

УДК: 615.19:615.085.2



Методологические и регуляторные аспекты фармацевтической разработки биопрепаратов

Д.В. Куркин^{1,2}, Е.И. Морковин^{2,4}, Д.А. Бакулин¹, А.В. Заборовский¹, И.Е. Макаренко^{1,3}, Р.В. Драй³, А.Г. Солодовников⁴, В.И. Петров², К.Н. Корянова⁵, Н.А. Лычева¹, С.А. Воскресенский², А.В. Стрыгин², Ю.А. Колосов¹, Ю.В. Горбунова¹, О.В. Иванова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», 198515, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Статэндокс» 620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Белореченская, д. 34, к. 2

⁵ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 20.10.2023

После рецензирования 15.11.2023

Принята к печати 20.12.2023

Цель. Провести анализ текущего состояния и актуальных тенденций в одобрении лекарственных препаратов, а также некоторых аспектов методологии их разработки на основе биологических молекул и регистрации.

Материалы и методы. Материал для анализа брали в реферативных базах PubMed, Google Scholar и e-library.ru. Поиск осуществляли по публикациям за период с 2008 по 2023 год, с использованием следующих ключевых слов: «biologicals», «new drug approval», «drug authorization», «drug development», «biosimilar», учитывали различные варианты их написания.

Результаты. Последние 15 лет ученые наблюдают за революционными тенденциями и процессами в области разработки лекарств, особенно биофармацевтических. Значительные успехи достигнуты в генной, иммунной и клеточной терапии, что привело к более чем удвоению одобрения подобных лекарств за последние десять лет. Разработка биологических препаратов включает идентификацию, проверку молекулярных мишеней, требует глубокого понимания строения и функционирования вовлеченных в развитие эффекта полипептидов. Особенности этих активных фармацевтических субстанций являются высокая молекулярная масса, сложная трехмерная структура и высокий иммуногенный потенциал. Доклинические и клинические исследования биологических препаратов имеют уникальные особенности. Выбор соответствующих видов животных, понимание иммуногенности, оценка фармакодинамики и токсикологических свойств требуют многоуровневого, детализированного подхода. В статье обсуждается нормативно-правовая база, в соответствии с требованиями которой осуществляют регистрацию этих препаратов, кратко излагаются руководящие принципы, предоставленные международными организациями, такими как Международный совет по гармонизации и различными национальными агентствами.

Заключение. Проведенный анализ отмечает имеющиеся успехи и перспективы в области разработки биопрепаратов, подчеркивая их ключевую роль в будущих преобразованиях в области лечения редких и онкологических заболеваний,

Для цитирования: Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Д.А. Бакулин, А.В. Заборовский, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.Г. Солодовников, В.И. Петров, К.Н. Корянова, Н.А. Лычева, С.А. Воскресенский, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов, Ю.В. Горбунова, О.В. Иванова. Методологические и регуляторные аспекты фармацевтической разработки биопрепаратов. *Фармация и фармакология*. 2023;11(5):384-398. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-384-398

© Д.В. Куркин, Е.И. Морковин, Д.А. Бакулин, А.В. Заборовский, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, А.Г. Солодовников, В.И. Петров, К.Н. Корянова, Н.А. Лычева, С.А. Воскресенский, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов, Ю.В. Горбунова, О.В. Иванова, 2023

For citation: D.V. Kurkin, E.I. Morkovin, D.A. Bakulin, A.V. Zaborovsky, I.E. Makarenko, R.V. Drai, A.G. Solodovnikov, V.I. Petrov, K.N. Koryanova, N.A. Lycheva, S.A. Voskresensky, A.V. Strygin, Yu.A. Kolosov, Yu.V. Gorbunova, O.V. Ivanova. Methodological and regulatory aspects of pharmaceutical development of biological products. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(5):384-398. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-384-398

приближая эру персонализированной медицины. Отслеживание направлений разработки и технологические подходы, а также приверженность мировым методологическим и регуляторным аспектам может стать катализатором в развитии российской фармакологии.

Ключевые слова: биологические препараты; биоаналоги; биомолекулы; регулирование; разработка и регистрация; U.S. Food and Drug Administration

Список сокращений: ЛС – лекарственные средства; ADA – антилекарственные антитела; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США); GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком; ICH – Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения; IPO – первичное размещение акций компании на фондовом рынке; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы; ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

Methodological and regulatory aspects of pharmaceutical development of biological products

D.V. Kurkin^{1,2}, E.I. Morkovin^{2,4}, D.A. Bakulin¹, A.V. Zaborovsky¹, I.E. Makarenko^{1,3},
R.V. Drai³, A.G. Solodovnikov⁴, V.I. Petrov², K.N. Koryanova⁵, N.A. Lycheva¹,
S.A. Voskresensky², A.V. Strygin², Yu.A. Kolosov¹, Yu.V. Gorbunova¹, O.V. Ivanova¹

¹ Russian University of Medicine,
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

² Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

³ Closed Joint-Stock Company "Pharm-Holding",
Bld. A, 34, Svyaz Str., Strelna Vill., St. Petersburg, Russia, 198515

⁴ Limited Liability Company "Statandocs",
Bld. 2, 34, Belorechenskaya Str., Yekaterinburg, Russia, 620102

⁵ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 20 Oct 2023

After peer review 15 Nov 2023

Accepted 20 Dec 2023

The aim of the work was to conduct an analysis of the current state and current trends in the approval of drugs, as well as some aspects of the methodology for their development based on biological molecules and registration.

