



Обзор современных регуляторных требований к изучению стабильности биологических лекарственных препаратов

А.А. Солдатов✉, А.К. Яковлев, Ж.И. Авдеева, Д.В. Горенков, А.С. Коровкин, В.В. Косенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Солдатов Александр Алексеевич; soldatov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Для оценки стабильности биологических лекарственных препаратов (БЛП) требуются особые подходы и нормативные требования. В связи с этим необходима разработка актуальных национальных рекомендаций для препаратов данной группы, что является важным условием их безопасного и эффективного использования.

ЦЕЛЬ. Анализ национальных и международных требований к оценке стабильности биологических лекарственных препаратов для последующего обоснования единого регуляторного подхода к определению и подтверждению срока годности препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Большинство биотехнологических лекарственных препаратов (БТЛП), учитывая их белковую природу, характеризуются высокой чувствительностью к действию факторов внешней среды, в связи с чем срок годности БТЛП устанавливается на основе результатов исследования стабильности, полученных в условиях реального времени. Оценка стабильности в ускоренных и стрессовых условиях используется для обоснования срока годности, а также для характеристики механизма деградации структуры белка, что позволяет выбрать наиболее чувствительные показатели и методы анализа при проведении исследований стабильности. Национальными и международными регуляторными органами разработаны специализированные руководства по исследованию стабильности БЛП различного происхождения. В регуляторной системе Евразийского экономического союза (ЕАЭС) разработаны подходы к оценке стабильности, гармонизированные с международными стандартами. Особенности изучения стабильности вакцин подразумевают, помимо установления срока годности, также определение стабильности восстановленных для применения препаратов и термостабильности при кратковременных нарушениях температурного режима «холодовой цепи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Испытания стабильности различных групп БЛП (включая биотехнологические и иммунобиологические) имеют свои особенности, что диктует необходимость разработки и совершенствования системы требований к оценке стабильности. Это позволит оптимизировать процессы обращения БЛП в Российской Федерации и на территории государств – членов ЕАЭС.

Ключевые слова: биологические лекарственные препараты; биотехнологические лекарственные препараты; исследование стабильности препаратов; стабильность вакцин; условия «ускоренного старения»; стрессовые условия; долгосрочные испытания стабильности; срок годности; термостабильность; фотостабильность

Для цитирования: Солдатов А.А., Яковлев А.К., Авдеева Ж.И., Горенков Д.В., Коровкин А.С., Косенко В.В. Обзор современных регуляторных требований к изучению стабильности биологических лекарственных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(3):335–347. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-335-347>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Ж.И. Авдеева и А.С. Коровкин являются членами редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2016 и 2024 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current regulatory requirements for stability studies of biological medicinal products: a review

Aleksandr A. Soldatov✉, Aleksey K. Yakovlev, Zhanna I. Avdeeva, Dmitry V. Gorenkov, Alexey S. Korovkin, Valentina V. Kosenko

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Aleksandr A. Soldatov; soldatov@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The stability assessment of biological medicinal products (BMPs) requires special approaches and regulatory requirements. Therefore, BMPs require relevant national guidelines, which are an important prerequisite for the assurance of the safe and effective use of BMPs.

AIM. This study aimed to analyse national and international requirements for the stability assessment of BMPs in order to use the results to inform future development of a unified regulatory approach to estimating and confirming shelf-life periods for BMPs.

DISCUSSION. Most biotechnological medicinal products (BTMPs) are proteins and are highly sensitive to environmental factors by nature. Therefore, the shelf life of a BTMP is established on the basis of real-time stability studies. Stability testing under accelerated and stress conditions is conducted to support shelf-life claims and to characterise the mechanism of protein structure degradation. The results of accelerated and stress studies can be used to select the most sensitive stability-indicating parameters and testing methods. National and international regulatory authorities have developed specialised guidelines for stability studies of BMPs of various origins, and the stability assessment approaches in the regulatory system of the Eurasian Economic Union (EAEU) are harmonised with international standards. Special considerations associated with the stability of vaccines imply that stability studies of vaccines should not only establish shelf life but also investigate stability after reconstitution and after short-term temperature excursions from the recommended cold-chain conditions.

CONCLUSIONS. Special stability testing considerations for various groups of BMPs (including BTMPs and immunobiologics) indicate the need to develop and improve the system of requirements for BMP stability assessment. This will facilitate the optimisation of the life cycle of BMPs in the Russian Federation and the other EAEU member states.

Keywords:

biological medicinal products; biotechnological medicinal products; stability studies; vaccine stability; accelerated stability studies; stability studies under stress conditions; long-term stability studies; shelf life; thermal stability; photostability

For citation:

Soldatov A.A., Yakovlev A.K., Avdeeva Zh.I., Gorenkov D.V., Korovkin A.S., Kosenko V.V. Current regulatory requirements for stability studies of biological medicinal products: a review. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(3):335–347. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-335-347>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. Zh.I. Avdeeva and A.S. Korovkin have been members of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2016 and 2024, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

К биологическим лекарственным средствам относятся препараты, получаемые на основе биологической технологии или из биологических объектов, контроль которых осуществляется с использованием физико-химических и биологических методов¹. Биологические лекарственные препараты (БЛП) представлены четырьмя группами: препараты из плазмы крови, биотехнологические препараты (получаемые с использованием генной инженерии, контролируемой экспрессии генов, гибридных технологий и других биотехнологических процессов), иммунобиологические препараты (препараты из плазмы крови, сыворотки, вакцины, аллергены и др.) и генотерапевтические препараты (действующие на генетический материал клетки). Среди биологических лекарственных средств наибольшая группа представлена биотехнологическими препаратами.

Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП), учитывая их белковую природу, имеют существенные отличия от других групп лекарственных препаратов (ЛП), в связи с чем для оценки их качества, эффективности и безопасности требуются особые подходы и нормативные требования. Нестабильность молекулы белка в процессе хранения БТЛП предопределяет чувствительность препарата к изменению условий внешней среды. Неблагоприятное воздействие внешних факторов в конечном итоге может привести к деградации белковой молекулы [1, 2]. Изменение характеристик белковой молекулы, в свою очередь, может стать причиной потери ее функциональной активности или снижения эффективности при клиническом применении. Продукты деградации могут привести к появлению примесей и загрязнений, что скажется на безопасности (токсичности) препарата, развитии иммунных реакций (нежелательная иммуногенность) и изменении биодоступности препарата [3].

