ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57688— 2017

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Изучение стабильности биотехнологических/биологических лекарственных препаратов

(ICH Q5C:1995, Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования — Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 сентября 2017 г. № 1180-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH Q5C:1995 «Качество биотехнологических продуктов. Изучение стабильности биотехнологических/биологических продуктов» (ICH Q5C:1995 «Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products», IDT) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH[1)]).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для приведения в соответствии с ГОСТ 1.5—2012 (пункт 3.5)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Июнь 2019 г.

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

[1)] С 25 октября 2015 года переименован в Международный совет по гармонизации.

© Стандартинформ, оформление, 2017, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Терминология 1
3 Выбор серий 1
4 Профиль, свидетельствующий о стабильности 3
5 Условия хранения 5
6 Частота испытаний 6
7 Спецификации 7
8 Информация о препарате 7
9 Термины и определения 7
Библиография 8

Введение

Целью данного стандарта является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки, Японии и других стран, применяющих международные руководства ICH, подходов к изучению стабильности биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов.

В стандарте приведено описание основного объема данных по стабильности таких биотехнологических (биологических) препаратов, как цитокины (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухоли), эритропоэтины, активаторы плазминогена, плазменные факторы свертывания крови, гормоны роста и факторы роста, инсулины, моноклональные антитела и вакцины, состоящие из хорошо охарактеризованных белков или полипептидов, требующихся для включения в регистрационное досье, при этом обеспечена достаточная гибкость принятия решений в различных практических ситуациях, необходимая вследствие особых научных положений и параметров оцениваемых материалов. При наличии научно обоснованных причин могут быть использованы альтернативные подходы.

Настоящий стандарт идентичен Руководству ICH Q5C:1995 «Изучение стабильности биотехнологических/биологических продуктов (ICH Q5C:1995 «Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products») Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH[1)]).

[1)] С 25 октября 2015 года переименован в Международный совет по гармонизации.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Изучение стабильности биотехнологических/биологических лекарственных препаратов

Medicines for medical applications. Stability testing of biotechnological/biological medications

Дата введения — 2018—08—01

1 Область применения

Стандартом определена информация, включаемая в международное регистрационное досье на хорошо охарактеризованные белки и полипептиды, их производные и препараты в состав которых они входят, выделяемые из тканей, жидких сред организма, культур клеток или производимые с использованием технологии рекомбинантной ДНК, такие биотехнологические (биологические) препараты, как цитокины (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухоли), эритропоэтины, активаторы плазминогена, плазменные факторы свертывания крови, гормоны роста и факторы роста, инсулины, моноклональные антитела и вакцины содержащие хорошо охарактеризованные белки или полипептиды. Кроме того, представленные ниже требования могут распространяться на другие типы лекарственных препаратов, например, традиционные вакцины, если на это указано в соответствующих нормативных документах.

Настоящий стандарт не распространяется на антибиотики, экстракты аллергенов, гепарины, витамины, цельную кровь или клеточные компоненты крови.

2 Терминология

Для ознакомления с основными терминами, применяемыми в настоящем стандарте рекомендуется обратиться к глоссарию терминов, приведенных в руководстве ICH Stability testing of new drugs substances and products» [1], регламентирующих изучение стабильности лекарственных средств. Тем не менее, поскольку производители биотехнологических (биологических) препаратов иногда используют традиционную терминологию, в скобках также указаны традиционные термины. Дополнительные термины и определения, используемые в производстве биотехнологических/биологических продуктов также включены в настоящий стандарт.

3 Выбор серий

3.1 Фармацевтические субстанции (нерасфасованный материал)

В случае хранения нерасфасованного материала после его наработки до изготовления лекарственных форм и заключительных этапов производства требуется представить данные о стабильности по меньшей мере трех серий, условия производства и хранения которых отражают условия промышленного масштаба. В случае когда периоды хранения составляют более 6 месяцев требуется в первичное регистрационное досье включить результаты испытаний стабильности, продолжительностью не менее 6 месяцев.

