



Н.О. Ветютнева, О.П. Шукаєва

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТІВ КОРТЕКСИН І РЕТИНАЛАМІН

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**Ключові слова:** біологічні лікарські засоби, забезпечення якості, Кортексин, Ретиналамін.

Досліджено специфіку відмінностей препаратів біологічної природи від лікарських засобів синтетичного походження. Розглянуто стадії забезпечення якості біологічних лікарських засобів з урахуванням особливостей критичних точок: особливих умов при виробничому процесі, моніторинг температури, розробка систем і процедур забезпечення якості при транспортуванні і зберіганні. Основні етапи забезпечення якості в ланцюзі від виробництва до реалізації досліджено на прикладі оригінальних препаратів Кортексин і Ретиналамін.

### Исследование особенностей обеспечения качества биологических лекарственных средств на примере препаратов Кортексин и Ретиналамин

Н.А. Ветютнева, О.П. Шукаева

Исследована специфика отличий препаратов биологической природы от лекарственных средств синтетического происхождения. Рассмотрены стадии обеспечения качества биологических лекарственных средств с учетом особенностей критических точек: особых условий при производственном процессе, мониторинг температуры, разработка систем и процедур обеспечения качества при транспортировке, хранении и ведении соответствующей документации. Основные этапы обеспечения качества исследованы на примере оригинальных препаратов Кортексин и Ретиналамин в цепи от производства до реализации.

**Ключевые слова:** биологические лекарственные средства, обеспечения качества, Кортексин, Ретиналамин.

### Investigation of specificity of biological medicinal products quality ensuring on the example of drugs Cortexin and Retinalamin

N.O. Vetiutneva, O.P. Shukaeva

We investigated the specificity of differences between biological medical products and synthetic medicines. The stages of ensuring of biological medicinal products quality are examined considering peculiarities of the critical points - the special conditions of the manufacturing process, temperature monitoring, developing of systems and procedures of quality ensuring during transportation, storage and maintenance of appropriate records. The main stages of ensuring of quality were studied on the example of original drugs Cortexin and Retinalamin in the chain from production to sale.

**Key words:** biological medical products, ensuring of quality, Cortexin, Retinalamin.

На сучасному фармацевтичному ринку біологічні препарати є одним із найперспективніших напрямків, біофармацевтичний ринок має значні переваги, що полягають у швидкому й ефективному освоєнні виробничих потужностей, розробці ефективніших і безпечніших лікарських засобів. Біологічні лікарські засоби (БЛЗ) мають принципові відмінності від лікарських препаратів на основі синтетичних субстанцій, що зумовлено використанням у процесі їх виробництва живих клітин. Кожен виробничий цикл зумовлює утворення унікального готового фармацевтичного продукту, а мінімальні відмінності в способах виробництва можуть істотно позначатись на властивостях БЛЗ. Тому, навіть якщо фізичні, хімічні та біологічні властивості продукту ретельно вивчено та описано, це не гарантує терапевтичної еквівалентності двох біологічних препаратів, виготовлених в різних умовах [10]. Нині актуальною є проблема збереження властивостей і якості біологічних лікарських засобів на всіх етапах його обігу. На вітчизняному фармацевтичному ринку активно вирішуються ці проблеми, зокрема розробляються і впроваджуються системи контролю якості згідно з міжнародними стандартами з метою збереження максимальної ефективності біологічних лікарських засобів і захисту споживачів від неякісних препаратів.