В соответствии с концепцией «качество через разработку» (Quality by Design, QbD) оценка стабильности является частью профиля качества (Quality Target Product Profile) БТЛП². Исследование стабильности используется для выявления изменений подлинности, чистоты и специфической/биологической активности

лекарственного препарата с течением времени. Оценка стабильности проводится на протяжении всего жизненного цикла каждого препарата, начиная с доклинической разработки и ранних клинических фаз исследования до дальнейшего применения в клинической практике.

Цель работы – анализ национальных и международных требований к оценке стабильности биологических лекарственных препаратов для последующего обоснования единого регуляторного подхода к определению и подтверждению срока годности препаратов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Действующие нормативные требования к оценке стабильности лекарственных препаратов

Наиболее полные рекомендации, касающиеся вопросов оценки стабильности лекарственных препаратов, были подготовлены Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). В серии руководств ICH Q1A – Q1F представлены подходы к научно обоснованной оценке рисков лекарственных препаратов, связанных со стабильностью.

В руководстве ICH Q1A (R2)³ представлены основные рекомендации для обеспечения качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, касающиеся выбора серий, дизайна исследования, оценки параметров и интерпретации результатов при проведении исследований стабильности. В данном документе указаны критерии выбора серий для конкретных исследований, а также выбора и оценки условий хранения с учетом особенностей упаковки препарата. Кроме того, в документе содержатся рекомендации по исследованиям стабильности: порядок проведения исследований в стрессовых условиях, указание условий хранения (например, температуры и влажности), включая долгосрочные, промежуточные и ускоренные испытания, а также частота контрольных точек испытаний⁴.

Руководство ICH Q1B регламентирует изучение фотостабильности препаратов⁵.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

² ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. EMA/CHMP/ICH/167068/2004. EMA; 2017.

³ ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products. CPMP/ICH/2736/99. EMA; 2003.

⁴ Там же.

⁵ ICH Q1B Photostability testing of new active substances and medicinal products. CPMP/ICH/279/95. EMA; 1998.

В документе ICH Q1C описано применение ICH Q1A (R2) для новых лекарственных форм⁶. В руководстве ICH Q1D содержатся рекомендации по использованию брекети́нга (оценка выборок по экстремальным значениям определенных расчетных факторов во всех контрольных точках) и матричного анализа в исследованиях стабильности⁷. Руководство ICH Q1E регламентирует оценку результатов исследований стабильности, а также их экстраполяцию⁸. Документ ICH Q1F, содержащий рекомендации по оценке стабильности в разных климатических зонах, был отозван в июне 2006 г.⁹ Рекомендации относительно оценки стабильности с учетом особенностей климатических зон указаны в документе, подготовленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)¹⁰.

В целом документы ICH Q1A – Q1F касаются химических препаратов, но в контексте общих требований могут быть применимы для исследований стабильности БТЛП. Поскольку данные руководства не могут гарантировать получение достоверных сведений о стабильности БТЛП, была инициирована подготовка специального руководства ICH Q5C, регламентирующего оценку стабильности БТЛП¹¹. Этот документ содержит рекомендации по проведению исследований стабильности БТЛП, применимые в отношении препаратов на основе хорошо изученных белков и полипептидов, выделенных из тканей, жидкостей организма, культур клеток или полученных с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

При подготовке общей фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации¹², касающейся стабильности БЛП, за основу было взято руководство ICH Q5C. С целью гармонизации нормативных требований государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с международными стандартами руководство ICH Q5C было принято за основу при подготовке требований для оценки стабильности БТЛП – глава 8, «Исследование стабильности биотехнологических (биологических) препаратов», в составе Решения Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК)

от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (далее – Решение Совета ЕЭК № 89)¹³.

Проблемы стабилизации биотехнологических лекарственных препаратов

БТЛП существенно отличаются от обычных препаратов, получаемых с помощью химического синтеза, и представляют собой, как правило, белковые макромолекулы, которые имеют сложную структуру и конформация которых в большинстве случаев определяется нековалентными связями, что делает данные молекулы чувствительными к изменению факторов внешней среды. Поэтому особое внимание должно быть уделено разработке оптимального состава БТЛП (буферный раствор, стабилизаторы и др.), а также выбору материалов первичной упаковки, позволяющих поддерживать неизменность структуры белковой молекулы в процессе хранения¹⁴. Неблагоприятные воздействия внешних факторов могут привести к изменениям характеристик белковой молекулы [1, 2], что может стать причиной потери ее функциональной активности или снижения эффективности при клиническом применении. Продукты деградации могут сказаться на безопасности (токсичности) препарата, в том числе на развитии нежелательной иммуногенности, а также изменении биодоступности [3]. Так, образовавшиеся агрегаты могут инициировать нежелательную иммунную реакцию в отношении других веществ, входящих в состав лекарственного препарата, например, к полиэтиленгликолю (ПЭГ) в случае конъюгированных препаратов при ковалентном химическом соединении ПЭГ с белковой молекулой.

Деградация белков БТЛП чаще всего развивается в виде следующих реакций:

– денатурация – нарушение естественной вторичной или третичной структуры белка. Часто это необратимый процесс, который может развиваться под влиянием многих факторов,

⁶ ICH Q1C Stability testing for new dosage forms. ICH; 1996.

⁷ ICH Q1D Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products. CPMP/ICH/4104/00. EMA; 2002.

⁸ ICH Q1E Evaluation of stability data. CPMP/ICH/420/02. EMA; 2003.

⁹ ICH Q1F Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV. ICH; 2006.

¹⁰ Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. World Health Organization Technical Report Series, No. 953. WHO; 2009.

¹¹ ICH Q5C Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products. ICH; 1996.

