

Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: гликановый профиль

Ольга Александровна Ваганова

начальник лаборатории биотехнологических препаратов,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

канд. фарм. наук, <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

При составлении нормативной документации на субстанции и лекарственные препараты моноклональных антител и субстанции эритропоэтинов обязательным требованием является включение показателя «Гликановый профиль». Экспертом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России представлены рекомендации по пошаговому изложению методики, что позволит заявителям унифицировать проекты нормативной документации на отечественные и зарубежные лекарственные средства, позволит минимизировать или исключить дополнительные запросы экспертов, будет способствовать своевременному выводу препаратов в гражданский оборот.

Ключевые слова: нормативная документация; гликановый профиль; моноклональные антитела; эритропоэтины; рекомбинантные лекарственные средства

Для цитирования: Ваганова ОА. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: гликановый профиль. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):273–275. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-273-275>

Recommendations for the Contents of the “Glycan Profile” Part of a Product Specification File

Olga A. Vaganova

Head of the Laboratory of Biotechnological Products,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Cand. Sci. (Pharm.), <https://orcid.org/0000-0003-2904-7382>

“Glycan profile” is a necessary part of manufacturers’ product specification files for monoclonal antibody active ingredients or final products and erythropoietin active ingredients. The expert of the Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation provides recommendations for a step-by-step presentation of the test procedure, which will allow applicants to align product specification files for Russian- and foreign-produced medicinal products, help experts to minimise or eliminate the need to request additional information from applicants, and will contribute to timely batch release of medicinal products.

Key words: product specification files; glycan profile; monoclonal antibodies; erythropoietins; recombinant DNA products

For citation: Vaganova OA. Recommendations for the contents of the “Glycan profile” part of a product specification file. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):273–275. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-273-275>

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. включение показателя «Гликановый профиль» в нормативную документацию на субстанции и лекарственные препараты моноклональных антител (ОФС.1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения»¹) и субстанции эритропоэтинов (ОФС.1.7.1.0016.18 «Эритропоэтины») является обязательным требованием.

В случае если лекарственное средство является пептидогликаном, получаемым методом

рекомбинантных ДНК, для которого профиль и состав гликанов оказывает влияние на активность/иммуногенность лекарственного препарата, то, согласно требованиям ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК», в нормативной документации на субстанцию / лекарственный препарат должен быть предусмотрен контроль гликанового профиля в качестве метода, позволяющего оценивать специфические свойства лекарственного средства с учетом технологии его производства.

¹ При вступлении в силу соответствующих статей Фармакопеи ЕАЭС все ссылки на нормативные документы (ФС и ОФС) следует актуализировать в соответствии с действующими нормативными актами.

Назначение метода:

– определение общего профиля гликозилирования;

– качественная и количественная оценка содержания гликанов или их групп в препарате.

Требования к разработке и валидации методик, а также к информации, подлежащей включению в нормативную документацию, приведены в соответствующих общих статьях на методы испытаний: ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» или ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез».

Методики и условия проведения испытаний должны быть описаны в нормативной документации на лекарственное средство максимально подробно и однозначно, с учетом всех особенностей, выявленных в ходе процесса валидации методики.

Стадии денатурирования белка, выделения, очистки гликозилированных протеинов, смены буфера, концентрирования, присоединения флуоресцентной метки и др. должны быть пошагово изложены с описанием возможной вариабельности процессов и способов ее минимизации. Рекомендуется приведение рисунков, схем использования картриджей и реактивов (в том числе приведенных в инструкциях к используемым наборам реактивов), схемы пошагового протокола пробоподготовки.

Стадия денатурации протеинов. При описании процедуры должна быть приведена методика приготовления денатурирующей смеси/смесей, название производителя и каталожный номер используемых реактивов. При описании общего хода денатурации указывают:

– используемые объемы и концентрации реактивов, порядок добавления реактивов;

– используемую лабораторную посуду с указанием объемов и материала, наличия плотной крышки (если применимо);

– температуру проведения денатурации и допустимые отклонения, рекомендуемый для использования тип термостата;

– режим перемешивания (встряхивания) реакционной смеси (если применимо), модель оборудования для перемешивания (рекомендуемую для использования);

– особенности процедуры смены буферов (если применимо);

– продолжительность денатурации и допустимые отклонения;

– сроки годности приготовленных растворов.

Стадия гидролиза. При описании процедуры указывают название производителя и каталожный номер используемого фермента или готового набора для гидролиза, описывают методики приготовления используемых растворов и буферов с указанием объемов и концентрации реактивов. В случае использования готовых растворов

указывают название производителя и каталожные номера для каждого раствора. Процедуру гидролиза описывают пошагово, указывая объемы и концентрации прибавляемых реактивов/растворов, конечные объемы приготовляемых растворов, указывают продолжительность проведения и температуру гидролиза. Приводят перечень рекомендованных к использованию вспомогательного оборудования, лабораторной посуды и расходных материалов с указанием наименования производителя, каталожных номеров, модели и режима работы оборудования.