Издание официальное

Для активных фармацевтических субстанций с периодами хранения менее 6 месяцев минимальный объем данных по стабильности на момент первоначальной подачи регистрационного досье определяется в индивидуальном порядке. При подаче регистрационного досье допускается представление данных по опытно-промышленным сериям активной фармацевтической субстанции, произведенным с уменьшенным масштабом ферментации и очистки, при этом заявитель должен взять на себя обязательство о включении в программу долгосрочной оценки стабильности первых трех серий промышленного масштаба после получения регистрационного удостоверения.

Качество серий активной фармацевтической субстанции, предназначенных для программы изучения стабильности, должно отражать качество материала, изученного в доклинических и клинических исследованиях, а также качество материала, который будет производиться в промышленном масштабе. Кроме того, активная фармацевтическая субстанция (нерасфасованный материал), полученная в рамках опытно-промышленного производства, должна быть произведена с использованием процесса и условий хранения, отражающих условия промышленного масштаба. Активная фармацевтическая субстанция, включенная в программу изучения стабильности, должна храниться в контейнерах (упаковке), соответствующих по свойствам контейнерам (упаковке), которые будут использоваться для хранения при промышленном производстве. При изучении стабильности активной фармацевтической субстанции допускается использование контейнеров меньшего объема, если они произведены из аналогичного материала и с помощью той же упаковочно-укупорочной системы, которые будут использоваться в промышленном производстве.

3.2 Промежуточные продукты

В процессе производства биотехнологических (биологических) препаратов качество и контроль качества определенных промежуточных продуктов могут быть критически важны для получения лекарственного препарата. В целом, производитель должен идентифицировать промежуточные продукты и разработать собственные критерии и производственные ограничения, обеспечивающие их стабильность в рамках разработанного процесса. Несмотря на допустимость использования данных, полученных в опытно-промышленном масштабе, производитель должен подтвердить возможность экстраполирования полученных результатов на промышленный масштаб.

3.3 Лекарственный препарат (готовая лекарственная форма в первичной упаковке)

Данные по стабильности следует представить по меньшей мере для трех серий лекарственного препарата в первичной упаковке, соответствующего по свойствам тому, что будет производиться в промышленном масштабе. По возможности, серии лекарственного препарата в первичной упаковке, отобранные для изучения стабильности, необходимо произвести из разных серий активной фармацевтической субстанции. Если при регистрации заявленный срок годности превышает 6 месяцев, в регистрационное досье необходимо включить результаты изучения стабильности в течение не менее 6 месяцев. Для лекарственных препаратов со сроком годности менее 6 месяцев минимальный объем данных по стабильности при первичной подаче регистрационного досье определяется в индивидуальном порядке. Дата истечения срока годности лекарственного препарата будет установлена на основании фактических сведений, содержащихся в регистрационном досье. Поскольку срок годности препарата устанавливают на основании исследований, проведенных в реальном времени и при реальной температуре, в процессе экспертизы следует обновлять первоначальные данные по стабильности. Качество препарата в первичной упаковке, включенного в исследования стабильности, должно соответствовать качеству материала, изученного в доклинических и клинических исследованиях. На момент подачи регистрационного досье могут быть представлены данные по сериям лекарственного препарата, полученным в опытно-промышленных масштабах, при этом заявитель должен взять на себя обязательство по выполнению программы изучения долгосрочной стабильности трех первых серий промышленного масштаба после получения регистрационного удостоверения. Если для установления срока годности препарата были представлены результаты испытания опытно-промышленных серий и если препарат, произведенный в промышленном масштабе, не выдерживает спецификации на долгосрочную стабильность, составленную по результатам хранения опытно-промышленных серий, или он не отражает свойства материала, изученного в доклинических и клинических исследованиях, заявитель в целях определения дальнейшей тактики должен уведомить об этом уполномоченные органы.

3.4 Отбор проб

Если один препарат реализуется в сериях, различающихся по номинальному объему (например, 1 мл, 2 мл или 10 мл), дозировке (например, 10, 20 и 50 ЕД) или массе (например, 1 мг, 2 мг или 5 мг), пробы для включения в программу оценки стабильности могут быть выбраны на основе матричного метода и (или) в исследовании крайних вариантов (брекетинг).