#### МЕТА РОБОТИ

На прикладі препаратів Кортексин і Ретиналамін дослі-

дити специфіку біологічних лікарських засобів, вивчити особливості забезпечення якості біологічних лікарських засобів у ланцюзі від виробництва до реалізації.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження обрано оригінальні біологічні лікарські засоби Кортексин і Ретиналамін. Кортексин – ліофілізат для приготування розчину для внутрішньом'язового введення (10 мг). Це збалансований комплекс водорозчинних низькомолекулярних поліпептидних фракцій (активних нейропептидів, виділених з кори головного мозку телят) з молекулярною масою близько 10 кДа, що дозволяє препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр безпосередньо в нервові клітини і гарантує неможливість потрапляння в організм пріонові інфекції. Препарат широко використовують у клінічній практиці у складі комплексної терапії при лікуванні черепно-мозкових травм, порушень мозкового кровообігу, вірусних і бактеріальних нейроінфекцій, астеничних станів, енцефалопатії різного генезу, епілепсії, порушень пам'яті та мислення, різних форм дитячого церебрального паралічу, затримки психомоторного і мовного розвитку у дітей [1]. Ретиналамін – ліофілізат для приготування розчину для внутрішньом'язового та парабублярного введення (5 мг). Це комплекс поліпептидів з молекулярною масою, що не перевищує 10 кДа, виділених з сітківки ока



великої рогатої худоби, що не досягли 12-місячного віку, або свиней. Препарат нормалізує проникність судин, стимулює репаративні процеси при захворюваннях і травмах сітківки ока. За даними клінічних досліджень, при застосуванні Ретиналаміну спостерігають підвищення гостроти зору різного ступеня, загальне покращення офтальмоскопічної картини [11].

Вивчено особливості та відмінності у виробництві БЛЗ і препаратів синтетичної природи, досліджено специфіку забезпечення якості БЛЗ. Дослідження виконано з використанням порівняльного, системно-оглядового і аналітичного методів.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для максимального досягнення безпеки, ефективності та якості БЛЗ збереження властивостей набуває особливого значення не тільки у виробничому процесі, але й на подальших етапах, враховуючи всі параметри. Необхідність суворого дотримання технології виробництва і значні витрати фармацевтичних компаній у наукомістку розробку молекули призводять до високої вартості біопрепаратів [2].

Принциповою відмінністю лікарських засобів біологічного походження від продуктів хімічного синтезу є особливості процесів виробництва. Якщо з продуктами хімічного синтезу поетапне виконання виробничих операцій призводить до передбачуваних результатів, то при виготовленні біологічних лікарських засобів у якості «міні-лабораторій синтезу» використовують живі клітини. Наступною принциповою відмінністю є порівняно проста структура діючої речовини, отриманої шляхом хімічного синтезу, та низька молекулярна маса (близько 300 Да), а біологічні лікарські засоби являють собою високомолекулярні сполуки – білкові молекули (4500–27000 Да) з певною третинною структурою. Виробництво біологічних лікарських засобів набагато складніше від способів отримання синтетичних продуктів. Це зумовлене тим, що під час численних етапів екстракції, очищення і концентрування можуть відбуватись денатурація і ренатурація протеїну, змінюватись біологічні властивості білка. Тобто, властивості БЛЗ значною мірою залежать від виробничого процесу [10].

Проблема збереження властивостей біологічних препаратів набуває особливого значення при внесенні змін у виробничий процес, оскільки при різних методах виробництва два препарати вважаються еквівалентними тільки при порівнянні їх безпеки, ефективності і якості. Існує ряд прикладів, які засвідчують, що незначні зміни можуть призвести до значних наслідків. ЕМЕА розробили керівництва (Guideline on comparability of Medicinal Products Containing the Biotechnology-derived proteins as Active Substance: Nonclinical and Clinical Issues. ЕМЕА, 2000), в яких описано, як ті чи інші зміни виробничого процесу впливають на характеристики продукту і в яких випадках може знадобитись клінічна оцінка змін.

Виробник аналогічного біологічного лікарського засобу (біосиміляру) не в змозі точно продублювати процес виробництва оригінального продукту, оскільки не має доступу до інформації виробника оригінального препарату щодо процесу виробництва, включаючи стандартні операційні процедури та вимоги до вихідних матеріалів на різних

стадіях процесу. Отже, для отримання дозволу на маркетинг аналогічний біологічний препарат слід розглядати як абсолютно новий продукт, який необхідно супроводжувати документальним підтвердженням якості, безпеки та ефективності, що передбачається ліцензійними умовами та вимогами до контролю якості лікарських засобів.