Стадия выделения гликанов твердофазной экстракцией. При описании процедуры указывают марку и каталожный номер картриджа для твердофазной экстракции, возможность (или невозможность) его замены на аналогичный. Приводят пошаговое описание методики с указанием объемов используемых растворов, собираемых и отбрасываемых фракций.

При использовании центрифуги указывают:

– модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

– продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

– температуру проведения центрифугирования (если применимо).

При использовании манифолда указывают его тип (положительного или отрицательного давления). Подробно описывают, на каких этапах сорбент картриджа должен оставаться под слоем жидкости, а на каких — жидкость извлекаться полностью.

Стадия выделения гликанов на центрифужных фильтрах. При описании процедуры указывают:

– марку и каталожный номер центрифужного фильтра, возможность (или невозможность) его замены на аналогичный, с указанием формфактора и остаточного объема;

– модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

– продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

– температуру проведения центрифугирования (если применимо).

Стадия гидролиза и выделения гликанов на картридже с одновременной сменой буфера. При описании процедуры указывают:

– каталожный номер используемых картриджей и возможность (или невозможность) их замены на аналогичные;

– используемые объемы и концентрации реактивов, порядок добавления реактивов, точные объемы приготавливаемых растворов;

– модель используемой центрифуги и ротора, число оборотов ротора / величину ускорения (RFC);

– продолжительность центрифугирования и допустимые отклонения;

- температуру проведения центрифугирования (если применимо);
- сроки годности растворов.

Стадия присоединения флуоресцентной метки. Приводят подробное описание процедуры по каждому этапу присоединения метки. Указывают на необходимость предварительной сушки образца (если применимо) и условия ее проведения. Указывают температуру и продолжительность реакции присоединения метки, дополнительные условия проведения реакции. Описывают процедуру удаления избытка флуоресцентной метки с указанием всех параметров, производителя и каталожного номера используемых картриджей, состава растворителей, объемов прибавляемых реактивов и растворов.

Идентификация целевых пиков. Процедуру проводят с использованием одного из указанных ниже вариантов стандартных образцов:

- ладдера гомополимеров глюкозы в комбинации со стандартным образцом действующего белка;
- раствора смеси стандартных образцов всех ожидаемых и учитываемых гликанов;
- раствора смеси стандартных образцов всех ожидаемых и учитываемых гликанов и стандартного раствора действующего белка.

В нормативном документе на лекарственное средство следует представить рисунки типичных хроматограмм стандартных и испытуемых образцов в общем и увеличенном масштабах с примерами разметки пиков. Необходимо указать временной интервал, в котором оцениваются пики или группы пиков; в случае если оценке подлежит не вся хроматограмма, реперные пики, а также интервалы их относительных времен удерживания.

Следует описать и привести хроматограммы, иллюстрирующие возможную вариативность получаемых хроматографических профилей, перечислить пики, не подлежащие учету при расчетах содержания целевых гликанов (групп гликанов).

Требования к оценке пригодности методики. Нормативная документация на лекарственное средство должна включать требования к оценке качества проведения этапов пробоподготовки и пригодности используемой хроматографической

системы, регламентированные ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография».

Для оценки пригодности хроматографической системы используют производные 2-аминобензамида:

- ладдер гомополимеров глюкозы;
- раствор смеси стандартных образцов определяемых гликанов;
- раствор стандартного образца основного действующего вещества препарата, аттестованного по содержанию всех определяемых гликанов.

В данном разделе нормативной документации должны быть перечислены критерии пригодности хроматографической системы:

- визуальное соответствие хроматографических профилей фактически полученного раствора стандартного образца и типичного профиля раствора стандартного образца, указанного в нормативной документации;
- количественная оценка параметров соответствия полученного хроматографического профиля раствора стандартного образца данным о реперных (референсных) пиках гликанов, приведенным в нормативной документации (относительное время удерживания, относительная интенсивность, относительное содержание);
- разрешение, воспроизводимость времен удерживания и площадей (высот) референсных пиков, чувствительность методики.

Оценка результатов испытаний. Нормативная документация на лекарственное средство должна включать критерии оценки результатов испытания:

- визуальное сравнение хроматографических профилей фактически полученного раствора стандартного образца и раствора испытуемого образца с оценкой их соответствия друг другу;
- качественную и количественную оценку содержания нормируемых гликанов (групп гликанов) и соответствия полученных результатов установленным в нормативной документации требованиям;
- оценку соотношения содержания нормируемых гликанов (групп гликанов) и соответствия полученных результатов установленным в нормативной документации требованиям.

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>