



injectables
SCIENCE

Бычий желатин X Альбумин человеческий

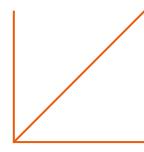
Использование бычьего желатина стабилизирует структуру токсина и предотвращает его денатурацию, сохраняя эффективность препарата при хранении.

Содержание данной публикации является частным мнением автора и не представляет официальную позицию Laboratório Cristália.

 **PROSIGNE®**
Токсин ботулинический типа А -
50 ЕД и 100 ЕД

injectables
C R I S T A L I A

**Неограниченные
возможности**



ПРЕДИСЛОВИЕ

В данной работе проводится сравнительный анализ эффективности бычьего желатина и человеческого альбумина в качестве стабилизаторов ботулотоксина. Цель исследования — выявить ключевые различия в свойствах двух наиболее востребованных на рынке агентов.

Возбудитель *Clostridium botulinum* — анаэробный микроорганизм, продуцирующий семь серотипов ботулотоксина, среди которых тип А обладает наибольшей биологической активностью. Структура токсина типа А образована тяжелой и легкой белковыми цепями, которые соединены между собой дисульфидными связями. В структуру легкой цепи интегрирован атом цинка. В чистом виде нейротоксин представляет собой водорастворимое соединение, лишенное вкуса, запаха и цвета; он крайне чувствителен к термическому воздействию, химическим агентам и деградации в желудочном соке.

Молекулярная масса активной части составляет 150 кДа. В естественной среде она ассоциирована с вспомогательными белками, которые образуют защитные комплексы массой от 450 до 900 кДа, обеспечивая стабильность молекулы при прохождении через ЖКТ.

При слабокислом значении pH (3,5–6,8) между нейротоксином и нетоксичными белками сохраняется прочная связь.

Однако в условиях слабощелочной среды тканей комплекс диссоциирует, высвобождая активный нейротоксин для реализации его биологического действия. Биологическая активность ботулотоксина напрямую детерминирована целостностью его молекулярной структуры и химической стабильностью.

В медицинской практике применяется ботулинический токсин типа А (БТА), синтезируемый штаммом *Hall Clostridium botulinum* на питательной среде, содержащей казеин, трипсин и дрожжевой экстракт. В результате многоступенчатой очистки выделяется кристаллический комплекс, состоящий из высокомолекулярного нейротоксина и нетоксичных белков-гемагглютининов.

Последующие этапы редиссоциации и диализа позволяют получить стерильный фильтрат (размер пор 0,2 мкм). Для стабилизации препарата в раствор вводятся декстрран и сахароза, после чего проводится лиофилизация в присутствии человеческого альбумина или бычьего желатина, формируя стабильную кристаллическую структуру, герметично упакованную в вакуумный флакон для последующего разведения в изотоническом растворе хлорида натрия.

Желатин и альбумин повышают стабильность препарата, защищая нейротоксин от дестабилизации. Активная часть молекулы крайне чувствительна к теплу и механическому воздействию; даже образование пузырьков воздуха при разведении может привести к разрыву связей между её фракциями.



Бычий желатин X Альбумин человеческий

Использование бычьего желатина стабилизирует структуру токсина и предотвращает его денатурацию, сохраняя эффективность препарата при хранении.



Доктор. Мариса Гонзага да Кунья

Региональный медицинский совет: 37.130-SP

Доктор философии Мариса Гонзага да Кунья

Координатор курсов постдипломного образования по косметологии FMABC и HIAE

Содержание данной публикации является частным мнением автора и не представляет официальную позицию Laboratório Cristália.



Бычий желатин X Альбумин человеческий

Применяемый в клинической практике ботулотоксин типа А (БТА) является высокоочищенным биопрепаратором, его основным продуцентом выступает штамм Hall анаэробной бактерии *Clostridium botulinum*. Данный микроорганизм способен синтезировать семь серотипов нейротоксина, среди которых тип А обладает наибольшей биологической активностью¹. Культивирование штамма осуществляется на питательной среде, субстратами которой служат трипсин, казеин и дрожжевой экстракт. В результате многоступенчатой очистки выделяется кристаллический комплекс, состоящий из высокомолекулярного нейротоксина и нетоксичных белков-гемагглютининов.²

Активная фракция БТА представляет собой димер молекулярной массой 150 кДа, состоящий из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, связанных дисульфидными мостиками. Каждая субъединица выполняет специфическую функцию на молекулярном уровне.¹ В естественной среде она ассоциирована с вспомогательными белками, которые образуют защитные комплексы молекулярной массой от 450 до 900 кДа, обеспечивая стабильность молекулы. Сохранение биологической активности токсина зависит от стабильности его молекулярных связей, при этом использование стабилизирующих агентов необходимо для поддержания химической стойкости токсина и предотвращения потери его терапевтического потенциала^{1,3}.

