Степень и сайты гликозилирования</p> <p>Содержание белка</p> <p>Чистота (содержание основного компонента, родственных соединений, примесей)</p> <p>Специфическая активность Бактериальные эндотоксины или Пирогенность Аномальная токсичность Стерильность Вспомогательные вещества, стабилизаторы, консерванты Хранение Срок годности</p>



Особенности изучения стабильности биотехнологических лекарственных средств

Стабильность является важнейшим свойством лекарственных средств. На основе результатов ее исследования решается вопрос о сроке годности и условиях хранения при производстве, транспортировании и применении лекарственных средств.

В целях установления срока годности исследуют и определяют условия, которые могут изменить значение показателей качества лекарственного средства. Сделать это на должном и необходимом для стабильного производства уровне можно, только в том случае, если квалифицированно установлена прецизионность аналитических методик

Программа исследования стабильности, наряду с Протоколом исследования, должны быть включены в досье на лекарственное средство.

•

Программа исследования стабильности

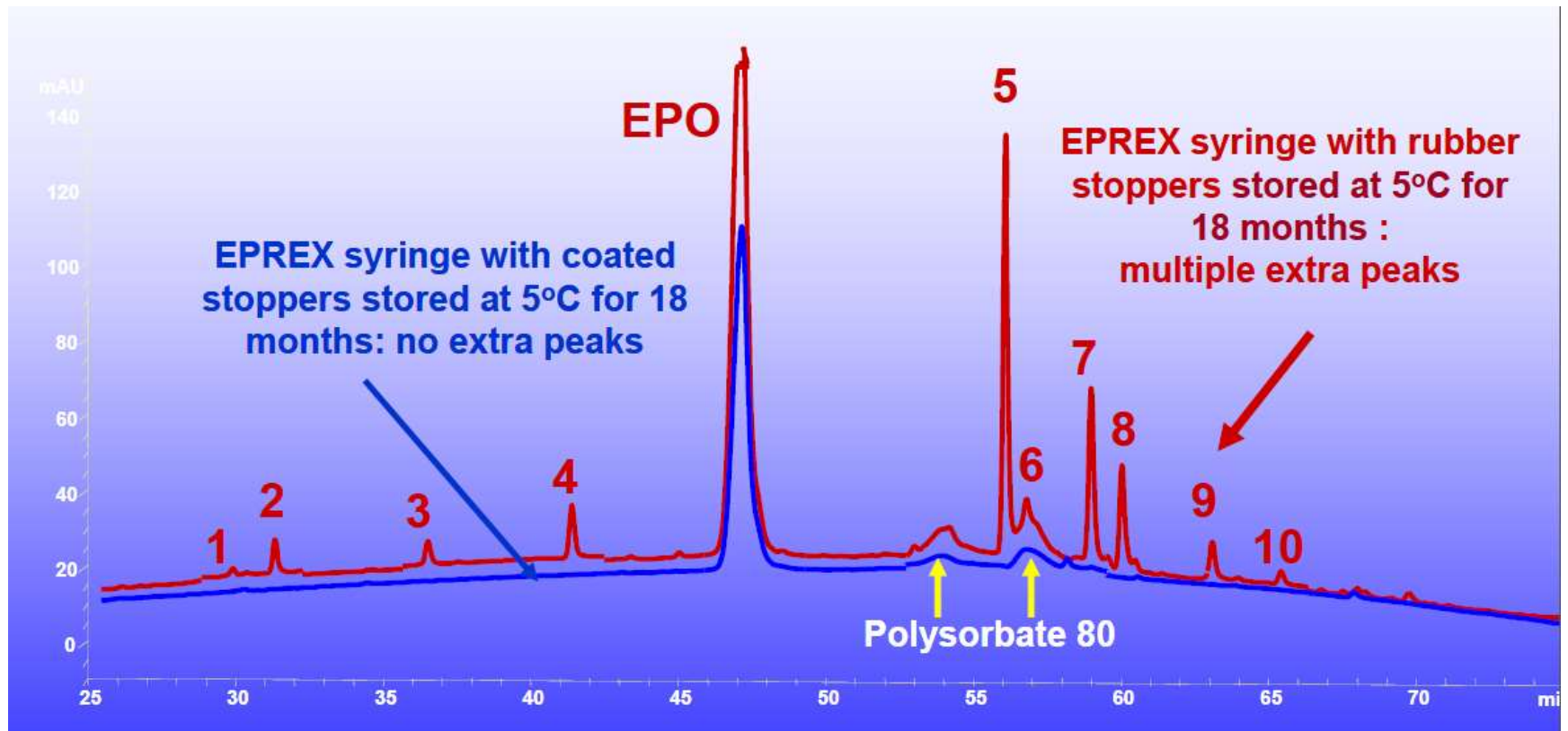


ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ В ЖИЗНЕННОМ ЦИКЛЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

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)		

Первичная упаковка (контейнер)/ система укупорки контейнера





Изменения регистрационного досье.