¹² ОФС.1.1.0020.18 Стабильность биологических лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁴ Там же.

- наиболее распространенным является тепловое воздействие [4];
- агрегация – образование комплексов между макромолекулами (димеры, тримеры, мультимеры). Комплексы могут быть связаны ковалентно или за счет сил гидрофобного взаимодействия. Агрегация может быть вызвана многими факторами, но особенно часто причиной являются изменение температурного режима и pH. В конечном счете, агрегация может привести к полному осаждению белковых структур. Образование агрегатов, в первую очередь, влияет на эффективность препарата, а также приводит к проявлению нежелательной иммуногенности [5–7];
 - окислению обычно подвергаются аминокислоты боковых цепей при воздействии кислорода воздуха, вспомогательных веществ или воздействия видимого или ультрафиолетового диапазона света. В частности, к окислению склонны метионин, цистеин, триптофан и тирозин. Ионы металлов, таких как железо, цинк, медь или вольфрам могут выщелачиваться из материалов, используемых в производстве и контактирующих с лекарственным препаратом, или присутствовать в следовых количествах во вспомогательных веществах и катализировать окисление, а также другие процессы, обуславливающие деградацию белковых молекул [8, 9];
 - реакции дезамидирования аспарагиновой и глутаминовой аминокислот могут быть причиной образования новых ковалентных связей и изменения конформационной структуры белка, которая в свою очередь может влиять на скорость реакции дезамидирования аминокислот [4, 10].

Кроме того, при исследовании стабильности необходимо учитывать еще и такие процессы, как фрагментация, дегликозилирование, разрушение дисульфидных связей, которые поддерживают третичную структуру белковой молекулы, а также возможность адсорбции белка на компонентах первичной упаковки [11–13].

Состав вспомогательных веществ оказывает влияние на стабильность БТЛП. Так, пероксиды, источником появления которых может быть вспомогательное вещество (в частности, полисорбат 80 и полисорбат 20), оказывают отрицательный эффект на стабильность чувствительных к окислению протеинов, вызывая окисление боковых цепей аминокислот; сахарады и полиолы, применяемые для поддержания

стабильности, могут приводить к гликозилированию и другим реакциям, влияющим на качество конечного белкового продукта [14–18].

Таким образом, процессы деградации могут вызвать критичные изменения вторичной и третичной структур белковых молекул. Для оценки возможных изменений БТЛП при исследовании стабильности используется широкий спектр аналитических методов.

Общие подходы к изучению стабильности биологических лекарственных препаратов

Оценка стабильности готовой лекарственной формы БЛП (в утвержденной первичной упаковке) включает исследование в режиме реального времени. Также необходимо охарактеризовать влияние условий транспортирования БЛП и изучить стабильность при применении препарата в многодозовой упаковке и при восстановлении лиофилизированного препарата.

Как правило, БЛП вводятся парентерально. Для обеспечения стабильности БЛП применяется лиофилизация, в связи с чем перед введением препарата необходим этап приготовления (разведения). В случае БЛП, выпускаемых в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, также важен этап приготовления растворов и оценка максимально допустимого времени хранения подготовленных систем перед применением. При разведении необходимо контролировать, чтобы не произошла деградация белковых молекул [19]¹⁵.

В рамках исследования стабильности проводится оценка совместимости. При этом учитывается совместимость растворителей, разбавителей, совместимость всех материалов, контактирующих с препаратом (иглы шприцов, фильтров в системах для введения и трубочек, материалов инфузионного оборудования). Поршни и цилиндры шприцев, иглы и другие компоненты могут быть покрыты силиконовым маслом, что может привести к нежелательным взаимодействиям с препаратом и вызвать, например, агрегацию молекул белка [20].

БЛП обычно хранятся в определенных температурных условиях (2–8 °С). Стандартные исследования стабильности проводятся при хранении в указанном температурном диапазоне. При транспортировке может происходить временный выход температурных условий за пределы данного диапазона, что необходимо учитывать для препаратов, транспортируемых в условиях «холодовой цепи» [21]¹⁶.

¹⁵ Там же.

¹⁶ The Gold Sheet (September 2006). Global effort to control drug temperature in transit heats up. 40(9):1–19.

Для оценки влияния на стабильность условий транспортировки результаты стандартных исследований при замораживании-оттаивании не всегда могут быть корректными. Белковые молекулы могут выдерживать фазовые изменения, которые быстро происходят в классическом цикле замораживания-оттаивания (например, при понижении температуры до значений от минус 20 °С до минус 25 °С с последующим возвратом к регламентированной температуре хранения и транспортирования при 2–8 °С). Однако скорость замерзания (или оттаивания) в реальных условиях транспортировки, как правило, может быть медленнее. Было показано, что скорость замораживания влияет на денатурацию белка в циклах лиофилизации [22]. Возможность пребывания жидкого состава в течение длительного времени в частично замороженном состоянии может вызвать денатурацию и/или последующую агрегацию в сравнении с замораживанием в короткие сроки [19]. Кроме того, в частично замороженном состоянии на белок могут негативно влиять такие факторы, как рН, ионная сила и концентрация самого белка в лекарственном препарате. Это может привести как к частичной, так и к полной деградации белковой молекулы. Для препаратов, хранение которых осуществляется при отрицательных температурах, необходимо проведение исследований в условиях нескольких циклов замораживания-оттаивания.

Для препаратов, применение которых связано с восстановлением, разведением или смешиванием, а транспортирование осуществляется в условиях «холодовой цепи», оценку стабильности необходимо проводить с учетом указанных особенностей. Например, известно, что лиофилизованные вакцины становятся гораздо более термочувствительными после того, как их подвергли восстановлению разбавителем¹⁷, в связи с чем рекомендуется использовать их как можно скорее. Восстановленные вакцины следует хранить при температуре 2–8 °С до момента использования. Срок хранения восстановленного препарата определяется в исследовании стабильности¹⁸. При этом срок не должен превышать 24 ч, «если восстановление или разведение и т.д.

не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях»¹⁹.