Матричный метод — статистический план изучения стабильности, при котором в определенный момент времени исследуется лишь подгруппа из общего числа проб всех комбинаций факторов, подлежащих испытанию. Его допускается использовать лишь в том случае, если представлено должное обоснование, подтверждающее, что стабильность испытуемых проб отражает стабильность всех проб. К различиям проб одного и того же препарата, к примеру, относятся охват различных серий, различных дозировок, различных размеров одной и той же упаковочно-укупорочной системы и, возможно, в ряде случаев, различных упаковочно-укупорочных систем. Если отсутствует обоснование, подтверждающее, что серии в одинаковых условиях ведут себя сходным образом, не допускается применять матричный метод к пробам, различия между которыми могут повлиять на стабильность, например, к различным дозировкам и контейнерам.

Если для трех или более номинальных объемов используется одинаковая дозировка и та же упаковочно-укупорочная система, производитель вправе включить в программу лишь наименьший и наибольший размеры контейнера, т. е. провести исследование крайних вариантов. План исследования крайних вариантов предполагает, что стабильность крайних вариантов отражает стабильность промежуточных. В некоторых случаях необходимо представить данные, подтверждающие, что полученные данные отражают свойства всех проб.

4 Профиль, свидетельствующий о стабильности

Универсальной методики или универсального перечня показателей, отражающего стабильность биотехнологического (биологического) средства, не существует. В связи с этим производитель должен разработать перечень показателей стабильности, обеспечивающий обнаружение изменений подлинности, чистоты и активности препарата.

На момент подачи регистрационного досье заявители должны располагать валидированными методами, составляющими профиль, свидетельствующий о стабильности, и данными для целей экспертизы. Перечень испытаний зависит от свойств препарата. Описанный ниже перечень не является исчерпывающим, но он отражает характеристики препарата, которые, как правило, необходимо документировать в целях надлежащего подтверждения его стабильности.

4.1 Протокол

В состав досье на регистрацию необходимо включить подробный протокол изучения стабильности как активной фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата. На основе этого протокола будут установлены условия хранения и срок годности. Протокол должен включать всю необходимую информацию, подтверждающую стабильность биотехнологического (биологического) препарата в течение всего предлагаемого срока годности, включая, например, должным образом составленные спецификации и интервалы испытаний. Статистические методы, которые следует применять при подготовке документации, представлены в нормативных документах, регламентирующих изучение стабильности лекарственных средств.

4.2 Активность

Если предусмотренное применение лекарственного препарата связано с охарактеризованной и определяемой биологической активностью, то испытание на активность должно стать частью исследований стабильности. В целях испытания стабильности продуктов, описанных в настоящем подразделе, под активностью понимается определенная способность или свойство препарата оказывать свой планируемый эффект. Испытание основано на измерении некоторого показателя качества препарата и определяется подходящим количественным методом. Активность биотехнологических (биологических) препаратов в целом, испытанная различными лабораториями, может быть сопоставлена только в том случае, если она нормирована по надлежащему стандартному материалу. С этой целью в методику необходимо включить стандартный материал, напрямую или косвенно калиброванный по соответствующему национальному или международному стандартному материалу.

Испытания на активность необходимо проводить через определенные интервалы, указанные в протоколе исследования стабильности, а результаты представлять в единицах биологической активности, калиброванных, по возможности, по национальному или международному стандарту. Если национальные и международные стандартные образцы отсутствуют, результаты исследования допускается выражать в самостоятельно разработанных единицах с использованием хорошо охарактеризованного стандартного материала.

Активность некоторых биотехнологических (биологических) препаратов зависит от конъюгации активной(ых) фармацевтической(их) субстанции(й) с другим соединением или связывания с адъювантом. Диссоциацию активной(ых) фармацевтической(их) субстанции(й) от носителя, используемого в качестве конъюгата или адъюванта, необходимо изучить в исследованиях реального времени при реальной температуре (включая условия транспортировки). Оценить стабильность таких препаратов бывает затруднительно, поскольку в некоторых случаях *in vitro* испытания на биологическую активность и для установления физико-химических свойств непрактичны или дают неточные результаты. В целях преодоления недостатков испытаний *in vitro*, необходимо разработать надлежащие стратегии (например, испытание продукта до конъюгации (связывания), исследование высвобождения активной фармацевтической субстанции из связи с другим соединением, методики *in vivo*) или использовать подходящее суррогатное испытание.

