

## РАЗРАБОТКА ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА НА ОСНОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ЭНОКСАПАРИНА НАТРИЯ

*Янюк Н.П., Грецкая М.А., Литвинова Е.В., Марченко С.И.*

*РУП «Белмедпрепараты»*

*Минск, Беларусь*

*n.yanuk@belmedpreparaty.com, ltbav3@belmedpreparaty.com,  
nfc11@belmedpreparaty.com, s.marchenko@belmedpreparaty.com*

*В настоящей публикации представлены результаты исследований, проведенных в процессе разработки отечественного биоаналога антитромботического препарата на основе фармацевтической субстанции эноксапарина натрия с целью доказательства биоподобия оригинальному препарату Клексан. Полученные результаты подтвердили эквивалентность сравниваемых препаратов, что способствовало государственной регистрации лекарственного препарата Эноксапарин-Белмед.*

**Ключевые слова:** *низкомолекулярный гепарин; биоаналог; эноксапарин натрия*

## DEVELOPMENT OF THE FIRST DOMESTIC BIOANALOGUE BASED ON PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF ENOXAPARIN SODIUM

*Yanyuk N.P., Gretskaia M.A., Litvinova E.V., Marchenko S. I.*

*Belmedpreparaty*

*Minsk, Belarus*

*s.marchenko@belmedpreparaty.com*

*This publication presents the results of studies carried out in the process of developing a domestic biosimilar antithrombotic drug based on the pharmaceutical substance enoxaparin sodium in order to prove the biosimilarity to the original drug Clexane. The results obtained confirmed the equivalence of the compared drugs, which contributed to the state registration of the drug Enoxaparin-Belmed.*

**Key words:** *low molecular weight heparin; biosimilar; enoxaparin sodium*

Медицинская профилактика и лечение тромбозов и тромбоемболий являются на данный момент актуальной клинической проблемой, требующей незамедлительного решения с целью снижения смертности и инвалидности. Группу высокого риска развития тромбозов и тромбоемболий составляют пациенты ортопедического, хирургического, неврологического и терапевтического профиля, а также пациенты с коронавирусной инфекцией. С целью профилактики и лечения тромбоемболических осложнений используют антикоагулянтные лекарственные препараты (ЛП). Среди них наибольшее предпочтение в клинической практике отдают низкомолекулярным гепаринам (НМГ), эффективность и безопасность которых доказана многочисленными исследованиями. Препараты этой группы имеют удобный режим дозирования, обладают высокой биодоступностью и способны поддерживать эффективные плазменные концентрации.

С целью обеспечения здравоохранения Республики Беларусь современными, высокоэффективными отечественными антитромботическими

средствами РУП «Белмедпрепараты» разработан по полному технологическому циклу ЛП Эноксапарин-Белмед, раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл и 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл в преднаполненных шприцах (Эноксапарин-Белмед), который является первым отечественным биоаналогом оригинального препарата Клексан производства Sanofi-Aventis, Франция. Активным действующим веществом ЛП Эноксапарин-Белмед и Клексан является эноксапарин натрия.

Для разработки ЛП Эноксапарин-Белмед использовалась зарегистрированная в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь субстанция эноксапарина натрия, производитель которой по результатам инспекции Европейского директората по качеству ЛП и здравоохранению получил на данную субстанцию сертификат соответствия Европейской фармакопее (СЕР). Разработка нормативной документации РУП «Белмедпрепараты» по контролю качества фармацевтической субстанции осуществлялась на основе Драг мастер-файла, предоставленного компанией-производителем субстанции, требований монографий Европейской фармакопеи и Фармакопеи США, а также общих требований, изложенных в Государственной фармакопее Республики Беларусь II и ТКП 123-2008 (02040) «Фармакопейные статьи. Порядок разработки и утверждения».

В состав ЛП Эноксапарин-Белмед включены вспомогательные вещества фармакопейного качества, обеспечивающие получение продукта с оптимальными фармацевтико-технологическими свойствами.

Показатели качества отечественного ЛП Эноксапарин-Белмед и диапазоны их значений соответствуют монографии Фармакопеи США и оригинальному препарату Клексан. Подтверждено постоянство основных физико-химических и биологических характеристик отечественного биоаналога в процессе его хранения.

Для доказательства биоподобия разработанного биоаналога Эноксапарин-Белмед и оригинального препарата Клексан в соответствии с правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕЭС проведен ряд сравнительных исследований *in vitro*. Идентичность структур активной субстанции в ЛП Эноксапарин-Белмед и в ЛП Клексан доказана методами УФ-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , эксклюзионной хроматографии по молекулярно-массовому распределению, а также методами ионообменной и ионпарной обращенно-фазовой хроматографии после полного ферментативного расщепления гепариназами I, II, III.

Эквивалентность отечественного ЛП Эноксапарин-Белмед оригинальному ЛП Клексан подтверждена при проведении сравнительных биологических исследований: по ингибированию *in vitro* факторов анти-Ха и анти-IIa с использованием спектрофотометрического хромогенного метода, по показателю активности фактора анти-Ха клоттинговым методом, а также путем определения активированного частичного тромбопластинового времени. Дополнительно, в результате сравнительного анализа степени взаимодействия комплекс-специфичных антител с комплексом эноксапарин натрия/тромбоцитарный фактор 4 с использованием методов

высокоэффективной жидкостной хроматографии и иммуноферментного анализа установлено, что иммуногенность ЛП Эноксапарин-Белмед не превышает иммуногенность оригинального препарата Клексан, что свидетельствует в пользу сравнимой с оригинальным препаратом безопасности.

С целью доказательства эквивалентности ЛП Эноксапарин-Белмед и препарата Клексан успешно проведено открытое рандомизированное перекрестное в 2 периода и 2 последовательности исследование биоэквивалентности по фармакодинамическим точкам ЛП Эноксапарин-Белмед, раствор для инъекций 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, производства РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, и Клексан, раствор для инъекций 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, производства Санофи Винтроп Индустрия, Франция, для Санофи-Авентис Франс, Франция, у взрослых здоровых добровольцев в условиях однократного подкожного введения натошак. В исследовании приняло участие 38 здоровых добровольцев, соответствующих всем критериям включения и не соответствующих ни одному критерию невключения, которые были рандомизированы в две группы. Все добровольцы прошли испытание в соответствии с протоколом исследования. Случаев исключения добровольцев по причине развития нежелательных явлений, отклонений от протокола или по другим причинам не было. В результате проведенного исследования была доказана биоэквивалентность сравниваемых препаратов для анти-Ха активности низкомолекулярного гепарина по фармакодинамическим параметрам, таким как  $A_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ .

Таким образом, на РУП «Белмедпрепараты» создан ЛП Эноксапарин-Белмед, который является абсолютным аналогом оригинального ЛП Клексан, производства Sanofi-Aventis, Франция по составу, подходам к производственному процессу и контролю качества, стабильности, а также по эффективности и безопасности. Препарат Эноксапарин-Белмед зарегистрирован в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь. Начат процесс промышленного производства.

### Список литературы

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ. РБ II). Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. Ред. А.А. Шерякова – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – С. 1092-1130.
2. Дорохина, К.Р. Распространенность тромбозов в разных странах мира / К.Р. Дорохина, О.М. Хромцова, М.И. Фоминых // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – № 6 (84). – С. 48-53.