Частные вопросы оценки стабильности биологических лекарственных препаратов

Исследование стабильности

биотехнологических лекарственных препаратов

При регистрации БТЛП необходимо предоставить результаты изучения стабильности активной фармацевтической субстанции и готового лекарственного препарата²⁰. Для оценки стабильности БТЛП на территории государств – членов ЕАЭС приняты общие рекомендации относительно объема данных о стабильности²¹. Требования не распространяются на следующие лекарственные средства: классические вакцины (получаемые методом культивирования вакцинных штаммов; исключение – вакцины на основе рекомбинантных белков и пептидов), антибиотики, гепарины, витамины, аллергенные экстракты и другие продукты, полученные с использованием традиционных биологических или ферментативных процессов. В руководстве представлены конкретные рекомендации для БТЛП, касающиеся выбора серий для исследования, условий хранения, временных периодов, показателей качества, а также методов оценки показателей качества с целью характеристики стабильности препаратов²². При этом результаты оценки стабильности БЛП должны быть получены при исследовании как минимум трех серий в первичной упаковке: репрезентативные серии препарата промышленного производства и репрезентативные серии препарата, который планируется использовать в клинических исследованиях.

Как правило, обоснование срока годности БТЛП основано на результатах изучения стабильности в режиме реального времени и заявленных условиях хранения. Экстраполяция результатов исследований стабильности, полученных при неполных (минимальных) исследованиях для обоснования срока хранения препарата, не применима к БТЛП²³. Это обусловлено тем, что кинетика деградации белковых молекул в препарате имеет нелинейный характер. Кроме того, деградация БТЛП в разные

¹⁷ WHO/IVB/06.10 Temperature sensitivity of vaccines. WHO; 2006.

¹⁸ WHO policy statement: the use of opened multi-dose vials of vaccine in subsequent immunization sessions. WHO; 2000.

¹⁹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

²⁰ ICH Q1F Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV. ICH; 2006.

²¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

²² Там же.

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 29.05.2024) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

периоды хранения может проходить по разным механизмам²⁴.

Ускоренные и стрессовые испытания стабильности

Срок годности БТЛП обосновывается результатами исследований стабильности в реальном времени. В регистрационное досье также рекомендуется включать данные исследования стабильности активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата при хранении в ускоренных и стрессовых условиях (на этапе регистрации препарата и при внесении изменений в производственный процесс)²⁵. Результаты этих исследований могут быть использованы в качестве дополнительной информации для обоснования срока годности. Эти данные необходимы для обоснования использования аналитических методик при изучении стабильности и характеристики профиля деградации активной субстанции или препарата. Результаты, полученные в стрессовых условиях, могут быть использованы для характеристики влияния случайных условий (например, во время транспортировки) на стабильность препарата. Эти исследования позволяют обосновать выбор конкретных параметров для характеристики стабильности препарата²⁶ и определить те показатели, которые наиболее чувствительны для оценки качества препарата при неблагоприятном внешнем воздействии. При проведении анализа необходимо использовать валидированные методики²⁷.

Хотя в руководстве по стабильности ICH Q1A (R2)²⁸ подробно описаны условия ускоренного и стрессового исследования, заявителю следует учитывать, что указанные в документе условия могут не подходить для БТЛП. В частности, необходимо отметить, как правило, повышенную чувствительность препаратов к воздействию светового облучения, что предопределяет необходимость исследования фотостабильности и оценки способности вторичной упаковки обеспечить надежную защиту БТЛП от светового воздействия.

Следует отметить, что результаты исследования в экстремальных условиях могут охарактеризовать процессы деградации препарата, что дает возможность более объективно отслеживать изменения в процессе хранения в стандартных условиях.

Оценка стабильности биоподобных препаратов при их разработке

Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат – БТЛП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным БТЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Регистрация такого препарата основывается на демонстрации высокой степени сходства/подобия с оригинальным (референтным) препаратом в ходе проведения сравнительных исследований таких показателей качества, как структурные и физико-химические свойства, чистота, биологическая активность и др. Исследования по доказательству сходства/подобия должны быть проведены с использованием серий препарата промышленного масштаба по разработанной технологии.

Одним из существенных аспектов доказательства сходства/подобия является исследование по оценке стабильности препаратов. Следует подчеркнуть, что, как и для всех вновь разработанных БТЛП, срок годности устанавливается на основе собственных результатов исследования стабильности, не допускается экстраполяция данных, касающихся оригинального препарата. Исследования стабильности должны включать сравнительную оценку стабильности разработанного и оригинального препаратов в условиях «ускоренного старения» и стрессовых условиях с целью оценки сопоставимости профиля деградации. При выборе исследуемых образцов необходимо учитывать сроки годности разработанного и оригинального (референтного) препаратов до окончания срока их хранения. Следует использовать широкий спектр аналитических методик для объективной оценки и характеристики сравниваемых препаратов (структурная целостность молекулы белка, содержание родственных соединений и посторонних примесей – образование агрегатов и низкомолекулярных форм, соотношение содержания заряженных форм и др.) и для оценки специфической биологической активности. Качественные и количественные изменения оцениваемых показателей качества, наблюдаемые в ускоренных и стрессовых условиях, позволяют установить и сопоставить основные пути деградации исследуемых белковых препаратов.

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

²⁵ Там же.

²⁶ Там же.

²⁷ Там же.

²⁸ ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products. CPMP/ICH/2736/99. EMA; 2003.

Результаты сравнительных исследований показателей качества определяют объем дальнейших сравнительных доклинических и клинических исследований, подтверждающих отсутствие отрицательного влияния выявленных различий на безопасность, эффективность и иммуногенность препаратов.

Оценка стабильности биотехнологических лекарственных препаратов при внесении изменений в технологию производства

Проведение исследований стабильности требуется в случаях внесения значительных изменений в процесс производства БТЛП, которые могут повлиять на структуру белковой молекулы препарата и, в конечном итоге, на эффективность и безопасность его применения. Задачи и особенности таких исследований описаны в Решении Совета ЕЭК № 89²⁹ в главе 9.1 «Сопоставимость показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс»; программа мониторинга стабильности, выбор серий и оцениваемых показателей и обоснование условий исследования – в главе 8, «Исследование стабильности биотехнологических (биологических) препаратов».