4.3 Характеристика чистоты и молекулярных свойств

В целях испытания стабильности препаратов, описанных в настоящем подразделе, чистота — понятие относительное. Ввиду влияния гликозилирования, дезаминирования и других гетерогенностей определить абсолютную чистоту биотехнологического (биологического) препарата крайне сложно. В связи с этим чистоту биотехнологического (биологического) препарата необходимо, как правило, определять с помощью не менее двух методов. Получаемые значения чистоты зависят от выбранного метода. В целях испытания стабильности при испытании на чистоту необходимо сосредоточиться на методах обнаружения продуктов деградации.

По возможности, необходимо документировать и представлять отчеты о степени чистоты, а также содержании в биотехнологическом (биологическом) препарате, включенном в исследование стабильности, отдельных продуктов деградации и их суммы. Допустимые предельные содержания продуктов деградации необходимо выработать на основании аналитического профиля серий активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, использованных в доклинических и клинических исследованиях.

Используя соответствующую физико-химическую, биохимическую и иммунохимическую аналитическую методологию, необходимо всесторонне охарактеризовать свойства активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата (например, молекулярную массу, заряд, гидрофобность), а также точно установить изменения, обусловленные деградацией, вследствие дезаминирования, окисления, сульфоксилирования, агрегации или фрагментации при хранении. Примерами таких методов являются электрофорез (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН-ПААГ), иммуноэлектрофорез, вестерн-блот, изоэлектрическое фокусирование), хроматография с высокой разрешающей способностью (например, обращенно-фазная хроматография, гельфильтрация, ионный обмен, аффинная хроматография) и пептидное картирование.

Если по результатам естественного, ускоренного хранения и (или) стресс-исследований стабильности обнаруживаются значимые качественные или количественные изменения, свидетельствующие об образовании продукта деградации, следует проанализировать его потенциальную опасность и оценить необходимость установления характеристик продуктов деградации и их количественного определения в рамках программы естественного хранения. Необходимо представить и обосновать допустимые пределы, учитывая содержание продуктов в деградации в материале, использованном в доклинических и клинических исследованиях.

В отношении веществ, свойства которых охарактеризовать надлежащим образом невозможно, и лекарственных препаратов, чистоту которых невозможно определить с помощью стандартных аналитических методов, заявитель обязан предложить альтернативные аналитические методики и обосновать их.

4.4 Прочие характеристики препаратов

Необходимо отслеживать и представлять результаты испытаний следующих характеристик (которые, однако, не являются присущими исключительно биотехнологическим (биологическим) препаратам) лекарственного препарата, заключенного в окончательную первичную упаковку. Это внешний вид (цвет и мутность раствора (суспензии); цвет, консистенция и время растворения порошков), видимые включения в растворах или после восстановления порошков и лиофилизатов, pH и влажность порошков и лиофилизатов.

Необходимо, по меньшей мере, в начале и конце предлагаемого срока годности провести испытания на стерильность или альтернативные испытания (например, испытание целостности упаковочно-укупорочной системы).

В течение срока годности лекарственного препарата добавки (например, стабилизаторы, консерванты) и другие вспомогательные вещества могут подвергаться деградации. Если по результатам предварительных исследований стабильности обнаруживаются признаки реакции или деградации таких материалов, негативно влияющих на качество лекарственного препарата, может возникнуть необходимость контроля указанных показателей в рамках программы изучения стабильности.

Упаковочно-укупорочная система может негативно сказаться на качестве продукта и требует тщательной оценки (см. ниже).

5 Условия хранения

5.1 Температура

Поскольку большинство готовых биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов подлежит хранению при строго заданной температуре, условия хранения в исследованиях стабильности в реальном времени при реальной температуре могут быть ограничены такой температурой хранения.

5.2 Влажность

Биотехнологические (биологические) препараты, как правило, выпускаются в контейнерах, защищающих их от влаги. В связи с этим, если подтверждено, что предлагаемый контейнер (и условия хранения) обеспечивают достаточную защиту от высокой и низкой влажности, то изучение стабильности при различной относительной влажности, как правило, не требуется. Если влагоустойчивые контейнеры не используются, необходимо представить соответствующие данные по стабильности.