Якість БЛЗ і порядок їх контролю залежить від технології виробництва, що, в свою чергу, зумовлює належність біологічних лікарських засобів до того чи іншого виду [5]. Виробництво біологічних препаратів пов'язано з біологічними процесами і матеріалами, такими як культивування клітин або екстракція матеріалу з живих організмів. Ці біологічні процеси характеризуються варіабельністю, що призводить до непостійності спектра і природи супутніх продуктів. Більш того, матеріали, що використовують у процесах культивування, самі є субстратами для росту мікроорганізмів. Контроль біологічних препаратів включає біологічні аналітичні методи, що характеризуються вищим ступенем варіабельності, ніж фізико-хімічні аналітичні методи, тому при виробництві біологічних препаратів для забезпечення стабільності і якості особливе значення мають методи внутрішньовиробничого контролю [6].

Важливе значення мають вимоги до документації – в специфікації на вихідні матеріали для виробництва біологічних медичних препаратів слід включати додаткову інформацію про джерело, походження, методи виробництва, методи контролю якості, зокрема, мікробіологічного контролю. Як правило, специфікації потрібні також для проміжних, у тому числі не розфасованих біологічних препаратів. Контрольні операції, що мають вирішальне значення для якості продукції (наприклад, відсутність вірусів), але які не можуть бути виконані на готовій продукції, слід здійснювати на відповідних проміжних стадіях виробництва. Зразки проміжних продуктів необхідно зберігати за відповідних умов, і їх кількість має бути достатньою для повторення або підтвердження випробувань з контролю якості серії продукції. Деякі технологічні процеси, наприклад, ферментація, потребують безперервного контролю параметрів. Ці дані мають становити одну з частин протоколу на серію продукції [7].

Біологічні препарати вимагають спеціальних умов зберігання і транспортування. З метою збереження фізико-хімічних і терапевтичних властивостей БЛЗ необхідне суворе дотримання належних умов пакування, перевезення і проміжного зберігання готового БЛЗ, вирішення проблем, пов'язаних з відхиленнями температури під час транспортування і зберігання. На БЛЗ розповсюджуються вимоги та директиви ЄС, настанови МОЗ України щодо особливостей умов зберігання. БЛЗ зберігаються при відповідному температурному режимі, зазначеному на упаковці [8]. Оригінальна упаковка забезпечує якість БЛЗ під час завантаження, транспортування та розвантаження. БЛЗ транспортують спеціально обладнаним транспортом, оснащеним рефрижераторними установками або термоконтейнерами. Транспортний засіб має бути обладнаний вантажними контейнерами, піддонами, підтоварниками, що дозволяють проводити вологе прибирання з використанням дезінфекційних засобів (після кожного повного розвантаження товару), і мати санітарний паспорт. Вплив високих



температур і заморожування білкових препаратів впливають на структуру та властивості біологічних лікарських засобів. Порушення температурного режиму зберігання та умов транспортування біологічних препаратів (підвищення температури, вплив прямого сонячного світла або радіації) може призвести до структурних змін або руйнування молекули білка. Охолодження нижче  $+2^{\circ}\text{C}$  або заморожування, коливання температури близько  $0,5^{\circ}\text{C}$ , як і перегрів, може викликати незворотні зміни структури білка, а також порушення стерильності при виникненні мікротріщин у стінках флакона. У якості гарантії безперервності забезпечення температурного режиму необхідно контролювати умови перевезення і зберігання термолабільних лікарських засобів на всіх етапах тимчасового зберігання продукції. Всі маршрути транспортування продукції мають бути безпечними в плані ризиків недотримання температурного режиму: перевізники та склади тимчасового зберігання повинні бути інформовані про характер вантажів і належних умов їх зберігання. Здійснення моніторингу при транспортуванні БЛЗ рекомендовано міжнародними правилами Належної практики дистрибуції (GDP) [9]. Моніторинг температури проводять з метою документального свідчення належних умов перевезення лікарських засобів, особливо якщо транспортування важко піддається кваліфікації: при істотних змінах погодних умов у регіонах, при можливих затримках доставки одержувачу, у разі екстремальних зовнішніх умов, не передбачених кваліфікаційними даними на термоконтейнер. У разі порушення умов зберігання і транспортування виникає ризик втрати фізико-хімічних і терапевтичних властивостей біологічних лікарських засобів, тому продукцію переміщують до карантинної зони та тимчасово забороняють реалізацію, про що надсилають повідомлення виробнику. Експерт заводу-виробника аналізує дані про порушення температурного режиму, за результатами експертної оцінки товару надається рекомендація про можливість або неможливість подальшої реалізації [3].