Необходимо учитывать, что даже небольшое изменение производственного процесса может повлиять на стабильность препарата. Оценка сравнительных результатов изучения стабильности может выявить незначительные различия (между препаратами, полученными до и после внесения изменения), которые невозможно обнаружить при сравнении показателей качества препаратов, указанных в спецификации (полученных до и после внесения изменения).

Например, наличие следовых количеств протеазы может быть определено только по продуктам деградации, которые образуются через продолжительный период хранения препарата. В некоторых случаях двухвалентные ионы, вымываемые из вновь введенной укупорочной системы (первичной упаковки препарата), могут изменить профиль стабильности вследствие активации следовых протеаз, которые не были выявлены ранее при оценке стабильности препарата до внесения изменений в производственный процесс. Это обусловлено чувствительностью белков к изменению состава буферного раствора, условий обработки, сроков

и условий хранения промежуточных продуктов между стадиями производства (holding), использованию органических растворителей и др. При внесении подобных изменений в процесс производства необходимо проведение исследования стабильности в реальном времени и при заявленной температуре³⁰.

При внесении изменений в производственный процесс БТЛП необходимо проведение сравнительного изучения стабильности препаратов, полученных до и после внесения изменения, в ускоренных и стрессовых условиях. Такие исследования позволяют оценить динамику возможных изменений молекулы белка и охарактеризовать особенности деградации препаратов. В рамках данных исследований могут быть получены дополнительные материалы, позволяющие обосновать срок годности, и необходимые сведения для характеристики вносимых производственных изменений (рецептура, масштаб производства и др.). Результаты анализа могут привести к выводу о различиях между препаратами, полученными до и после внесения изменения, что может потребовать проведения дополнительных исследований и контрольных мероприятий в процессе производства и хранения. Кроме того, результаты испытаний также могут позволить обосновать выбор аналитических методик для контроля показателей качества в процессе изучения стабильности³¹.

Оценка стабильности вакцин для профилактики инфекционных заболеваний

В последние годы при создании вакцин активно разрабатываются технологические платформы с использованием современных биотехнологических методов для получения антигенов (технология рекомбинантной ДНК, вирусных векторов, мРНК вакцин и др.). При оценке стабильности данных вакцин могут быть применены подходы, базирующиеся на рекомендациях для оценки стабильности БТЛП. Следует отметить, что в случае вакцин, разрабатываемых на основе традиционных технологий получения антигенов (живые вакцины, инактивированные и др.), для оценки стабильности описанные выше рекомендации не предназначены.

Основные принципы исследования стабильности вакцин представлены в рекомендациях ВОЗ³². Особенностью вакцинных препаратов является то, что они состоят из сложных смесей

²⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

³⁰ Там же.

³¹ Там же.

³² Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3, TRS No. 962. WHO; 2006.

белков, углеводов, липидов, инактивированных микроорганизмов или, в некоторых случаях, живых ослабленных микроорганизмов в качестве активных компонентов, а также стабилизаторов, адъювантов, консервантов и других веществ, которые в совокупности определяют общую эффективность и безопасность вакцины³³.

В рекомендациях ВОЗ указано, что вакцинные препараты чувствительны к изменениям условий окружающей среды, среди которых следует выделить температурный фактор³⁴, свет и др. Хотя фотостабильность не считается обязательным параметром при изучении стабильности вакцин, существуют исключения, например лиофилизированные вакцины БЦЖ, которые, независимо от штамма, чувствительны к ультрафиолетовому и флуоресцентному излучению³⁵. Для таких вакцин использование янтарного стекла является обязательным условием при упаковке и транспортировке. Для вакцин, которые являются чувствительными к свету, допускается использование особой упаковки без проведения рутинных исследований стабильности по данному параметру³⁶.

Исследования в стресс-условиях (экстремальные условия окружающей среды) при воздействии таких факторов, как свет или экстремальные температуры, как правило, могут не проводиться при исследовании стабильности вакцин. Однако, если вакцина предназначена для применения в регионах, где существует реальная вероятность воздействия экстремальных температур или других неблагоприятных внешних факторов, исследования стабильности в стрессовых условиях являются необходимыми³⁷.

Такие исследования позволяют охарактеризовать стабильность вакцины на основании результатов оценки деградации. Потенциальные продукты деградации, которые могут выявиться в случае воздействия стрессовых факторов, позволят обосновать выбор подходящих чувствительных аналитических методик для их выявления при изучении стабильности вакцины. Анализ может проводиться при воздействии на вакцину различных температурных режимов, превышающих рекомендованные температурные

условия хранения, а также света, окислителей, замораживания-размораживания, различных значений pH.

Основная проблема при оценке стабильности вакцин заключается в том, что вакцины обладают специфической биологической активностью, которую невозможно полностью охарактеризовать только физико-химическими методами, поэтому важную роль в контроле качества вакцин играют биологические методы. Оценка стабильности вакцин основана на определении показателя иммуногенности, который косвенно характеризует эффективность вакцины. С этой целью могут применяться в том числе методы *in vivo*, например тест Кендрика для оценки цельноклеточной вакцины для профилактики коклюша или реакция биологической нейтрализации для вакцин для профилактики и лечения бешенства³⁸.

Так как в случае некоторых вакцин возможна потенциальная реверсия токсичности и изменения свойств антигенов в составе комплексной вакцины, то эти особенности необходимо оценить в процессе исследования токсичности в рамках оценки стабильности. Кроме того, при изучении стабильности некоторых вакцин (например, вакцины для профилактики коклюша) рекомендуется проведение следующих тестов: на сенсибилизацию гистамином, определение уровня свободного полисахарида, оценка десорбции из адъюванта и агрегации адъюванта.

Оценка показателей при исследовании стабильности вакцин, включая определение биологической активности (например, эффективность, содержание антигена и специфическая токсичность), проводится до и после воздействия рекомендуемой температуры хранения (условия хранения в режиме реального времени) или температуры выше рекомендуемой для хранения (ускоренные исследования стабильности)³⁹. Учитывая присущую биологическим методам исследования вариабельность, для получения адекватных результатов рекомендуется использование эталонных препаратов. При этом производственные стандартные образцы должны быть откалиброваны по Международному биологическому стандартному образцу, если таковой имеется.

³³ Там же.

³⁴ Temperature sensitivity of vaccines. WHO/IVB/06.10. WHO; 2006.

³⁵ Immunization in practice: a practical resource guide for health staffs. WHO/IVB/04.06. WHO; 2004.

³⁶ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Annex 3, WHO Technical Report Series No. 979. World Health Organization; 2013.

³⁷ Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3, TRS No 962. WHO; 2006.

³⁸ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines, Annex 4, WHO Technical Report Series, No. 979. WHO; 2014.

Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. Annex 2, WHO Technical Report Series No 941. WHO; 2007.

³⁹ Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3, TRS No 962. WHO; 2006.

Выбор показателей для оценки стабильности обосновывается индивидуально для каждой вакцины с учетом природы антигена, состава вакцины, а также особенностей производственного процесса. При выборе параметров для характеристики стабильности необходимо учитывать их связь с результатами клинических исследований – с эффективностью или безопасностью. Специфическая активность большинства вакцин и, следовательно, их ожидаемая иммуногенность и профилактическая эффективность напрямую связана с их стабильностью. Например, показатели активности живых вирусных вакцин, согласно материалам Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации, отражают связь минимальных значений специфической активности вакцины с подтверждением протективной эффективности в клинических испытаниях и с максимально безопасной переносимой дозой⁴⁰.

При оценке стабильности вакцин следует включать исследования по определению активности *in vivo* и *in vitro*, общей и специфической токсичности, а также по оценке содержания антигена, антимикробного агента и адъюванта (адсорбента), а также pH, полноты адсорбции, стерильности и изменения физико-химических свойств⁴¹. Для живых аттенуированных вакцин титр специфических антител является параметром, свидетельствующим о стабильности, который можно оценивать на этапе промежуточного продукта и готовой лекарственной формы препарата. Для неживых вакцин определение специфической активности на стадии промежуточного продукта нецелесообразно (или невозможно), данные параметры необходимо оценивать на готовой лекарственной форме препарата (например, адсорбированные вакцины).

Согласно рекомендациям ВОЗ окончательное утверждение периода хранения промежуточного продукта или срока годности готовой лекарственной формы препарата должно основываться на данных о стабильности в реальном времени и реальных условиях хранения. Такие исследования проводятся во время разработки вакцины при оценке специфической активности или других ее параметров. Эти исследования должны быть проведены на репрезентативных сериях (для конечных или промежуточных продуктов технологического процесса) в упаковке коммерческого производства. Выбор показателей

стабильности, а также периоды определения показателей должны быть обоснованы. При этом следует принимать во внимание кумулятивный (совокупный) возраст всех антигенов к концу срока годности конечного продукта⁴².

Если установленный срок хранения вакцины более 6 мес. и показано, что изменение параметров стабильности является линейным, то данные о реальных условиях хранения должны быть представлены как минимум за 6 мес. Следует отметить, что прогнозирование стабильности на основе моделирования по минимальному набору показателей спецификации крайне ненадежно. Однако для некоторых вакцин разработка производственного процесса осуществляется в сжатые сроки (например, вакцины против сезонного гриппа), и в таких случаях экстраполяция данных, полученных в предыдущие годы, может считаться приемлемой⁴³.

В рекомендациях ВОЗ для отдельных видов вакцин термостабильность оценивается при установлении срока годности. В то же время для некоторых вакцин термическую стабильность следует рассматривать как характеристику вакцины, которая служит показателем неизменности производственного процесса. Термостабильность является одним из показателей спецификации живых аттенуированных вакцин при выпуске производственных партий, таких как оральная вакцина против полиомиелита, вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, а также желтой лихорадки⁴⁴.

При изучении стабильности вакцин предпочтительно использовать методы с количественной оценкой исследуемых показателей, например специфическая активность (в международных единицах) или содержание антигена (в микрограммах). При этом результаты исследования стабильности не следует указывать в критериях «соответствует» или «не соответствует», если данные оценки имеют определенное количественное значение. Использование этих критериев является исключением, например, в случае теста на стерильность, проводимого в начале и в конце исследования стабильности, где результат обычно обозначается как «соответствует»⁴⁵.

При испытании стабильности вакцин необходимо учитывать рекомендации ВОЗ, представленные в руководствах для оценки качества доклинических и клинических исследований

⁴⁰ Guidelines on stability evaluation of vaccines. Annex 3, TRS No 962. WHO; 2006.

⁴¹ Там же.

⁴² Там же.

⁴³ Там же.

⁴⁴ Там же.

⁴⁵ Там же.

конкретных моновакцин, а также действующие нормативно-правовые акты Российской Федерации и ЕАЭС. В частности, в главе 30 «Указания по разработке вакцин против оспы (осповакцин)» (Решение Совета ЕЭК № 89) в разделе, касающемся исследования стабильности, указано, что срок годности должен быть обоснованным⁴⁶. При этом необходимо подтвердить активность на протяжении всего периода валидации процесса производства. Снижение активности при хранении должно быть надлежащим образом оценено; значительное снижение активности, даже не выходящее за допустимые пределы, может свидетельствовать о нестабильности вакцины. Для лиофилизированных вакцин необходимо обосновать критерии приемлемости при исследовании термостабильности (например, 4 нед. при 37 °С).

Исследование стабильности отдельных видов вакцин

В последнее время в мире интенсивно разрабатываются комбинированные вакцины. Это обусловлено тем, что такие вакцины обеспечивают защиту от нескольких инфекционных заболеваний, упрощают программы вакцинации, улучшают их принятие родителями и обществом, а также увеличивают охват прививками населения.