5.3 Ускоренные и стресс-условия

Как указывалось ранее, срок годности необходимо определять на основании исследований в реальном времени при реальной температуре. В то же время, настоятельно рекомендуется проведение исследований активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата в ускоренных и стресс-условиях. При определении срока годности результаты ускоренного хранения могут служить источником ценных вспомогательных данных по установлению даты истечения срока годности, по стабильности (например, предварительной оценки предлагаемых изменений процесса производства, таких как изменение состава (формуляции), укрупнение), для целей дальнейшей разработки содействия в валидации аналитических методик для использования в программе изучения стабильности и наработки данных, позволяющих установить профиль деградации активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата. Исследования в стресс-условиях позволяют определить, насколько пагубно влияет на лекарственный препарат случайное воздействие условий, отличных от предлагаемых для хранения (например, при транспортировке), а также выявить определенные испытуемые показатели качества, наилучшим образом отражающие стабильность препарата. Испытания активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, помещенных в экстремальные условия, могут способствовать выявлению механизмов деградации; если таковая обнаруживается, то необходимо осуществлять контроль возможных изменений при хранении в предлагаемых условиях. Несмотря на то, что в основных стандартах, регламентирующих изучение стабильности лекарственных средств, описаны требования к исследованию в ускоренных и стресс-условиях, заявителю необходимо учитывать, что таковые могут не подходить для биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов. В связи с этим, условия необходимо тщательно подбирать в индивидуальном порядке.

5.4 Фотостабильность

За получением рекомендаций по проведению испытаний заявителям необходимо обращаться в соответствующие уполномоченные органы в индивидуальном порядке.

5.5 Упаковочно-укупорочная система

Ввиду взаимодействия биотехнологического (биологического) лекарственного препарата с его упаковочно-укупорочной системой возможно изменение его качества. Поскольку для жидких лекарственных препаратов такое взаимодействие не исключается (за исключением запаянных ампул), в целях определения влияния укупорки на качество лекарственного препарата в исследование стабильности необходимо включить пробы, которые следует расположить в перевернутом или горизонтальном положении (т. е. в контакте с укупоркой), а также в вертикальном положении. Необходимо представить данные для всех возможных комбинаций упаковочно-укупорочных систем, которые предполагается выпускать на рынок.

В дополнение к стандартным данным, необходимым для обычного флакона для однократного использования, заявитель должен подтвердить, что укупорка, используемая во флаконе, содержащем несколько доз, способна выдержать условия многократных введений и извлечений, обеспечивая сохранение полной активности, чистоты и качества лекарственного препарата на максимальный срок, указанный в инструкциях по применению на контейнерах, упаковках и (или) в листках-вкладышах. Такая информация о лекарственном препарате должна соответствовать требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

5.6 Стабильность восстановленного лиофилизированного лекарственного препарата

Необходимо подтвердить стабильность лиофилизированных лекарственных препаратов после их восстановления в условиях и при максимальном периоде хранения, указанных в инструкциях по использованию на контейнерах, упаковках и (или) в листках-вкладышах. Такая информация о лекарственном препарате должна соответствовать требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

6 Частота испытаний

Срок годности биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов может простираться от нескольких дней до нескольких лет. В связи с этим сложно составить универсальные рекомендации по продолжительности исследования стабильности и частоте испытаний, которые были бы справедливы для всех видов биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов. Тем не менее, за редким исключением, сроки годности ныне одобренных и потенциальных будущих лекарственных препаратов попадают в диапазон от полугода до 5 лет. Поэтому описанные ниже принципы ориентированы на срок годности, укладывающийся в этот диапазон. Вышеуказанное учитывает тот факт, что деградация биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов может протекать под влиянием одних и тех же факторов в течение различных интервалов долгосрочного хранения.

Если предлагаемый срок годности короче 1 года, то исследования стабильности в реальных условиях в первые 3 месяца необходимо проводить ежемесячно, далее — каждые 3 месяца.

