

Примеси в составе биотехнологических лекарственных препаратов. Особенности изучения и нормирования

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Целью настоящего доклада является охарактеризовать биотехнологических лекарственных препаратов с точки зрения правил, предъявляемых к контролю примесей этих продуктов.

Биологические системы, используемые при производстве биотехнологических лекарственных препаратов, характеризуются генетической нестабильностью и разнообразием гетерогенности. Эти особенности являются причиной генетических изменений посредством мутаций, рекомбинаций и селекции, происходящих при производстве препаратов.

Биотехнологические лекарственные препараты (БТП), получаемые методами рекомбинантных ДНК (рДНК), характеризуются уникальной аминокислотной последовательностью. Активные фармацевтические субстанции, входящие в их состав, подвержены посттрансляционным модификациям и физико-химическим изменениям, которые могут возникать на всех этапах их производства и хранения. На практике продукт обычно имеет низкий уровень вариантов последовательности, которые возникают из-за ошибок в ходе транскрипции и трансляции. Однако трансформации молекул и образование различных модификаций могут происходить на всех этапах процесса производства, что усложняет задачу получения продукта постоянного качества.

Требования с указанием перечня контролируемых примесей и норм содержания имеются на биотехнологические лекарственные средства, давно присутствующие на рынке (инсулины, эпоэтины, филграстим, соматропин и др.). Активно развивается группа моноклональных антител (МАН) и рекомбинантных ферментов. В 2021 г. Европейская фармакопея ввела в действие две монографии на рекомбинантные МАН и ферменты – инфликсимаб [1] и этанерцепт [2]. В ходе разработки любого БТП необходим индивидуальный подход к оценке качества продукта и проведение большого объема исследований.

На территории Евразийского экономического союза регистрация биотехнологических лекарственных средств (БЛС) регулируется общими правилами регистрации лекарственных средств [3]. Типы примесей и источники их получения описаны в правилах проведения исследований БЛС [4]. Примеси в составе БТП можно разделить на вирусы, прионы, контаминанты, производственные примеси, родственные примеси. Последние необходимо дифференцировать от родственных соединений, не рассматриваемым в качестве примесей, к которым относят молекулярные варианты целевого соединения, активность, безопасность и эффективность которых сопоставимы с целевым продуктом, и которые не имеют негативного влияния на безопасность и эффективность.

На этапах генетической разработки, изучения экспрессирующей конструкции, создания главного и рабочего банков клеток, на производственном этапе (ферментация, культивирование и сбор продукта, очистка белка) проводится оценка на вирусную безопасность, микоплазмы и бактериофаги, число вариантов продукта, наличие перекрестной контаминации другими клеточными линиями, на содержание примесей, связанных с процессом и/или продуктом, циклами хроматографической очистки (добавки из питательных сред, ферменты, реактивы, остаточные уровни химического агента, используемого для этапа инактивации или лизиса клеток, микробиологическую чистоту, реагенты, используемые в реакциях конъюгации, включая неконъюгированный линкер и др.). На этапах контроля качества активных фармацевтических субстанций и препаратов

оценивают содержание белков и ДНК клетки-хозяина, примесей и связанных с продуктом нежелательных вариантов молекулы: гетерогенности, связанной с N-гликозилированием, C-концевым лизином, гликированием, неполным удалением сигнальных пептидов, изменениями дисульфидных связей или наличием свободных сульфгидридных групп, модификациями в результате дезамидирования. Указанные соединения, как правило, контролируются на производственном этапе. Родственными соединениями, контроль которых предусмотрен на этапе выходного контроля и в конце срока годности, являются агрегаты, фрагменты, специфические молекулярные варианты продукта [5]. Гетерогенность БЛС в части изоформенного состава и гликановый профиль в настоящее время не оцениваются как родственные примеси, а классифицируются как обязательные характеристики структуры [6].

Список источников

1. European Pharmacopoeia 11.1. 04/2023:2928. Infliximab concentrated solution.
2. European Pharmacopoeia 11.1. 04/2023:2895. Etanercept.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств».
5. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014. Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987).
6. European Pharmacopoeia 11.1. 01/2012:2031. Monoclonal antibodies for human use.