Согласно рекомендациям ВОЗ целью исследований стабильности комбинированных вакцин является обеспечение гарантии того, что в конце срока годности, периода хранения или периода применения (например, установленный срок применения лиофилизированной вакцины после восстановления) каждый компонент вакцины сохраняет показатели качества, безопасности и эффективности⁴⁷. Параметры, характеризующие стабильность комбинированных вакцин, подбираются индивидуально, в зависимости от особенностей компонентов вакцины. Определение срока годности комбинированной вакцины должно основываться на стабильности компонента с самым коротким сроком годности. Данные, полученные при исследовании моновакцин, должны обосновывать заключение о стабильности комбинированной вакцины. Стабильность комбинированной вакцины не должна основываться на экстраполяции данных о стабильности отдельных компонентов.

Если в производственный процесс вносятся изменения, которые могут повлиять

на стабильность препарата, должна быть подтверждена стабильность вакцины, полученной после внесения изменения.

Стабильность вакцины подтверждают в исследованиях, проведенных в режиме реального времени, в условиях рекомендуемой температуры хранения в коммерческой упаковке. Исследования стабильности в условиях «ускоренного старения» могут предоставить дополнительные доказательства стабильности продукта, но не могут заменить исследования на протяжении всего срока годности. Если предполагается, что срок хранения превышает 6 мес., а зависимость между определенным количественным показателем качества и временем носит линейный характер, то в регистрационном досье необходимо представить, как минимум, шестимесячные данные о хранении препарата в режиме реального времени. При этом ускоренные исследования следует рассматривать как дополнение к исследованиям в реальном времени, а не замену им. Однако в отдельных случаях (например, вакцина против сезонного гриппа) экстраполяция данных, полученных в предыдущие годы, может считаться приемлемой. Так, согласно рекомендациям Решения Совета ЕЭК № 89 (Приложение № 28 «Требования к разработке и оценке качества вакцин для профилактики гриппа») при регистрации новой вакцины для профилактики гриппа необходимо представить результаты исследований стабильности моновалентных нерасфасованных продуктов, если предполагается их использование более 1 года⁴⁸.

Учитывая высокую изменчивость вируса гриппа, производители вакцин вынуждены ежегодно обновлять штаммовый состав вакцин. Однако в очень короткие сроки до начала массовой вакцинации невозможно провести полноценные исследования стабильности вакцины с новым штаммом. Поэтому согласно рекомендациям Решения Совета ЕЭК № 89 (Приложение № 28) в заявлении о внесении изменений, связанных с заменой штамма, необходимо включить результаты исследования за предыдущий сезон и представить гарантийное обязательство продолжить оценку стабильности в пострегистрационном периоде. При изучении стабильности вакцин для профилактики гриппа также проводятся исследования в условиях «ускоренного старения».

⁴⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁴⁷ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines. WHO Technical Report Series, No. 980, Annex 6. WHO; 2014.

⁴⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Результаты испытаний стабильности моновалентных нерасфасованных продуктов при хранении в условиях реального времени и «ускоренного старения» представляют с целью подтверждения максимального срока хранения. Эти данные также могут послужить дополнительным доказательством качества вакцины с различным штаммовым составом. Поэтому при изменении (обновлении) штаммового состава проводятся исследования стабильности для каждого нового штамма, чтобы накопить базу данных о качестве вакцины⁴⁹. Результаты испытаний стабильности методом «ускоренного старения» используются для того, чтобы показать, что препараты с новым штаммовым составом, вероятно, будут иметь те же характеристики стабильности, что и препараты со штаммовым составом, изученные в исследованиях, на которых основан срок годности (срок хранения).

При регистрации вакцин для профилактики гриппа в период пандемии (так называемые пандемические вакцины) в качестве данных, подтверждающих стабильность, используются результаты испытаний опытно-промышленных серий, если такие материалы являются репрезентативными для полномасштабного процесса производства. Заявленный срок годности (срок хранения) подтверждается путем сравнения доступных данных о стабильности, полученных в испытаниях естественного, ускоренного хранения и (или) стресс-исследования, которые проводятся для вакцин до и после обновления пандемического штамма⁵⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биотехнологические лекарственные препараты, учитывая белковую природу, характеризуются высокой чувствительностью к действию факторов внешней среды. Поэтому даже небольшое изменение внешних факторов, включая условия процесса производства или хранения, может привести к деградации молекулы белка. В связи с этим данные исследования стабильности в течение жизненного цикла препарата

являются неотъемлемой частью системного подхода в подтверждении его качества.

В регуляторной системе ЕАЭС разработаны подходы к оценке стабильности, гармонизированные с международными стандартами, в соответствии с которыми срок годности при регистрации биотехнологических лекарственных препаратов или при внесении изменений в производственный процесс устанавливается по результатам долгосрочных испытаний стабильности. Исследования в условиях стрессовых и ускоренных испытаний стабильности служат необходимой дополнительной характеристикой, подтверждающей неизменность профиля деградации препарата и его сопоставимость до и после внесения изменений в производственный процесс. Эти исследования также могут предоставить данные для обоснования критических показателей, которые необходимо контролировать при изучении стабильности, и обосновать аналитические методы для контроля качества БЛП.

Нормативные требования для оценки стабильности традиционных вакцин (живые, инактивированные и др.) при внесении изменений в регистрационное досье отсутствуют. Программу проведения исследований стабильности вакцин необходимо разрабатывать с учетом их конкретных особенностей. Кроме оценки стабильности в режиме реального времени также необходима характеристика стабильности при транспортировке препарата и изучение стабильности после восстановления лиофилизированных препаратов и использования многодозовых форм упаковки.

Разработка единых требований для испытаний стабильности БЛП (включая биотехнологические и иммунобиологические), гармонизированных с ведущими международными стандартами, но учитывающих в то же время их ключевые особенности, позволит оптимизировать регуляторные подходы и обращение современных препаратов на территории Российской Федерации и единого экономического пространства ЕАЭС.

Литература/References

1. Berkowitz S, Rathore AS, Krull IS. Challenges in the determination of protein aggregates. Part II. *LCGC North Am.* 2015;33(7):478–89.
2. Rathore AS, Krull IS. Challenges in the determination of protein aggregates. Part I. *LCGC North Am.* 2015;33(1):42–9.
3. Noel JC, Lagassé D, Golding B, Sauna ZE. Emerging approaches to induce immune tolerance to therapeutic proteins. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(12):1028–42. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.10.002>
4. Wearne SJ, Creighton TE. Effect of protein conformation on rate of deamidation: ribonuclease A. *Proteins.* 1989;5(1):8–12. <https://doi.org/10.1002/prot.340050103>
5. Grigolato F, Arosio P. Synergistic effects of flow and interfaces on antibody aggregation. *Biotechnol Bioeng.* 2020;117(2):417–28. <https://doi.org/10.1002/bit.27212>
6. Shah M. Commentary: New perspectives on protein aggregation during biopharmaceutical development. *Int J Pharm.* 2018;552(1–2):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.049>
7. Chi EY, Krishnam S, Randolph TW, Carpenter JF. Physical

⁴⁹ Там же.

⁵⁰ Там же.

- stability of proteins in aqueous solution: mechanism and driving forces in nonnative protein aggregation. *Pharm Res.* 2003;20(9):1325–36.
<https://doi.org/10.1023/a:1025771421906>
8. Jacob S, Shirwaikar AA, Srinivasan KK, Alex J, Prabu SL, Mahalaxmi R, Kumar R. Stability of proteins in aqueous solution and solid state. *Indian J Pharm Sci.* 2006;68(2):154–63.
<https://doi.org/10.4103/0250-474X.25708>
 9. Larson NR, Wei Y, Prajapati I, Chakraborty A, Peters B, Kalonia C, et al. Comparison of polysorbate 80 hydrolysis and oxidation on the aggregation of a monoclonal antibody. *J Pharm Sci.* 2020;109(1):633–9.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.069>
 10. Xie M, Schowen R. Secondary structure and protein deamidation. *J Pharm Sci.* 1999;88(1):8–13.
<https://doi.org/10.1021/js9802493>
 11. Cohen S, Price C, Vlasak J. β -Elimination and peptide bond hydrolysis: two distinct mechanisms of human IgG1 hinge fragmentation upon storage. *J Am Chem Soc.* 2007;129(22):6976–7.
<https://doi.org/10.1021/ja0705994>
 12. Cordoba AJ, Shyong B, Breen D, Harris RJ. Non-enzymatic hinge region fragmentation of antibodies in solution. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;818(2):115–21.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.033>
 13. Werner R, Kopp K, Schlueter M. Glycosylation of therapeutic proteins in different production systems. *Acta Paediatr.* 2007;96(455):17–22.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00199.x>
 14. Luo D, Smith SW, Anderson BD. Kinetics and mechanism of the reaction of cysteine and hydrogen peroxide in aqueous solution. *J Pharm Sci.* 2005;94(2):304–16.
<https://doi.org/10.1002/jps.20253>
 15. Cleland JL, Lam X, Kendrick B, Yang J, Yang T, Overcashier D, et al. A specific molar ratio of stabilizer to protein is required for storage stability of a lyophilized monoclonal antibody. *J Pharm Sci.* 2001;90(3):310–21.
[https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200103\)90:3%3C310::aid-jps6%3E3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200103)90:3%3C310::aid-jps6%3E3.0.co;2-r)
 16. Constantino HR, Carrasquillo KG, Cordero RA, Mumenthaler M, Hsu CC, Gribenow K. Effect of excipients on the stability and structure of lyophilized recombinant human growth hormone. *J Pharm Sci.* 1998;87(11):1412–20.
<https://doi.org/10.1021/js980069t>
 17. Lai MC, Topp EM. Solid-state chemical stability of proteins and peptides. *J Pharm Sci.* 1999;88(5):489–500.
<https://doi.org/10.1021/js980374e>
 18. Li S, Patapoff TW, Overcashier D, Hsu C, Nguyen TH, Borchardt RT. Effects of reducing sugars on the chemical stability of human relaxin in the lyophilized state. *J Pharm Sci.* 1996;85(8):873–7.
<https://doi.org/10.1021/js950456s>
 19. Narhi LO, Chou DK, Christian TR, Gibson S, Jagannathan B, Jiskoot W, et al. Stress factors in primary packaging, transportation and handling of protein drug products and their impact on product quality. *J Pharm Sci.* 2022;111(4):887–902.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.01.011>
 20. Besheer A, Burton L, Galas RJ Jr, Gokhale K, Goldbach P, Hu Q, et al. An industry perspective on compatibility assessment of closed system drug-transfer devices for biologics. *J Pharm Sci.* 2021;110(2):610–4.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.047>
 21. Campa C, Pronce T, Paludi M, Weusten J, Conway L, Savery J, et al. Use of stability modeling to support accelerated vaccine development and supply. *Vaccines (Basel).* 2021;9(10):1114.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9101114>
 22. Bunc M, Hadži S, Graf C, Bončina M, Lah J. Aggregation time machine: a platform for the prediction and optimization of long-term antibody stability using short-term kinetic analysis. *J Med Chem.* 2022;65(3):2623–32.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02010>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева** – концепция работы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; **А.К. Яковлев, Д.В. Горенков** – анализ источников литературы, оформление рукописи; **А.С. Коровкин** – критический пересмотр содержания рукописи; **В.В. Косенко** – утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.A. Soldatov** and **Zh.I. Avdeeva** conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. **A.K. Yakovlev** and **D.V. Gorenkov** analysed literature and formatted the manuscript. **A.S. Korovkin** critically revised the manuscript. **V.V. Kosenko** approved the final version of the manuscript for publication.

Об авторах / Authors

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук / **Aleksandr A. Soldatov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Яковлев Алексей Константинович, канд. биол. наук / **Aleksey K. Yakovlev**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-1819>

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф. / **Zhanna I. Avdeeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Горенков Дмитрий Витальевич / **Dmitry V. Gorenkov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / **Alexey S. Korovkin**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук / **Valentina V. Kosenko**, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Поступила 17.07.2024

После доработки 17.09.2024

Принята к публикации 12.09.2024

Received 17 July 2024

Revised 17 September 2024

Accepted 12 September 2024