Materials and methods. The material for the analysis was taken from the abstract databases of PubMed, Google Scholar and e-library.ru. The search was carried out using publications for the period from 2008 to 2023, the keywords were as follows: "biologicals", "new drug approval", "drug authorization", "drug development", "biosimilar", taking into account various spellings.

Results. Over the past 15 years, scientists have been observing revolutionary trends and processes in the field of the drug development, especially biopharmaceuticals. Significant advances have been made in gene, immune and cell therapies, resulting in the approval of such drugs more than doubling over the past ten years. The development of biological drugs includes the identification and testing of molecular targets and requires a deep understanding of the structure and functioning of the polypeptides involved in the development of the effect. The features of these active pharmaceutical substances are a high molecular weight, a complex three-dimensional structure and a high immunogenic potential. Preclinical and clinical studies of biologics have unique challenges. Selecting appropriate animal species, understanding the immunogenicity, and assessing pharmacodynamics and toxicological properties require a multilevel, detailed approach. The article discusses the regulatory framework under which these drugs are registered, summarizing the guidelines provided by international organizations such as the International Council for Harmonization and various national agencies.

Conclusion. The analysis highlights the current advances and prospects in the development of biologics, highlighting their key role in future transformations in the treatment of rare diseases and oncology, approaching the era of personalized medicine. Monitoring the development directions and technological approaches, as well as the commitment to global methodological and regulatory aspects can become a catalyst in the development of the Russian pharmacology.

Keywords: biologics; biosimilars; biomolecules, regulation; development and registration; U.S. Food and Drug Administration

Abbreviations: ADA – anti-drug antibodies; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration (USA); GPCRs – G-protein coupled receptors; ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, IPO – initial public offering (of company shares on the stock market); API – active pharmaceutical substance; DNA – desoxynucleic acid; R&D – research and development work; NMR – nuclear magnetic resonance.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 15 лет специалисты в области естественно-научных дисциплин наблюдают новый виток эволюции в области разработки лекарств, драйверами которой порой выступают революционные события. Количество ежегодно разрабатываемых лекарств увеличилось, а сроки их создания стали заметно короче, что отчетливо видно на примере препаратов, применяемых в онкологии. Регуляторы стали более открытыми, а требования к регистрации лекарственных средств (ЛС) более доступными и лояльными. Инвестиции в научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР) в области фармацевтических разработок стали чуть ли не самыми масштабными в промышленности, а процедура свободного акционирования (IPO) стала доступна даже компаниям с малой капитализацией, что существенно облегчило привлечение финансирования и соответственно увеличило число участников, а значит и конкуренцию. Развитие технологий в значительной степени упростило не только разработку и создание лекарств, но и позволило сократить сроки исследований препаратов, значительно повысив их качество и информативность [1, 2].

За последние несколько десятилетий человечество достигло значительного научного прогресса, основываясь на том, что генная терапия [3, 4], иммунотерапия [5, 6] и клеточная терапия [7] – это новые рубежи фармакологии. Наряду с разработкой новых лекарств, в следующие десятилетия основа фармакологии будет строиться на рациональной комбинированной терапии существующими средствами. Перепрофилирование известных лекарств отчасти воспринимается как решение проблемы высокого уровня неудач, значительных затрат и медленных темпов открытия новых лекарств [8–10].

Широкое внедрение подходов, ориентированных на человека (пациент-центрированная модель, клиентоориентированность и прочее), позволяет утверждать, что помимо традиционно основных качеств, предъявляемых ЛС, таких как безопасность и эффективность, все большее значение будут приобретать свойства, наличие которых ожидает пациент – сумма качеств, определяющих удобство применения, доступность и стоимость. В то же время можно отметить, что современное состояние науки и технологий позволяет создавать все больше лекарств для действенной, но пока крайне дорогостоящей терапии (терапия редких и ранее неизлечимых заболеваний) [11].