- **НПА ЕАЭС. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложение 19.**
- **Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. 2014, WHO TRS № 993, Annex 4**
- **Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. WHO 2017. Проект**
- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2013, WHO TRS № 977, Annex 2
- Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). 2017, WHO TRS № 1004, Annex 2



Изменения регистрационного досье. Общие положения

Любые изменения могут повлиять на качество, безопасность и эффективность препарата.

Все изменения должны фиксироваться. Каждое изменение требует решения на основе анализа рисков, нужно ли подавать в регуляторный орган изменение к регистрационному досье.

Держателем регистрационного удостоверения должна быть установлена категория изменения и подготовлены соответствующие материалы для экспертизы регуляторным органом.

Регуляторный орган должен на основе разработанных процедур обеспечить своевременное рассмотрение материалов и принятие решения, чтобы держатель регистрационного удостоверения мог обеспечить бесперебойную поставку препарата.

Регулирование изменений после регистрации, является частью нормативно-правового поля, которое включает в себя такие элементы, как регистрация, проверка на соответствие GMP, выпуск препарата и пострегистрационный надзор за клиническим применением.



Категории изменений, касающихся качества

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products. WHO 2017. Проект

- 1. Значительные** изменения (Major quality changes) **(II)**
- 2. Умеренные** изменения (Moderate quality changes) **(IB)**
- 3. Незначительные** изменения (Minor quality changes) **(IA)**
- Изменения, не оказывающие влияние (Quality changes with no impact)

Изменения субстанции
Изменения готового препарата



Основные направления, по которым рассматриваются изменения

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products. WHO 2017. Проект

**Готовый препарат
Описание и состав
Фармацевтическая разработка**

**Субстанция/Препарат
Производство
Контроль качества
Стандартные образцы
Первичная упаковка
Стабильность**

Контроль субстанции

17. Изменение, влияющее на испытания при контроле качества субстанции (при выпуске и оценке стабильности), в том числе:

а. трансфер нефармакопейной аналитической методики для контроля качества в другую компанию, не указанную в регистрационном досье или лицензии на производство	None	1, 2	умеренные
б. трансфер фармакопейной аналитической методики для контроля качества в другую компанию, не указанную в регистрационном досье или лицензии на производство	1	1, 2	незначительные

Условия , которые должны быть выполнены

1. Переданное испытание по контролю качества - не определение активности.

Данные, которые должны быть представлены

1. Сведения, подтверждающая квалификацию трансфера технологии (Information demonstrating technology transfer qualification).

2. Новая компания/производственный объект отвечают требованиям GMP (Evidence that the new company/facility is GMP-compliant)



Основные направления, по которым рассматриваются изменения

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products. WHO 2017. Проект

Стандартные образцы Субстанция (препарат)

20 (48). Аттестация нового референсного стандартного образца по новому первичному международному стандарту

21 (49). Замена референсного стандартного образца in house (не связанного с международным стандартом) на фармакопейный или международный стандарт.

22 (50). Аттестация новой серии референс стандарта по утвержденному референс стандарту (в том числе, аттестация новой серии вторичного референс стандарта по утвержденному первичному стандарту)

23 (51). Изменение квалификационного протокола референс стандарта

24 (52). Увеличение срока годности стандартного образца



Основные направления, по которым рассматриваются изменения

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products. WHO 2017. Проект

Стабильность

Субстанция/препарат

27. Изменение срока годности/выдерживания фармацевтической субстанции/хранящихся промежуточных продуктов фармацевтической субстанции / (58). Изменение срока годности препарата

28 (59). Изменения пострегистрационного протокола исследований стабильности препарата/фармацевтической субстанции

29. Изменение условий хранения фармацевтической субстанции/ (60). Изменение условий хранения препарата, в том числе разведенного или восстановленного



Особые вопросы

- 1. Оценка сопоставимости (протокол)**
- 2. Связанные исследования (неклинические и клинические)**
- 3. Подобные биотерапевтические продукты (биосимиляры)**

Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения