

Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: пептидное картирование

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 лекарственные средства белковой природы (субстанции и лекарственные препараты следующих групп: моноклональные антитела, филграстимы, эритропоэтины) обязательным требованием является включение показателя «Подлинность. Пептидное картирование». 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; пептидное картирование; моноклональные антитела; эритропоэтины; филграстимы; рекомбинантные лекарственные средства

Для цитирования: Ваганова ОА. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: пептидное картирование. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):276–277. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-276-277>

Recommendations for the Contents of the “Peptide Mapping” 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>

‘Identification. Peptide mapping’ is a necessary part of manufacturers’ product specification files for therapeutic proteins (active ingredients and final products of monoclonal antibodies, filgrastims, erythropoietins). 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; peptide mapping; monoclonal antibodies; erythropoietins; filgrastimes; recombinant DNA products

For citation: Vaganova OA. Recommendations for the contents of the “Peptide mapping” 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):276–277. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-276-277>

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. предусмотрено включение показателя «Подлинность. Пептидное картирование» в нормативную документацию на лекарственные средства (ЛС) белковой природы как для субстанций, так и для лекарственных препаратов следующих групп:

– моноклональные антитела (ОФС.1.7.1.0014.18 «Моноклональные антитела для медицинского применения»¹);

– филграстимы (ОФС.1.7.1.0015.18 «Филграстимы»);

– эритропоэтины (ОФС.1.7.1.0016.18 «Эритропоэтины»).

В соответствии с требованиями ОФС.1.7.1.0007.15 «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК» метод пептидного картирования указан как один из рекомендуемых методов подтверждения подлинности, в частности для таких групп ЛС, как цитокины, факторы роста

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.

(эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста, фактор роста кератиноцитов (KGF) и др.), гибридные и пегилированные (PEG) белки и др.

Назначение метода:

– подтверждение первичной аминокислотной последовательности;

– контроль и выявление изменений первичной аминокислотной последовательности, возникающих в результате точечных мутаций, ошибок транскрипции кДНК, окисления, дезамидирования и др.;

– подтверждение наличия CDR-участков, ответственных за комплементарность антитела (для моноклональных антител).

Требования к разработке и валидации методик, информации, подлежащей включению в нормативную документацию, приведены в ОФС.1.7.2.0035.18 «Пептидное картирование».

В нормативной документации на лекарственное средство методики и условия проведения испытаний должны быть приведены максимально подробно и однозначно, с учетом всех особенностей, выявленных в ходе валидации методики. В тексте раздела «Пептидное картирование» перечисляют реперные пики, а также интервалы их относительных времен удерживания с обязательным представлением эталонного хроматографического профиля (пептидной карты) — рисунков типичных хроматограмм стандартного и испытуемого образцов с обозначением реперных пиков (групп пиков) характерных пептидных фрагментов.

Необходимо указать временной интервал, в котором оцениваются пики или группы пиков в случае, если оценке подлежит не вся хроматограмма. Описать и привести хроматограммы, иллюстрирующие возможную вариативность профилей реперных участков хроматограмм гидролизованных стандартного и испытуемого образцов: изменение времен удерживания, изменение интенсивности пика, дублирование или совместное элюирование пиков, появление дополнительных пиков, изменение порядка выхода пиков и др.

Требования к оценке пригодности хроматографической системы. Оценка пригодности хроматографической системы и качества выполнения этапов пробоподготовки и ферментативного гидролиза должна включать требования, регламентированные ОФС.1.7.2.0035.18 «Пептидное картирование» и ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография». Нормативная документация на лекарственное

средство должна содержать следующие критерии пригодности хроматографической системы:

– визуальное соответствие хроматографических профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и типичного профиля раствора гидролизованного стандартного образца, указанного в нормативной документации;

– количественная оценка соответствия фактически полученного хроматографического профиля раствора гидролизованного стандартного образца типичному профилю, приведенному в нормативной документации, по ряду параметров (относительные времена удерживания, относительные интенсивности пиков) для ряда реперных (референсных) пиков характеристичных пептидных фрагментов; для выбранных параметров для каждого реперного пика устанавливаются диапазоны приемлемых значений;

– разрешение, воспроизводимость времен удерживания и площадей (высот) референсных пиков, чувствительность метода (при необходимости).

Оценка результатов испытаний и подтверждение подлинности. Оценка подлинности лекарственного средства должна включать сравнение полученных пептидных карт испытуемого и стандартного образцов. Нормативная документация должна содержать следующие критерии оценки результатов испытания:

– визуальное сравнение хроматографических профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и раствора гидролизованного испытуемого образца;

– количественную оценку параметров соответствия профилей фактически полученного раствора гидролизованного стандартного образца и раствора гидролизованного испытуемого образца данным о реперных пиках характеристичных пептидных фрагментов (относительное время удерживания, относительная интенсивность);

– контроль и количественные критерии допустимости изменений хроматографического профиля раствора гидролизованного испытуемого образца для пиков остальных пептидных фрагментов (появление «новых пиков») по сравнению с фактически полученным хроматографическим профилем раствора гидролизованного стандартного образца;

– сравнительный анализ пептидной карты смеси гидролизатов стандартного и испытуемого образцов (1:1).

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