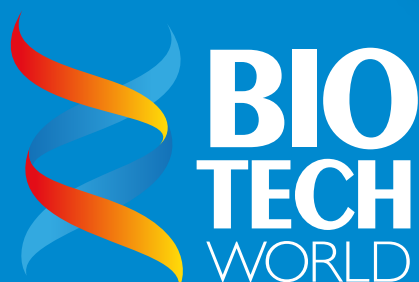


МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА
CONGRESS PROCEEDINGS



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
**БИОТЕХНОЛОГИЯ:
СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ**

INTERNATIONAL CONGRESS
**BIOTECHNOLOGY:
STATE OF THE ART
AND PERSPECTIVES**

25 - 27 ФЕВРАЛЯ 2019
МОСКВА, ГОСТИНЫЙ ДВОР,
ИЛЬИНКА, 4

25 - 27 FEBRUARY 2019
ILYNKA 4, GOSTINY DVOR,
MOSCOW



WWW.BIOMOS.RU

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

**БИОТЕХНОЛОГИЯ:
СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ**

ВЫПУСК 17

25 - 27 ФЕВРАЛЯ 2019
МОСКВА, ГОСТИНЫЙ ДВОР,
ИЛЬИНКА, 4

INTERNATIONAL CONGRESS

**BIOTECHNOLOGY:
STATE OF THE ART
AND PERSPECTIVES**

ISSUE 17

25 - 27 FEBRUARY, 2019
ILYNKA 4, GOSTINY DVOR,
MOSCOW

УДК 57.088.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВЕДЕННЫХ ПО ТЕХНОЛОГИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Вассарайс Р.А., Чащинова Д.В., Шамонов Н.А., Стратонова Н.В., Хамитов Р.А.

ООО «Международный биотехнологический центр «Генериум», Вольгинский, Россия
601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.14
e-mail: vassarays@ibcgenerium.ru

Исследования вирусной безопасности, проведенные для рекомбинантных лекарственных препаратов «Глуразим», «Коагил–VII», производства АО «Генериум» продемонстрировали высокую степень вирусологической безопасности данных продуктов. Для указанных препаратов проведены испытания эффективности снижения вирусной нагрузки согласно рекомендациям, представленным в ICH Q5A [1] и требованиям ЕврАзЭС [2].

Ключевые слова: вирусы, валидация, инактивация

Вирусная контаминация является распространенной проблемой для всех препаратов, производимых по технологии рекомбинантной ДНК. Подобная контаминация может привести к серьезным рискам для конечных потребителей.

Источником вирусов и вирусоподобных частиц могут являться сами клеточные линии и сырье, используемое в процессе производства [1]. Тестирование вирусной нагрузки в конечном продукте, сырье и клеточной линии является недостаточным и неэффективным. Наряду с данными исследованиями должна быть изучена и оптимизирована технология производства лекарственного препарата в части зрения инактивации и удаления вирусов. Данный процесс включает в себя валидацию технологического процесса на отдельных стадиях в демасштабированном формате с использованием модельных вирусов.

Для доказательства вирусной безопасности лекарственных препаратов «Глуразим» и «Коагил–VII» на первом этапе нами были исследованы клеточные линии и культуральная жидкость на момент окончания процесса культивирования. Было показано, что клеточные линии содержат вирусоподобные частицы: вариант С согласно ICH Q5A, что характерно для клеток ВНК и СНО, в которых производятся данные продукты. Модельные вирусы для дальнейших исследований были выбраны исходя из варианта С.

На следующем этапе были исследованы различные стадии технологического процесса: нанофильтрация; инактивация детергентами; стадии хроматографической очистки. Все выбранные этапы показали свою высокую эффективность – суммарное снижение вирусной нагрузки $>10^{12}$ для каждого из продуктов. Таким образом, было показано, что для каждого из исследуемых продуктов расчетное содержание вирусных частиц составило менее одной на 1 млн. доз.

