

В журнале *Interferon & Cytokine research* от 2010 года Энтони Мигером с соавторами была опубликована статья «Оценка биологической активности и молекулярные характеристики различных инновационных (оригинальных) и неинновационных (неоригинальных) препаратов ИНФ бета»

В данной статье опубликованы результаты сравнительного анализа 4 неоригинальных продуктов-копий ИНФ бета-1а, производимых и продаваемых в Латинской Америке и Иране, с двумя оригинальными препаратами (Авонекс и Ребиф). Проведенный анализ показал разницу в биологической активности и молекулярных характеристиках между оригинальными препаратами и препаратами-копиями. Авторами было подчеркнуто, что для доказательства эффективности и безопасности неоригинальных препаратов необходимо проводить наряду с *in vitro* анализом также преclinical и клинические исследования.

Все участвующие в исследовании препараты были получены из одной географической территории. Авторы оценили биологическую активность и молекулярные характеристики исследуемых препаратов. Биологическая активность исследовалась с помощью оценки противовирусной активности и анализа активации репортерных генов. Молекулярные характеристики оценивали с помощью иммуноблоттинга и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Анализ биологической активности показал следующие результаты:

Код препарата	Название	Активность ^a (МЕ/доза)				Все методы исследования	Специфическая активность ^a (МЕ/мг) Все методы исследования
		2D9 AVA	A549 AVA	ISRE RGA	SEAP RGA		
A1	Авонекс	8,17 (30)	9.83 (13)	7.77 (33)		8.25 (76)	275
A2	Авонекс	7.84 (33)	8.16 (9)	7.56 (26)		7.77 (68)	259
A3	Авонекс	8.49 (14)	ND	7.60 (20)		7.95 (34)	265
A4	Авонекс	8.05 (34)	7.54 (13)	7.49 (26)		7.75 (73)	258
A5	Авонекс	8.32 (44)	10.19 (5)	8.25 (33)		8.39 (82)	280
A6	Авонекс	8.75 (25)	9.75 (5)	8.08 (33)		8.42 (68)	281
B1	Ребиф	8.58 (30)	9.85 (4)	8.51 (28)		8.55 (49)	194
B2	Ребиф	9.16 (14)	ND	7.76 (20)		8.31 (34)	189
B3	Ребиф	8.51 (17)	8.78 (7)	8.38 (32)		8.47 (56)	192
C1	Юмтаб	4.52 (34)	4.82 (13)	4.55 (34)		4.56 (81)	152
D1	Бластоферон	12.55 (17)	10.63 (7)	11.57 (31)		11.74 (55)	267
E1	Клаузен	11.65 (19)	14.73(11)	12.71 (32)		12.71 (62)	289
E2	Клаузен	14.68 (14)	ND	13.38 (21)		13.89 (35)	316
F1	Синновекс	5.70 (30)	4.88 (5)	4.34 (35)		4.92 (70)	164
F2	Синновекс	5.37 (31)	ND	4.96 (46)		5.12 (77)	171
F3	Синновекс	2.19 (31)	ND	1.79 (43)		1.95 (74)	65

^a Различным препаратам даны коды от А до F. Номера обозначают различные серии одного и того же препарата. Все продукты за исключением А1-А5 содержат альбумин.

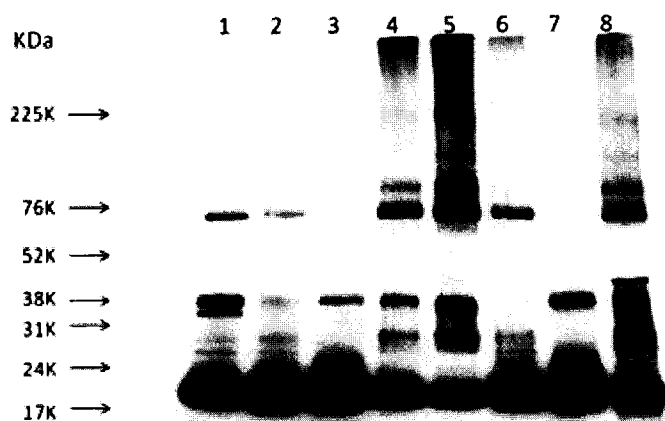
^b Значения активности и специфической активности являются геометрическими средними. Значение специфической активности была рассчитана из активностей полученных во всех методах исследования и округлена до ближайшего целого числа. Числа в скобках обозначают число исследованных образцов.

AVA- метод оценки противовирусной активности, ISRE – анализ активации интерферон-рецептивных элементов, ND – Оценка не произведена, SEAP RGA – анализ активации репортерного гена алкалин фосфатазы.

По результатам полученных данных можно заключить, что активность Авонекса примерно одинакова и высока во всех исследованных сериях препарата в отличие от Синновекса, где активность препарата меняется от серии к серии и значительно ниже активности Авонекса:

Иммунохимический анализ различных препаратов ИНФ бета-1а посредством электрофореза белков в полиакриламидном геле с последующим белковым иммуноблотом показал, что все продукты содержат высокую долю мономера ИНФ бета-1а, которой соответствует молекулярный размер от 18 до 24 кДа. В отсутствие альбумина заметен только один менее выраженный бенд размером 38 кДа (треки 3, 7), который возможно является димером ИНФ бета-1а. Однако, в присутствие альбумина, являющегося вспомогательной субстанцией в некоторых видах препаратов ИНФ бета-1а, обнаруживается большое количество бендов различной интенсивности. Эти бенды являются полипептидами ИНФ бета-1а (агрегаты). Наиболее широко агрегаты представлены у неоригинальных продуктов в треке 4, 5 (Синноген) и 8 (Юмтаб). Ярко проявляется

тетрамер ИНФ бета-1а, размером 76 кДа. Наличие агрегатов снижает биологическую активность продукта.



Трек 1 – В2, трек 2 – Е2, трек 3 – А3, трек 4 – F2, трек 5 – F3, трек 6 – А6 (+альбумин), трек 7 – А5, трек 8 – С1

Наличие агрегатов также подтверждает обращено-фазная ВЭЖХ. Дополнительные пики неизвестных белковых продуктов не были обнаружены как в оригинальных, так и не оригинальных препаратах. Но в неоригинальных препаратах наибольшее число выявленных неспецифических продуктов с наибольшей высотой пиков, и наименьшая специфическая активность.

Основываясь на представленных результатах, авторы говорят о том, что пациенты, получающие терапию неоригинальными препаратами ИНФ бета-1а, в особенности, Синновексом и Юмтабом с наиболее низкой специфической активностью, наибольшим количеством образуемых агрегатов и с высоким риском развития НАТ (нейтрализующих антител), что ведет к уменьшению эффективности и провалу клинической терапии. В связи с чем, авторы рекомендуют проведения доклинических и клинических испытаний для оценки эффективности и безопасности неоригинальных препаратов перед терапевтическим использованием.