Известно, что фармацевтическая промышленность является одним из самых важных и быстрорастущих сегментов мирового рынка. Инвестиции именно в эту область можно назвать основой эффективной профилактики перенакопления капитала, поскольку, с одной стороны, фармацевтическая разработка часто сопровождается развитием научного и

технологического сектора, а с другой – имеет большой трансляционный потенциал, поскольку высоко интегрирована с другими сферами. В частности, разработка ЛС для лечения орфанных или редких заболеваний, хоть и является рискованной, поскольку надежный прогноз сроков достижения и конечный результат гарантировать сложно, все же относится к быстро развивающимся направлениям: отмечается выраженный рост подобных стартапов и инвестиций в них, так как стоимость успеха многократно превышает самые смелые расходы. Обозначенное обстоятельство (большое количество участников и масштабы инвестиций), наряду с эффективностью на уровне полного излечения, позволили компаниям разработчикам объяснить стоимость препарата в суммах с более чем шестизначными цифрами [12, 13].

Миллиарды долларов, инвестируемые после IPO инновационных компаний, способствуют научным прорывам. Среди ключевых направлений выделяются генная терапия, редактирование генома, клеточная терапия и использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Ожидается, что эти направления сохранят свою значимость в ближайшем будущем [14, 15]. Обширное финансирование инновационных проектов со стороны фармацевтических компаний, государств и фондов способствует высокой конкуренции среди стартапов и поступательному развитию технологий. Многие из этих технологий демонстрируют потенциал для экспоненциального роста с труднопредсказуемым финалом.

В области создания новых ЛС уже давно исследователи выделяют некоторый тренд, наличие которого в значительной степени объясняется вышеизложенным. Как известно все новые ЛС можно условно поделить на: содержащие малые молекулы или препараты, созданные на основании биологического подхода. При этом широкое распространение биотехнологии до недавнего времени ограничивалось уровнем развития технологий и стоимостью, но при этом практически все участники сходились во мнении, что биотехнология рано или поздно предоставит больше возможностей для фармацевтической разработки, чем медицинская химия [16–18]. В то же время разработка лекарств на основе химического синтеза и медицинская химия как наука претерпели и продолжают претерпевать ряд существенных изменений. Например, стоимость синтеза и производства уже не является столь значимым фактором, влияние которого определяет перспективность идеи, даже скорее наоборот – чем сложнее синтез и разработка, тем перспективнее выглядит идея продукта поскольку это обстоятельство позволяет приобретать дополнительные гарантии безопасности от воспроизводства другими игроками, наряду с практикой стратегического патентования с созданием сети вторичных патентов, практикой «искусственного» продления исключительных прав («вечнозеленый патент») [19, 20]. С этой позиции биопрепараты также остаются привлекательными

для инвестиций. За последние несколько лет в области разработки ЛС методами биотехнологии произошёл колоссальный подъём: так количество их одобрений за 10 лет выросло более чем в 2 раза (с 23% одобряемых в 2013 до 54% в 2022 г.) (Рис. 1).

Настоящий обзор посвящен анализу основных тенденций, методологических и регуляторных аспектов фармацевтической разработки биопрепаратов.

ЦЕЛЬ. Проанализировать текущее состояние и актуальные тенденции в одобрении лекарственных препаратов, а также некоторых аспектов методологии их разработки на основе биологических молекул и регистрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора материала использовали реферативные базы PubMed, Google Scholar и e-library.ru, а также официальные сайты FDA и EMA. Поиск осуществляли по публикациям за период с 2008 по 2023 год, с использованием следующих ключевых слов: «biologicals», «new drug approval», «drug authorization», «drug development», «biosimilar», учитывали различные варианты их написания. Критериями исключения были более ранние публикации и статьи, не затрагивающие напрямую тему обзора. Было проанализировано 160 источников и после систематизации удалены статьи разных авторов, содержащие схожую информацию. После проверки 50 источников были признаны пригодными для включения в обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Виды биологических препаратов

Исторически общие подходы к разработке ЛС регулярно пересматривались, следуя за достижениями в смежных научных областях, и новые технологии, входя в практику исследователей, создавали предпосылки для появления ЛС, принципиально отличающихся от существовавших ранее. В частности, усовершенствование методов органического синтеза позволило перейти от эпохи «случайных» открытий ЛС, выделенных из природных источников, к направленному синтезу малых молекул, созданию библиотек веществ для последующего скрининга биологической активности, а также, в целом, к доминированию подхода «структура – активность» в соответствующих научных работах. Прогресс в области молекулярной биологии и биотехнологии, в свою очередь, открыл пути к широкому внедрению в клиническую практику ЛС, производство которых методами химического синтеза либо чрезвычайно затратно, либо принципиально невозможно из-за сложности молекулярной структуры [23, 24].