У системі менеджменту якості невід'ємною частиною на етапі дистрибуції БЛЗ є вимоги до документації усіх процесів. Важливими складовими належної документації є інструкції та стандартні операційні процедури для співробітників щодо прийому, зберігання, упакування і відпуску продукції, навчальні програми та журнал реєстрації інструктажу персоналу, журнал контролю температурного режиму, кваліфікаційні документи на складські приміщення і холодильне обладнання, нормативно-технічна документація, контракти і угоди щодо забезпечення якості з логістичними операторами, постачальниками і дистриб'юторами, укладення аудиторських перевірок та інспекцій наглядових органів. Сьогодні важливим завданням є зміна ставлення

операторів ринку до транспортування та зберігання біологічних лікарських засобів через впровадження системи менеджменту якості шляхом імплементації вимог належної дистрибуторської практики (GDP) згідно з Ліцензійними умовами [4].

Досліджували особливості біологічних лікарських засобів, зокрема оригінальних препаратів Кортексин і Ретиналамін, що є комплексами низькомолекулярних поліпептидів, які отримують з органів і тканин тварин шляхом екстракції розчином оцтової кислоти певної концентрації з додаванням хлористого цинку і наступною обробкою надосадової рідини органічним розчинником [1]. Зазначений спосіб отримання препаратів характеризується значною варіабельністю фізико-хімічних властивостей виділених пептидів, а також наявністю баластних компонентів. Наступні етапи очистки препарату специфічні й трудомісткі. Особливістю зазначеного способу отримання комплексних пептидних препаратів слід вважати також енергомісткість виробництва. Виробництво обраних об'єктів (БЛЗ Кортексин і Ретиналамін) здійснюється з субстанції або напівпродукту на виробничих дільницях, збудованих відповідно до спеціального проекту для виробництва препаратів з сировини тваринного походження, оснащених достатньою кількістю морозильних камер для зберігання сировини за температури не вище  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Виробничий процес з субстанції складається з наступних стадій: отримання субстанції (екстракція водою для ін'єкцій); приготування розчину для розливу (водний витяг відділяють від осаду центрифугуванням); стерилізуюча фільтрація та асептичний розлив у флакони (ультрафільтрація на ультрафільтраційній установці, флакони частково закупорюються на 1/3 висоти пробки стерильними гумовими пробками); сублімаційна сушка (флакони з розчином у касетах поміщають до сублімаційної установки для заморожування за температури не вище  $-45^{\circ}\text{C}$ ); стадія закупорювання (флакони з ліофілізованим продуктом закупорюють на пресі); закачування (флакони обкатують алюмінієвими ковпачками); суцільний контроль і маркування; пакування готової продукції. Від серії препарату відбирають зразки для проміжного контролю, що передаються на склад карантинного зберігання.

Виробничий процес з напівпродукту передбачає наступні стадії: приготування розчину для розливу; стерилізуюча фільтрація; мийка та стерилізація флаконів; асептичний розлив; сублімаційна сушка та закупорювання, закачування; суцільний контроль і контроль продукції in bulk. Після отримання сертифікату якості та декларації про відповідність продукція передається на склад готової продукції.

Оптимізовану схему організації забезпечення якості наведено на *рис. 1*.

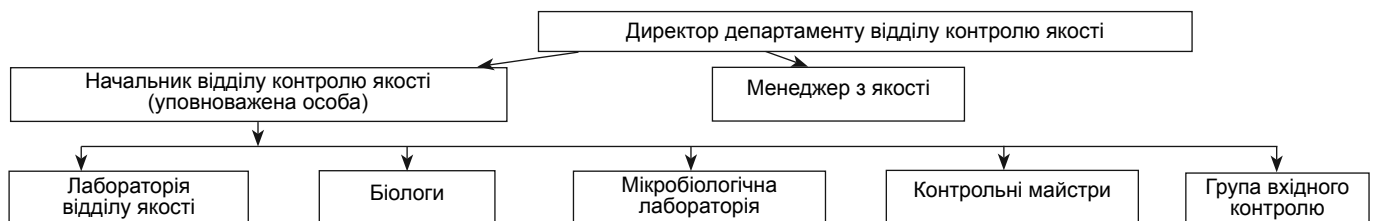


Рис. 1. Організаційна схема забезпечення якості БЛЗ на етапі виробництва.