Указанные работы проведены на площадках компании ViruSure (г. Вена, Австрия) и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература:

1. ICH Q5A: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell Lines of human or animal origin.
2. Проект правил проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

UDC 57.088.1

MODERN APPROACHES TO VIRAL SAFETY OF DRUGS MANUFACTURED BY RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY IN MAMMALIAN CELLS

R.Vassarays, D. Chashchinova, N. Shamonov, N. Stratonova, R. Khamitov

International Biotechnology Center Generium, Volginsky, Russia
601125, Vladimir region, Petushinsky district, Volginsky village, Vladimirskaia ul., 14
e-mail: vassarays@ibcgenerium.ru

Virus safety studies of the recombinant drugs "Glurasim", "Koagil-VII" produced by Generium JSC, demonstrated a high degree of virus safety of these products. Tests of the effectiveness of viral load reduction were carried out according to the recommendations presented in ICH Q5A [1] and the requirements of EEC [2].

Key words: virus, validation, inactivation

Viral contamination is a common problem for all drugs produced by recombinant DNA technology. Such contamination can lead to serious clinical risk.

The source of viruses and virus-like particles can be the cell lines themselves and the raw materials used in the production process [1]. Testing of viral load in a final product, raw materials and cell line is insufficient and ineffective. Inactivation and removal of viruses by the technology of the recombinant drugs production should also be studied and optimized. This includes validation of the downscaled process at individual stages using model viruses.

We studied the cell lines and end-process culture fluid for "Glurasim" and "Koagil-VII". We showed that the cell lines contain virus-like particles: case C according to ICH Q5A, which is typical for BHK and CHO cells. Based on these data, model viruses were selected for the next investigation.

Several stages of the technological process (nanofiltration; detergent inactivation; chromatographic purification steps) were studied. All selected stages showed their high efficiency with a total reduction factor more than 10^{12} . We showed that each of the products contained less than one viral particle per 1 million doses.

These works were carried out at ViruSure company (Vienna, Austria) and the Federal State Institute "National Research Center of Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

References:

1. ICH Q5A: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell Lines of human or animal origin.
2. Rules for conducting research of biological drugs in Eurasian Economic Union.

УДК 615.012

ВЫПУСК ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ – ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Сорокина Т.С., Серегин Ю.А., Скрыпин В.И.

ООО «Фармапарк», Москва, Россия.
117246, Москва, Научный проезд, д.8, стр.1
e-mail: sorokina@pharmapark.ru

Ключевые слова: выпуск серий для клинических исследований, уполномоченное лицо, фармразработка.

На сегодняшний день одним из актуальных вопросов выпуска готовой продукции для клинических исследований является оценка качества, эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства при условии отсутствия утвержденного регистрационного досье.

Ключевой фигурой в этом процессе является уполномоченное лицо, которое руководствуется существующей нормативной базой.

Осуществление процедуры выпуска каждой серий лекарственного препарата основывается на требованиях, заложенных в соответствующей документации: «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (Приложение 13, Приложение 16), «Правила надлежащей производственной практики (GMP) (Приложение 13, Приложение 16), «Федеральный закон об обращении лекарственных средств №61-ФЗ от 31.03.2010».

Наряду с этим производство серий для клинических исследований обладает особой спецификой по сравнению с производством зарегистрированной продукции, например: спецификации на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованную и готовую продукцию подлежат периодической оценке и изменению согласно объему соответствующих знаний о продукте; могут быть использованы меньше масштабы; допускается отсутствие полной валидации технологических процессов; допускается отсутствие регламента (если технологические операции не повторяются) и т.д.

Таким образом, спецификации, технологические инструкции и досье на серию исследуемых лекарственных препаратов могут быть ограниченным по объему и изменяться в процессе их разработки, в связи с чем уполномоченное лицо сталкивается с проблемой эффективной и быстрой оценки всех изменений.