Биологические лекарственные препараты (биопрепараты) представляют собой в достаточной степени гетерогенную группу лекарственных препаратов (ЛП), общим признаком которых является производство или выделение их

действующих веществ из биологического источника, не относящегося к растениям. В настоящее время, согласно Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических ЛС Евразийского экономического союза»¹, к биопрепаратам относятся:

- иммунологические (иммунобиологические) лекарственные препараты – ЛП, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета, или диагностики наличия иммунитета, или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества;

- биотехнологические лекарственные препараты – ЛП, произведенные при помощи биотехнологических процессов и применения методов с использованием технологии рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, гибридных технологий, моноклональных антител или других биотехнологических процессов;

- лекарственные препараты, полученные из плазмы человека;

- препараты пробиотиков (эубиотиков);

- препараты бактериофагов;

- высокотехнологичные лекарственные препараты: генотерапевтические ЛП; ЛП на основе соматических клеток; тканеинженерные лекарственные препараты (препараты тканевой инженерии);

- лекарственные препараты, содержащие следующие активные фармацевтические субстанции (АФС): нереккомбинантного происхождения, произведенные или выделенные из биологических источников (тканей, жидкостей и органов человека, сырья животного происхождения, микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности), за исключением антибиотиков.

Идея применения действующих веществ животного происхождения в качестве ЛС не нова, и ряд ЛС, например вакцины, нефракционированный гепарин, лизоцим, инсулин, панкреатин, тироксин, витамин Д и др., имеют опыт применения, который сопоставим с опытом применения наиболее ранних из современных ЛС, полученных с помощью химического синтеза, или даже более длительный. В частности, первые упоминания о практике вариоляции относятся уже к VII в., а первые вакцины появились в XVIII в., что позволяет считать историю вакцин более длительной, чем, например, историю появления препаратов местных анестетиков и нестероидных противовоспалительных средств, появившихся в конце XIX в. (например, столбнячная сыворотка) [25, 26].

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Совет Евразийской экономической комиссии. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>