Досліджували діяльність та обсяги роботи відділу контролю якості виробника БЛЗ Кортексину і Ретиналаміну. Діяльність відділу контролю якості охоплює такі напрямки, як вхідний контроль сировини та пакувальних матеріалів, міжопераційний контроль виробництва та випробування проміжних продуктів, неупакованої та готової продукції. Начальник відділу контролю якості надає дозвіл на використання сировини та пакувальних матеріалів у виробництві, переглядає та аналізує досьє на серію готового продукту, отримує від спеціалістів відділу, які виконують випробування готового продукту, підписані протоколи аналізів на серію та, у випадку, якщо серія відповідає вимогам нормативної документації (НД) зі всіма показниками, виписує та підписує аналітичний паспорт. На основі аналізу досьє на серію та позитивних результатів начальник відділу контролю якості (уповноважена особа) виписує дозвіл на реалізацію готової продукції. Процедура видачі дозволу на реалізацію готової продукції здійснюється згідно із стандартними операційними процедурами.

Забезпечення якості на наступних етапах обігу лікарських засобів на фармацевтичному ринку відбувається згідно з зазначеними вимогами, що висувуються до якості БЛЗ. Обрані в якості об'єктів БЛЗ відрізняються від інших препаратів цієї групи особливостями температурного режиму (зберігання від +2°C до +20°C) і не потребують особливих вимог транспортування, що доведено лабораторними дослідженнями на стабільність.

#### ВИСНОВКИ

Вперше виконано системно-порівняльні дослідження відмінностей препаратів біологічної природи (на прикладі Кортексину і Ретиналаміну) від препаратів на основі синте-

тичних субстанцій. Досліджено специфічні стадії технологічного процесу та критичні параметри забезпечення якості БЛЗ у ланцюзі від виробництва до реалізації. Результати досліджень можуть бути покладені в основу розробки системи управління якістю препаратів біологічної природи.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. <http://geropharm.ru>
2. <http://www.rg.ru/2011/07/04/bio.html>
3. Commission Directive 2001/63/EC of 25 June 2001 amending Directive 2001/83/EC on the Community codereferencing to medicinal products for human use // Official Journal of the European Union – L1 59. – 27.6.2003. – 46 p.
4. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles // World Health Organization WHO Technical Report Series – 2003. – №908. – P. 36–89.
5. Schellekens H. Biosimilar therapeutic agents: Issues with bioequivalence and immunogenicity / Schellekens H. // Eur. J. Clin. Invest. – 2004. – №34 (12). – P. 797–799.
6. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: Производство биологических лекарственных средств. П II. – 2009. – С. 92–97.
7. Мешковский А.П. Нормативное регулирование фармацевтического сектора / Мешковский А.П., Береговых В.В., Пятигорская Н.В. // Ремедиум. – 2004. – Октябрь. – С. 18–24.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції – Київ, МОЗ України. – 2009. – 12 с.
9. Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація Фармацевтичної продукції. – Київ, МОЗ України. – 2012. – 728 с.
10. Хасабов Н.Н. Биологические лекарственные средства и их биоаналоги: определение, вопросы качества, идентичности и безопасности / Хасабов Н.Н., Земскова Н.А. // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – №6. – С. 34–38.
11. Хасанова Н.Х. Результаты применения Ретиналамина при заболеваниях сетчатки / Хасанова Н.Х., Беляева А.В. // Клиническая офтальмология. – 2008. – Т. 9, №2. – С. 1–6.

#### Відомості про авторів:

Ветютнева Н.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика.  
Шукаєва О.П., здобувач каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика, провізор аптеки № 1 «Одесфарм».

Поступила в редакцію 19.03.2013 г.