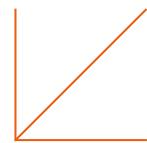
По завершении этапов редиссоциации и диализа стерильный фильтрат нейротоксина аликвотируется в раствор, содержащий декстран и сахарозу. Для стабилизации препарата в раствор вводятся декстран и сахароза, после чего проводится лиофилизация в присутствии человеческого альбумина или бычьего желатина, формируя стабильную кристаллическую структуру, герметично упакованную в вакуумный флакон для последующего разведения в изотоническом растворе хлорида натрия.²

Введение желатина или альбумина значительно повышает стабильность препарата, поскольку в отсутствие этих агентов молекула подвергается быстрой деградации под влиянием температурных колебаний и физического воздействия в процессе подготовки препарата. Белковая матрица обеспечивает структурную устойчивость токсина в сухой форме посредством специфических взаимодействий, тогда как в разбавленном состоянии присутствие стабилизаторов нивелирует риск агломерации и протеолитической деградации активного центра.²⁻⁴

Ботулотоксин обеспечивает контролируемую и обратимую блокаду холинергической передачи. Механизм действия инициируется связыванием тяжелой цепи нейротоксина с гликопротеиновыми рецепторами пресинаптических окончаний. Именно эта специфическая адгезия детерминирует высокую селективность препарата по отношению к холинергическим синапсам.³

После интернализации легкая цепь нейротоксина проявляет высокую специфичность к белкам транспортного комплекса SNARE. Её ферментативное воздействие вызывает расщепление этих белков, что делает невозможным закрепление везикул ацетилхолина на пресинаптической мембране и блокирует их последующее слияние.^{3,4} Данный механизм определяет два ключевых вектора терапевтического применения: при введении в мышечную ткань вызывает нервно-мышечную блокаду с ее расслаблением, что эффективно при лечении мышечной гиперактивности (около 26 показаний, включая коррекцию мимических морщин); при введении в экзокринные железы происходит подавление секреторной активности, что позволяет купировать гипергидроз, сиалорею и избыточное слезотечение.⁵

Содержание данной публикации является частным мнением автора и не представляет официальную позицию Laboratório Cristália.



В 1993 году препарат LanbotulinumtoxinA (LAN) получил регистрационное удостоверение в Китае, что позволило КНР стать третьей страной в мире, наладившей собственное производство ботулотоксина. На сегодняшний день данный продукт представлен на рынках Азии, Латинской Америки и Европы под различными торговыми марками. На рынке Бразилии препарат представлен под торговым наименованием Prosigne®.⁶ В его состав входят активные цепи нейротоксина, вспомогательные белки и эксципиенты. Степень химической очистки действующего вещества превышает 99,5%. Белковый комплекс препарата, аналогично другим коммерческим аналогам, включает гемагглютинин и нетоксичный негемагглютинирующий компонент. Ключевое отличие LAN от альтернативных препаратов ботулотоксина заключается в специфике производственного цикла и выборе стабилизатора: в каждом флаконе содержится 5 мг бычьего желатина.^{6,7}

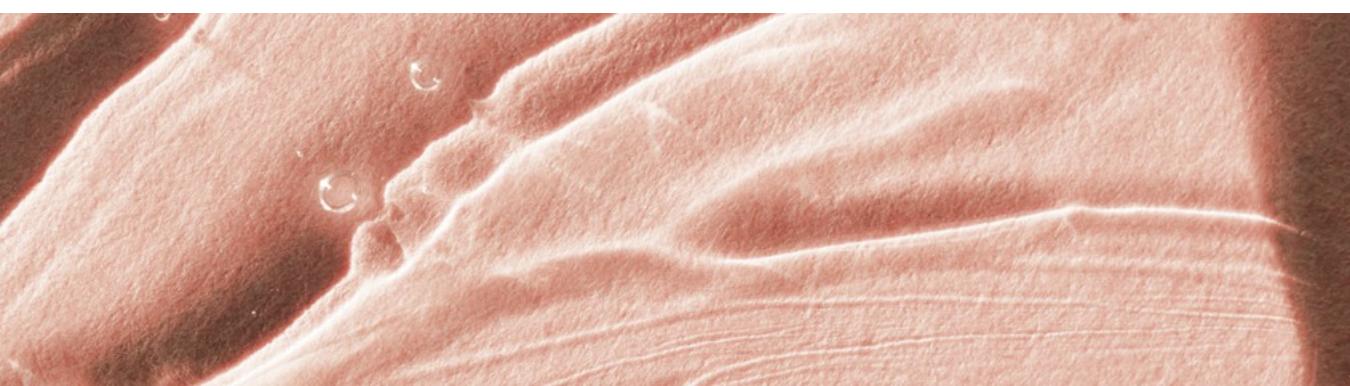
Желатин, входящий в состав Prosigne®, является продуктом термического гидролиза и денатурации бычьего коллагена. Аминокислотный профиль желатина представлен полипептидными цепями с высокой концентрацией глицина, пролина и 4-гидроксипролина. Данные цепи, стабилизированные водородными связями, имеют молекулярную массу в диапазоне от 15 до 250 кДа.⁶ Ключевое отличие желатина от используемого в альтернативных препаратах альбумина заключается в отсутствии в его составе цистеина. С физико-химической позиции наличие свободных сульфидрильных (SH) групп в цистеине способно негативно влиять на биологическую активность препарата. Это обусловлено риском нарушения целостности дисульфидных связей между тяжелой и легкой цепями токсина, а также высокой вероятностью формирования межмолекулярных агрегатов. В результате образования нежелательных межмолекулярных связей нарушается нативная конформация белка, что напрямую сказывается на его стабильности.⁶

Желатин представляет собой аморфное вещество со слабым янтарным оттенком. Вкус и запах отсутствуют; показатель pH водного раствора варьируется в диапазоне 3,8–6,4. Его включение в состав препарата методом лиофилизации позволяет минимизировать денатурацию активного белка и гарантирует стабильность терапевтического эффекта^{6,7}.

За последние 20 лет было опубликовано 379 научных работ, посвященных клиническим рекомендациям и опыту применения LAN. Препарат успешно используется в терапии двигательных и секреторных расстройств, болевых синдромов, а также в эстетической медицине.⁵ Сравнительные исследования при коэффициенте конверсии 1:1 (LAN к ONA) демонстрируют сопоставимый профиль эффективности и безопасности.⁶ Биологическая чистота бычьего коллагена подтверждена международными сертификатами отсутствия губчатой энцефалопатии (From Bovine Spongiform Encephalopathy-free), в частности Министерством сельского хозяйства США (USDA). Инфекционная безопасность гарантируется как использованием специфического типа ткани (кожа), так и многоступенчатой технологией очистки⁷.

«Prosigne® представляет собой препарат ботулотоксина типа A, разработанный Институтом биологических продуктов Ланьчжоу (КНР) (*Lanzhou Institute of Biological Products*); на территории Бразилии упаковку и дистрибуцию осуществляет лаборатория *Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA*. Препарат выпускается в дозировках 50 и 100 ЕД. В состав эксципиентов входят 5 мг желатина, а также по 25 мг декстрана и сахарозы.² Перед применением подлежит восстановлению в 0,9% растворе хлорида натрия. В результате растворения белого порошка образуется бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость.² Клиническая эффективность и профиль безопасности терапии напрямую детерминированы соблюдением условий хранения, точностью дозирования, корректностью техники разведения и введения, а также обоснованностью выбора показаний.²

Содержание данной публикации является частным мнением автора и не представляет официальную позицию *Laboratório Cristália*.



Список литературы

1. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Review. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins* 2021, 13, 58.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата.
3. Bellows S, Jankovic J. Review. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins* 2019, 11, 491:2-22.
4. Dressler D, Fereshteh Adib Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum Toxin. Mechanisms of action. Review. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(1):180-185.
5. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *Journal of Neural Transmission* (2022) 129:829-833.
6. Dressler D, Pan L, Su J, Teng F, Jin L. Lantox—The Chinese Botulinum Toxin Drug—Complete English Bibliography and Comprehensive Formalised Literature Review. *Toxins* 2021, 13, 370.
7. He H, Miao CH, Li XJ, Wang YC. Biological characteristics and quality of botulinum toxin type A for injection. *Chinese Journal of Biologicals* 2012, 25(11):1488-1491+1497.