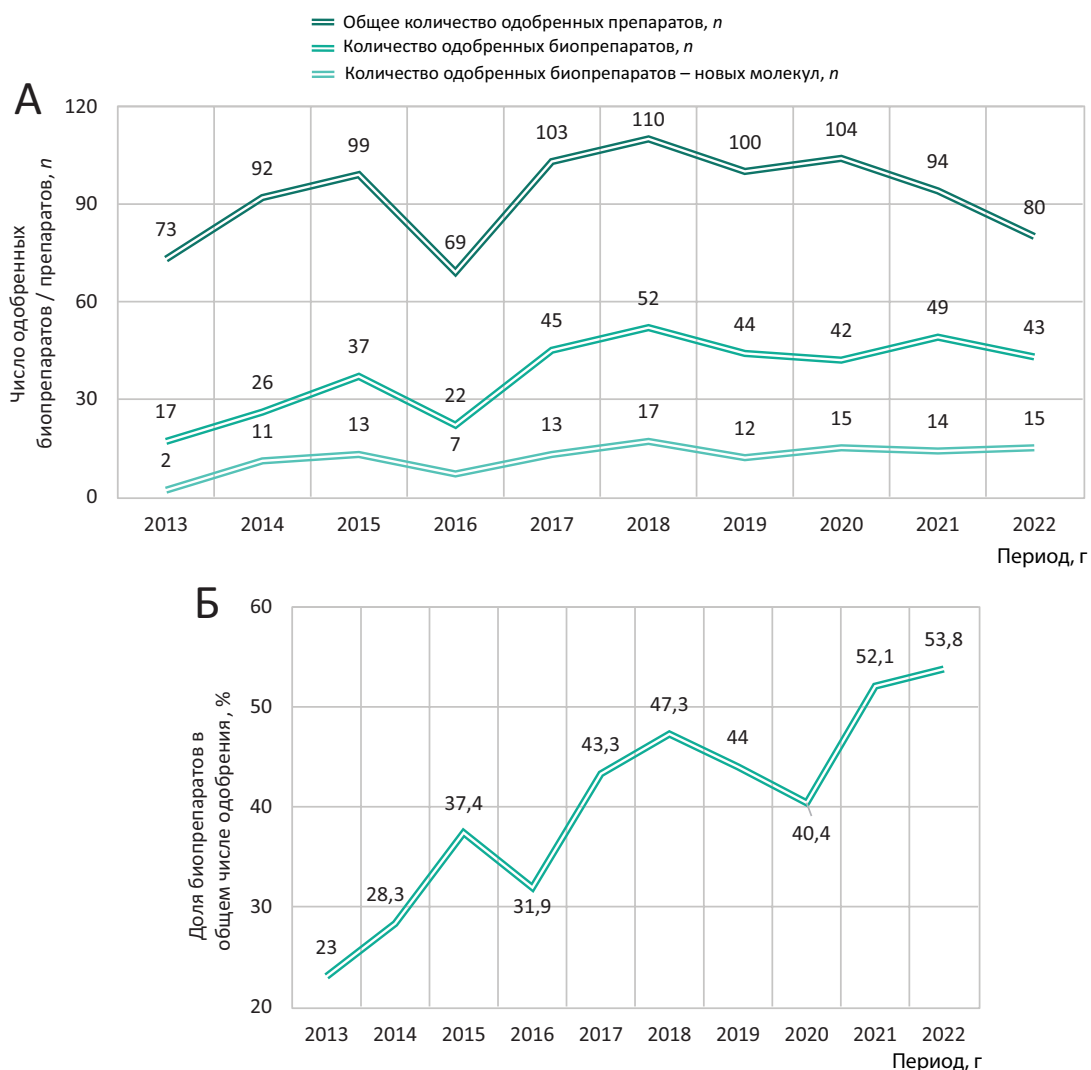


Рисунок 1 – Число одобренных FDA препаратов – новых молекулярных соединений и биопрепаратов за период с 2013 по 2022 г.

Примечание: FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США).
Представленные графики представляют собой адаптированные данные из [21, 22].

Выбор конвенциональных видов животных					
1	Мыши	Крысы	Кролики	Собаки	Нечеловекообразные приматы
Оценка молекулярно-биологических характеристик					
2	Идентичность аминокислотных последовательностей	Экспрессия	Связывание и аффинность	Величина эффекта	Наличие вторичных мишеней
Наличие релевантного вида (с совпадением характеристик)					
3	Да			Нет	
	Проведение исследований на 1 виде грызунов и на 1 виде животных, не относящихся к грызунам	или	Проведение исследования на одном виде животных	Использование трансгенных моделей	Использование данных <i>in vitro</i>
	Выбор «суррогатных» видов для оценки отдельных эффектов				

Рисунок 2 – Схема выбора релевантных видов животных для фармакодинамических исследований

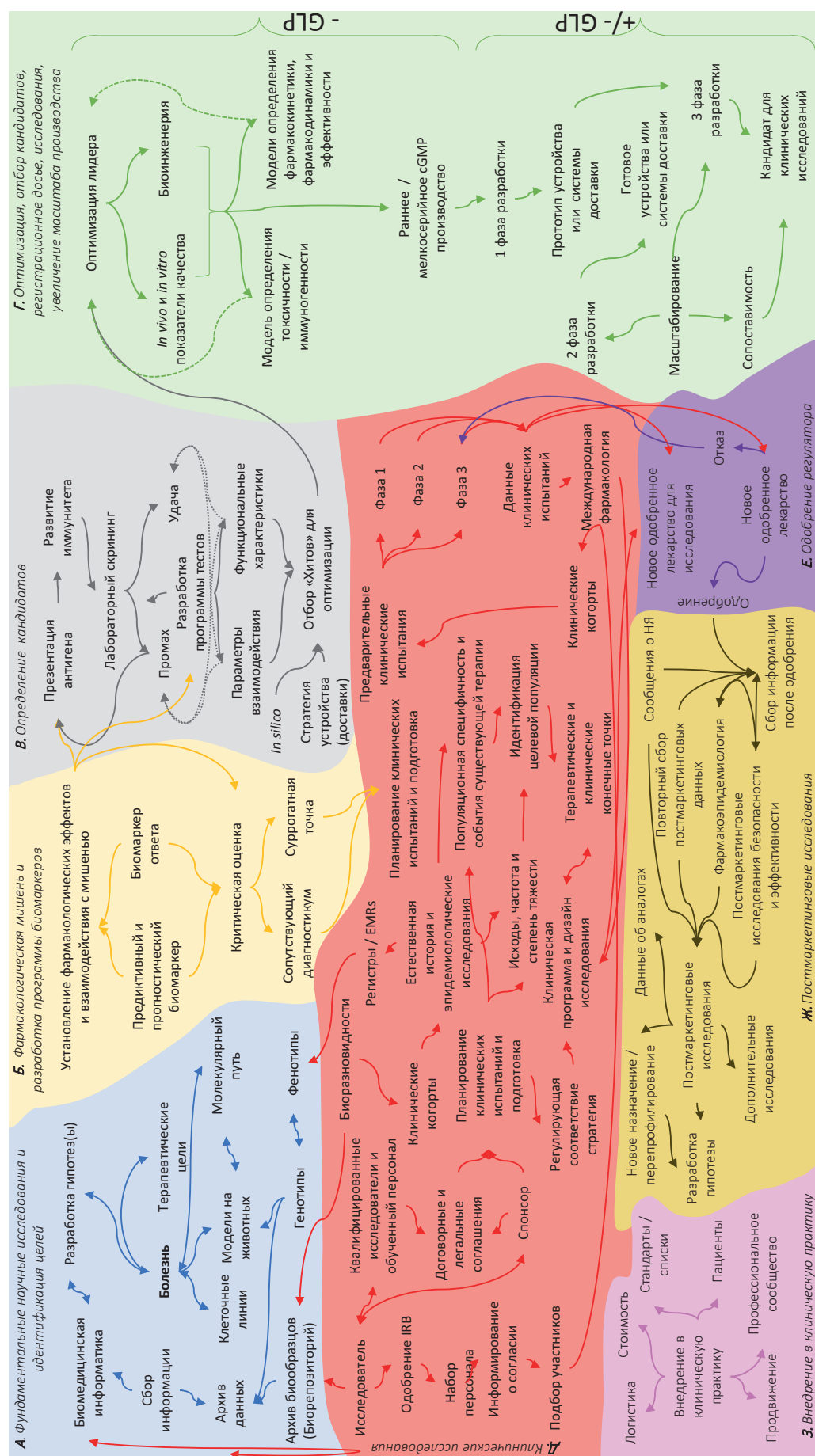


Рисунок 3 – Обобщенная схема разработки биологического лекарственного препарата

2015 (38/11/11)	2016 (25/4/3)	2017 (45/18/10)	2018 (53/17/12)	2019 (48/16/12)	2020 (42/19/15)	2021 (48/20/17)	2022 (42/15/11)
01 секкинумаб паратиреоидный гормон В. менингококка серотипа В	02 тофацитиниб Ф. свертывания крови IX (p), белок, связывающий альбумин	02 брелатумаб телотристат этил	02 апалутамид ибализумаб-уик тильдаркиумаб-асин	01 трасуумаб пработулимумаб-ин капалазумаб-асин	01 аспиритиниб тепратумумаб таземостат	01 верципат тепотиниб	аэроцитиниб тебентафул фарилумаб
02 ленаватиниб инсулина гларгин левоногестрел филаграстим-снз динутаксимаб желчная кислота	03 рибоситиниб авелумаб нирапартиб эренумаб-ооо окрелизумаб инфликсимаб-аба целмогестин альфа инфликсимаб-длб	03 пилеого кеша рибоцитиниб авелумаб нирапартиб эренумаб-ооо окрелизумаб инфликсимаб-аба целмогестин альфа	04 фостаматиниб бурсумаб-тга Ф. коагуляционного Ха эпозитин альфа-срх аванромбаг абратерон ацетат	02 трасуумаб и гиалуронидаза нетарсидил и латанопрост ундеканат тестостерона Ig	02 Этинилэстрадиол и левоноргестрел Этинизумаб В. против гриппа, адьювантная	02 умализумаб эвинакумаб триацитиниб казимирсен тивозаниб понириод	В. от COVID-19 суммилумаб митапат филграстим пакритиниб
03 дифтерийный и столбнячные токсиды, а также абсорбируемый и инактивированный полиовирус коклюша; АКДС-ИПВ В. дезоксикислотная кислота	04 инфликсимаб-длб кабазатиниб атозолумаб В. против вируса гриппа (инакт)	04 имидостатурин абалопартид британид дурвалонаб сарилумаб Ф. свертывания крови IX (p), гликопегилированный	04 эстрадиол барцитиниб перифилграстим В. денге (4-х) дроспиренон инвесдиниб Ф. свертывания крови IX (p), гликопегилированный	03 ромосумаб эрадафитиниб рисанлизумаб-рза этанерцепт	03 исагустимаб Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	03 идекабатеин вилкеуель дотарумаб лонкастумаб тазирин пегцаноплан	цилтабатеин аутолейсел нивоумаб и релатумаб алестерон алтепис бевациумаб
04 Ф. свертывания крови IX (p)	04 даклизумаб В. против вируса гриппа (инакт)	05 эпинерин ритуксимаб и человеческая гиалуронидаза ингибитор c1-эстеразы (ч)	05 инвесдиниб Ф. свертывания крови IX (p), гликопегилированный	04 этанерцепт	04 Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	04 лонкастумаб тазирин пегцаноплан	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
07 сонидегиб алиронумаб	06 В. против холеры, живая, оральная	06 ритуксимаб и человеческая гиалуронидаза ингибитор c1-эстеразы (ч)	06 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
08 Ф. свертывания крови IX (p)	08 даклизумаб В. против вируса гриппа (инакт)	08 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	08 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
09 инсулина деглудек и инсулина аспарт	09 леногестрел адалимумаб-атто олатумаб безлостумаб	09 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	09 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
10 Ф. свертывания крови X (ч)	10 аспатаза альфа асфатаза альфа	10 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	10 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
11 талимонген лазерпарепвек меполумаб кобиметиниб осиметриниб Ф. антигемофильный (p) пептирированный	11 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	11 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	11 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
12 даратумаб иксазомиб нецтитумаб В. против гриппа, адьювантная	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан
12 Ф. фон Виллебранда (p) себелипаза альфа электиниб инсулина гларгин	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	12 ритуксимаб инсулин (ч) в NaCl	05 тафамидис метлумин дроспиренон альбелсис Ф. свертывания крови VIIa (p)-Jscv	05 пемигатиниб тумактиниб сацитуумаб гонитекан	05 релуголикс, эстрадиол и норэтиндрона ацетат инфигратиниб соторасиб	пегфилграстим В. против кори, эпидемического паротита и краснухи живая вугрибан

Рисунок 4 – Перечень биофармацевтических лекарственных препаратов одобренных FDA с 2015 по 2022 гг.

Примечание: цифрами отмечены год (горизонтально) или месяц (вертикально) одобрения, общее число полужирным число одобренных препаратов для лечения онкологических заболеваний, курсивом отмечено оригинальное количество оригинальных препаратов, применяемых при онкологических заболеваниях. Значение цветовой индикации приведено в рисунке.

Разработка и валидация молекулярных мишеней

В настоящее время наиболее стремительно развивающимся сегментом в области биопрепаратов является разработка биотехнологических ЛП, пионером в области которой выступала компания Eli Lilly (Индия), впервые освоившая выпуск рекомбинантного инсулина (хумулина) в 1982 г. Эта технология основывается на использовании «обратного инжиниринга», который в той или иной степени применим для разработки любого современного биотехнологического препарата. После изучения молекулярных аспектов патогенеза заболевания становится возможным выделить вещества, недостаток (например, недостаток определенных ферментов при ферментопатиях) или избыток (например, избыток цитокинов при ревматологических заболеваниях) которых играет ключевую роль в прогрессировании заболевания [27, 28]. Для того чтобы в достаточной степени охарактеризовать потенциальную мишень, применяется сочетание множества методов различных областей наук: структурной биологии (рентгеноструктурного анализа, ЯМР, криоэлектронной микроскопии) – для выявления функциональных участков и сайтов связывания биомолекул; молекулярной биологии и генетики (секвенирование нуклеиновых кислот) – для поиска выраженных взаимосвязей между генотипом и фенотипом; протеомных технологий (масс-спектрометрия, хроматография, двумерный электрофорез) – для сопоставления протеомных карт, полученных у здоровых лиц и при патологиях; флуоресцентной микроскопии – для выявления внутриклеточного расположения отдельных белков и их колокализации с другими белками; вычислительной биологии – для моделирования структуры и динамики биомолекул *in silico*, т.е. без проведения трудоёмких экспериментов [29–32]. На следующем этапе необходимо валидировать найденную мишень, т.е. подтвердить ее значимость для развития заболевания на адекватной экспериментальной модели и выявить ключевые маркеры, которые могут быть использованы для последующей оценки выраженности заболевания [33–35].

Как правило, в роли мишеней для ЛС выступают полипептиды, обладающие собственной функциональной активностью: гормоны, рецепторы, транспортные белки и ферменты. По различным подсчетам, применяющиеся в настоящее время ЛС, в совокупности имеют в качестве мишеней до 400 различных белков, и еще не менее 700 белков были идентифицированы при помощи биоинформатических подходов. Мишеней, на которые направлены молекулы, получаемые химическим синтезом, относительно немного: в частности, изучение функциональных характеристик и внутриклеточных каскадов рецепторов, связанных

с G-белками (GPCR), стало основой разработки примерно одной трети существующих ЛС. Транспортные белки (ионные каналы) и ферменты являются мишенями 29 и 15% существующих ЛС [36, 37].

При необходимости заместительной терапии задача разработчика становится в достаточной степени простой: воспроизвести полипептид, не функционирующий должным образом, в организме больного. По указанной логике производилась разработка не только инсулинов различных классов, но также ряда иных ЛС, например, идурсульфазы – фермента, предназначенного для заместительной терапии у пациентов с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера). В то же время принцип «структура – активность» применим и в области биопрепаратов. В частности, его иллюстрацией является целый класс ЛП моноклональных антител, примерами которых являются как ингибиторы ферментов (иматиниб), так и блокаторы определенных цитокинов (инфликсимаб, адалимумаб, дупилумаб), широко применяющихся в терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний. Принципиально биопрепараты, обладая более высокой молекулярной массой, в подобных случаях имеют преимущества перед малыми молекулами, поскольку они оказываются способными высоко и специфично связаться с более крупными структурами, в т.ч. даже с такими сложными мишенями, как растворимые белки [38, 39].