Если предлагаемый срок годности превышает 1 год, то исследования необходимо проводить каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 — в течение второго, далее — ежегодно.

Несмотря на то, что описанные выше интервалы испытаний подходят для предрегистрационного этапа, при наличии данных, подтверждающих требуемую стабильность, после получения регистрационного удостоверения допускается сократить частоту испытаний. Если данные подтверждают, что стабильность лекарственного препарата не снижается, заявителю рекомендуется представить протокол, обосновывающий исключение определенных интервалов испытаний (например, на сроке 9 месяцев) в рамках пострегистрационных долгосрочных исследований.

7 Спецификации

Несмотря на то что биотехнологические (биологические) лекарственные препараты могут подвергаться значительному снижению активности, физико-химическим изменениям или деградации при хранении, в международных и национальных правилах содержится недостаточно рекомендаций по составлению различающихся спецификаций на выпуск и конец срока годности (обращение). Рекомендации по максимально допустимому снижению активности, предельным физико-химическим изменениям и деградации в рамках предлагаемого срока годности для отдельных видов и групп биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов не составлялись, поэтому их рассматривают в индивидуальном порядке. Каждый продукт должен соответствовать своим спецификациям в пределах, установленных для безопасности, чистоты и активности, на протяжении всего предлагаемого срока годности. Указанные спецификации и пределы необходимо устанавливать на основании всей доступной информации, используя необходимые статистические методы. Использование различающихся спецификаций на выпуск и конец срока годности (обращение) необходимо обосновать достаточным объемом данных, подтверждающих, что, как указано в основных стандартах, регламентирующих изучение стабильности лекарственных средств, клинические свойства не ухудшаются.

8 Информация о препарате

Большинство биотехнологических (биологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов рекомендуется хранить при строго заданных температурах. Необходимо предусмотреть специальные указания, особенно для активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, не выдерживающих замораживание. Такие условия и, в соответствующих случаях, рекомендации по защите от света и (или) влажности, необходимо указывать на контейнерах, упаковках и (или) в листках-вкладышах. Такая информация о препарате должна соответствовать требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

9 Термины и определения

Конъюгат: состоит из активной фармацевтической субстанции (например, пептида или углевода), ковалентно или нековалентно связанного с носителем (например, белком, пептидом или неорганическим минералом) — в целях улучшения эффективности или стабильности лекарственного препарата.

Опытно-промышленное производство: производство активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с помощью процедуры, полностью отражающей и повторяющей таковую при промышленном производстве. Методы культивирования клеток, сбора и очистки должны совпадать за исключением масштаба производства.

Примесь: всякий компонент активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, который не является активной фармацевтической субстанцией, вспомогательным веществом или иной добавкой лекарственного препарата.

Продукт деградации: молекула, образующаяся вследствие изменения активной фармацевтической субстанции со временем. В целях испытания стабильности препаратов, описанных в настоящем разделе, такие изменения могут возникать вследствие обработки или хранения (например, при дезаминировании, окислении, агрегации или протеолиза). Некоторые продукты деградации биотехнологических (биологических) препаратов могут обладать активностью.

Промежуточный продукт: в отношении биотехнологического (биологического) препарата — материал, получаемый в ходе процесса производства, который не является активной фармацевтической субстанцией или лекарственным препаратом, но производство которого необходимо для успешного приготовления активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата. Промежуточный продукт, в целом, поддается количественному определению, и для него разрабатывается спецификация, позволяющая до продолжения производственного процесса определить успешность предыдущего этапа производства. К ним относятся материалы, которые могут подвергаться дальнейшей молекулярной модификации или храниться в течение определенного времени до дальнейшей обработки.

Промышленное производство: производство в масштабе, как правило, на оборудовании, предназначенном для производства лекарственного препарата, выпускаемого на рынок.

Библиография

[1] ГОСТ Р 57129 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения

УДК 615.038:615.0121.014:615.2:006.354 ОКС 13.060.70

Ключевые слова: стабильность новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, фармацевтическая субстанция, лекарственный препарат, регистрационное досье

Редактор *Н.Е. Рагузина*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 12.07.2019. Подписано в печать 18.07.2019. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,26.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru