

УДК 661.012/.014, УДК 663.1

**РЕКОМБИНАНТНЫЕ ИНСУЛИНЫ ЧЕЛОВЕКА. СРАВНИТЕЛЬНОЕ
ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ И СТАБИЛЬНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ИХ ОСНОВЕ**

Старовойтова Т.Е., Рудой А.Л., Ермоленко Т.М., Трухачева Т.В.

РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

Начиная с открытия инсулина в 1922 г, в течение нескольких десятилетий инсулинотерапия во всем мире осуществлялась за счет препаратов инсулина животного происхождения.

В 80-х годах 20-го века многочисленными исследованиями было доказано, что в ряде случаев в организме человека могут накапливаться антитела к животным инсулинам, тем самым, сводя на нет их действие.

С середины 80-х годов фирмы «Авентис» (Германия), «Эли Лили» (США) и «Ново Нордиск» (Дания) – три ведущих мировых производителя инсулина - начали выпускать генно-инженерный инсулин человека (ГИИЧ) методом микробиологического синтеза с использованием непатогенных штаммов культур микроорганизмов с применением рекомбинантных ДНК-технологий.

При биосинтетическом производстве человеческого инсулина необходимый геномный материал переносят в микроорганизмы, которые начинают синтезировать предшественники инсулина, из которых в дальнейшем выделяют инсулин, по аминокислотной последовательности соответствующий человеческому.

Основной проблемой биосинтетического метода получения инсулина человека является очистка конечного продукта от малейших примесей микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Современные методы контроля качества (хроматографические, иммуноферментные) с высокой степенью точности и достоверности позволяют определять допустимые остаточные количества примесей в рекомбинантных инсулинах человека.

В период 2005-2011 гг. на РУП «Белмедпрепараты» проводилась разработка лекарственных форм на основе субстанций рекомбинантного инсулина человека 3-х производителей: Ново Нордиск, Дания; Биотон, Польша и Тонгхуа Донгбао Фармасьютикал Лтд., Китай.

Качество субстанции регламентируется требованиями, идентичными для большинства Фармакопей: Европейской, Британской, Фармакопеи США и ГФ РБ. В таблице 1 приведены допустимые пределы по содержанию примесей, установленные в указанных фармакопеях.

Компания Ново Нордиск, для субстанции собственного производства, регламентирует более узкие пределы по показателям А-21 дезамидоинсулин – до 1%, прочие родственные белки – до 1%; высокомолекулярные белки – до 0,4%, содержание цинка – от 0,3 до 0,6%. Производителями субстанции инсулина человека, компаниями Биотон и Донгбао, нормы по данным показателям установлены на уровне требований фармакопей.

Контроль всех субстанций на РУП «Белмедпрепараты» показал, что уровень их качества превышает требования, установленные ведущими фармакопеями.

В 2005 г РУП «Белмедпрепараты» были зарегистрированы лекарственные средства Моноинсулин ЧР (короткого действия) и Протамин-инсулин ЧС (пролонгированного действия) на основе субстанции генно-инженерного инсулина производства Ново Нордиск, Дания. За период с 2006 г. по 2011 г. произведено около 3-х миллионов флаконов, что позволяет обеспечивать более 80% потребности нашей страны в препаратах инсулина.

В 2008 г. специалисты предприятия начали работу с человеческим инсулином другого известного в мире производителя – компании «Биотон», Польша. К настоящему времени завершена разработка препаратов Белрапид и Белизофан, успешно проведены открытые контролируемые мультицентровые клинические испытания их эффективности и безопасности.

В результате клинических испытаний установлено, что препараты производства РУП «Белмедпрепараты», обладают хорошей эффективностью, высокой безопасностью и переносимостью, а также низкой иммуногенностью, сравнимой с иммуногенностью других препаратов инсулина.

При разработке лекарственных средств инсулина на основе субстанций всех 3-х производителей, было проведено изучение их стабильности в течение 2,5 лет в защищенном от света месте при температуре 2-8⁰С. В результате, по наиболее критичным параметрам, характеризующим допустимое содержание примесей родственных белков, установлены значительно более жесткие нор-

мы, чем требуется ведущими фармакопееми – содержание А21дезаминоинсулина допускается до 1,5% вместо 5%, а сумма родственных белков – до 3% вместо 6%. Все остальные показатели качества соответствуют общепринятым требованиям для препаратов инсулина ведущих фармакопей и фирм-производителей.

Таблица 1 – Требования к показателям качества субстанции инсулина человеческого

Показатели качества субстанций инсулина	Требования фармакопей	Ново Нордиск	Биотон	Донгбао
Описание	Белый или почти белый порошок	Белый или почти белый порошок	Белый или почти белый порошок	Белый или почти белый порошок
Идентификация ЖХ - пептидное картирование	Соотв СО соотв СО	Соотв соотв	Соотв соотв	Соотв соотв
Цинк (Метод ААС) (сухое в-во)	≤1%	0,3-0,6	≤ 1%	≤ 1%
Потеря в массе при высушивании	≤10%	≤10%	≤10%	≤10%
Сульфатная зола	≤2,5%	≤2,0	≤2,0	≤2,0
Родственные белки: - А-21 дезаминоинс. - прочие (без А-21)	≤2,0% ≤2,0%	≤1,0 ≤1,0	≤2,0 ≤2,0	≤2,0 ≤2,0
Бактериальные эндотоксины	≤10 ЕЭ/ 1 мг	≤10 ЕЭ/ 1мг	≤10 ЕЭ/ 1мг	≤10 ЕЭ/ 1мг
Высокомолекулярные белки (ЖХ)	≤1,0 %	≤0,4	≤1,0	≤1,0
Активность, % на сухое в-во)	95–105	95–105	95–105	95–105
Микробиологическая чистота	≤10 ³ КОЕ/г	≤10 ² КОЕ/г	≤10 ³ КОЕ/г	≤10 ³ КОЕ/г
Белки клетки-хозяина	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm
Односпочечный предшественник	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm
ДНК штамма производителя	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm	≤10 ppm

Это является гарантией качества препаратов инсулина, производства РУП «Белмедпрепараты», и подтверждает самое высокое качество всех субстанций рекомбинантного инсулина человека, которые используются предприятием для выпуска лекарственных форм.

RECOMBINANT HUMAN INSULIN. SUBSTANCE QUALITY AND PREPARATIONS ON IT BASE STABILITY STUDY

Starovoitova T., Rudoi A., Ermolenko T., Trukhacheva T.

Quality of Recombinant human insulin substances produced by different companies is the same. Stability study results show high quality of preparations on base of Recombinant human insu-

lin developed by RUE «Belmedpreparaty» and complying with requirements of Eur Ph, BP and Normative Documents of the manufacturer.