Инструкция по применению лекарственного препарата

Препарат PROSIGNE® токсин ботулинический типа А предназначен для коррекции мимических морщин, вызванных мышечной гиперактивностью, а также для лечения локального гипергидроза у взрослых пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Пациенты с сахарным диабетом: следует учитывать наличие сахарозы в составе препарата. Стого не рекомендуется превышать установленные дозы и сокращать интервалы между введениемми. Применение при беременности и у пациентов в возрасте до 12 лет требует крайней осторожности. При проведении инъекций необходимо обеспечить наличие средств противошоковой терапии. В случае возникновения анафилактических реакций следует незамедлительно использовать раствор эпинефрина в разведении 1:1000. Беременность: категория риска С. Кормление грудью: препарат следует использовать с осторожностью. Дети: клинические исследования подтвердили профиль безопасности и эффективности Prosigne® у пациентов в возрасте до 12 лет. Пожилые люди: специфических ограничений или особенностей действия препарата у пациентов старшей возрастной группы не выявлено.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Режим дозирования подбирается индивидуально с учетом клинической картины, локализации и выраженной гиперактивности целевых мышечных групп. . Пожилые люди: коррекция дозы не требуется, применяются стандартные подходы к дозированию. Дети: расчет дозы производится исходя из массы тела пациента. Аксиллярная гипергидроз: зона инъекций определяется с помощью йодо-крахмального теста. Препарат вводится внут里кожно иглой калибра 30G; рекомендуемая доза составляет 50 ЕД в каждую подмышечную область. Ладонный гипергидроз: введение препарата осуществляется внутрикожно с использованием иглы калибра 30G. В каждую инъекционную точку ладони вводится по 2 ЕД токсина. Суммарная доза на одну ладонь может варьироваться от 50 до 150 ЕД. Коррекция мимических морщин: дозы/мышца: круговая мышца глаза – 2 ЕД; лобная мышца – 4 ЕД; мышца, сжимающая бровь – 5 ЕД; мышца гордецов – 5 ЕД. Восстановление препарата Prosigne® следует проводить с особой осторожностью, медленно добавляя стерильный изотонический раствор хлорида натрия. После добавления растворителя флакон следует встряхнуть. Восстановленный раствор рекомендуется использовать немедленно. Допускается хранение в холодильнике при температуре 2-8 °C не более 4 часов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Местные реакции: гематомы, астения, экхимозы (синяки), отек, локальная болезненность, точечные травмы мягких тканей в месте инъекции, а также повышение чувствительности при пальпации. Временный птоз верхнего века, слезотечение, чувство жжения в глазах, временная слабость мимической мускулатуры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие анафилактических реакций в анамнезе, индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата, нарушения свертываемости крови, инфекционные и воспалительные процессы в предполагаемых местах введения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: с осторожностью применять одновременно с аминогликозидными антибиотиками и другими препаратами, влияющими на нервно-мышечную передачу.

ФОРМА ВЫПУСКА: По 1 флакону-ампуле в картонной пачке. Производитель: Ланьчжоуский институт биологических продуктов (Lanzhou Institute of Biological Products), № 888, ул. Яньчан, Ланьчжоу, провинция Ганьсу, КНР. Держатель регистрационного удостоверения и импортер: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. - Ответственный фармацевт: Д-р Хосе Карлос Модоло - Регистрационный номер в Фармакологическом региональном Совете Сан-Паулу № 10.446-Род. Итапира-Линдойа, км14, Итапира - Сан-Паулу - Номер регистрации в реестре юридических лиц № 44.734.671/0001-51 - Страна производства: Бразилия (промышленный сектор) - Служба поддержки клиентов (SAC): 0800 7011918 - Номер партии, дата производства и срок годности указаны на упаковке/этикетке флакона.

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. Регистрационный номер в Министерстве здравоохранения (MS): 1.0298.0317.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: НАЛИЧИЕ АНАФИЛАКТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В АНАМНЕЗЕ, ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К КОМПОНЕНТАМ ПРЕПАРАТА, НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ МЕСТАХ ВВЕДЕНИЯ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ПРИМЕНЯТЬ ОДНОВРЕМЕННО С АМИНОГЛИКОЗИДНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ И ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ.

ПРИ СОХРАНЕНИИ СИМПТОМОВ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Данный материал предназначен исключительно для специалистов сферы здравоохранения.

Статья «Бычий желатин X Альбумин человеческий» — февраль 2024 г.

Содержание данной публикации является частным мнением автора и не представляет официальную позицию Laboratório Cristália.