Доклинические и клинические исследования

Роль доклинических исследований в разработке биопрепаратов неоднозначна, поскольку многое будет зависеть от баланса между чувствительностью экспериментальной модели и возможностью экстраполяции результатов эксперимента на клинические характеристики АФС. В частности, исследования *in vitro* будут уступать по значимости для прогнозирования клинических характеристик тестам *in vivo*. Однако они, обладая достаточной воспроизводимостью и наиболее высокой чувствительностью к изменениям молекулярной структуры АФС, становятся незаменимым инструментом для контроля качества готового продукта. Возможности для исследований *in vivo* зависят от доступности подходящей экспериментальной модели, релевантной по отношению к человеку и учитывающей возможные плейотропные эффекты, видоспецифичность и иммуногенность исследуемого ЛС, а также позволяющей в достаточной степени оценивать зависимость «доза – эффект» и «плазменная концентрация – эффект». Например, для оценки фармакологических эффектов биологических молекул с достаточно высокой степенью консервативности (инсулин и другие пептидные гормоны) могут подходить любые виды лабораторных животных, в то время как для

исследований препаратов моноклональных антител предпочтительными видами становятся нечеловекообразные приматы².

Как правило, под релевантным видом понимают животных, у которых ЛС проявляет соответствующую фармакологическую активность за счет взаимодействия с рецептором, активным центром или эпитопом определенного белка, поэтому для поиска релевантных видов используются различные методы, в том числе иммунохимические и функциональные тесты, необходимые для оценки распределения мишеней в тканях. В частности, при исследованиях моноклональных антител релевантными видами становятся животные, имеющие экспрессию необходимого эпитопа и аналогичный профиль перекрестной реактивности в тканях (при сравнении с тканями человека). Другим значимым аспектом выбора является потенциальная иммуногенность биологических молекул, в особенности терапевтических белков. Иммуногенность может приводить не только к тяжелым, потенциально смертельным нежелательным реакциям (анафилактический шок, цитокиновый шторм), но и к снижению эффективности ЛС за счет появления антилекарственных антител (Antidrug Antibodies, ADAs), способных блокировать связывание ЛС с мишенью или изменять скорость его выведения из организма. На иммуногенный потенциал биопрепарата влияет его источник получения и особенности структуры: например, высоко иммуногенные мышинные антитела последовательно заменяли на химерные, гуманизированные и полностью человеческие антитела для снижения вероятности выработки ADAs у человека, однако подобные модификации могут приводить к большей иммуногенности у животных. Поэтому для правильной интерпретации результатов исследований с многократным дозированием становится важной оценка гуморального иммунного ответа на введение исследуемого ЛС: например, титр антител, количество животных, у которых зарегистрирована выработка антител, свойства индуцированных антител (нейтрализующая активность или её отсутствие), а также его корреляцию с изменениями фармакологических и/или токсических свойств. Выявление антител у животных не позволяет прогнозировать развитие иммунного ответа у человека, в связи с чем данное явление не должно выступать как единственная причина досрочного прекращения доклинических исследований или изменения их продолжительности, за исключением случаев, когда развитие иммунного ответа является причиной модификации эффектов препарата у значительной части животных [40, 41].

Для выбора релевантных видов лабораторных животных следует применять многоуровневый подход, учитывающий как наличие соответствующих

мишеней, так и возможный профиль иммуногенности, способный повлиять на результаты исследований с многократным дозированием (Рис. 2).

На первом этапе следует оценить идентичность мишени на уровне аминокислотной последовательности, на следующем – экспрессию мишени, а также наличие аналогичных лигандов и рецепторных сигнальных путей в целевых тканях и нецелевых тканях, в т.ч. для оценки возможной перекрестной реактивности. Далее требуется оценить сопоставимость характеристик мишени у рассматриваемого вида животных и человека, что, как правило, осуществляется в ходе исследований *in vitro*, необходимых для оценки аффинности связывания, активности и фармакодинамического ответа как на клеточном, так и на организменном уровне. При отсутствии релевантных биологических видов и/или при наличии должного обоснования, допустимо использование альтернативных подходов: использование вместо целевой АФС гомологичных молекул, применение гуманизированных (в т.ч. трансгенных) животных или использование исключительно данных *in vitro* (неприменимых для обоснования отсутствия токсикологических исследований)³.

В токсикологических исследованиях, напротив, использование гомологов не допускается, поскольку в них тестированию подлежит конечный продукт (как правило, уже в готовой лекарственной форме, которую предполагается использовать в клинических испытаниях). Выбор видов для токсикологических исследований, как правило, основывается на тех же принципах, что и для фармакодинамических, при этом необходимо, чтобы токсикологические исследования проводились как минимум на одном виде, у которого была продемонстрирована фармакологическая активность. В то же время требования к токсикологическим исследованиям биопрепаратом можно назвать менее строгими, чем к исследованиям малых молекул: проведения исследований мутагенности и канцерогенности не требуется, в то время как необходимость в исследованиях репродуктивной токсичности определяется в зависимости от свойств ЛС, планируемых показаний к применению и характеристик целевой популяции пациентов [42, 43].

Тем не менее, даже выбор наиболее релевантной модели не может гарантировать успех клинических исследований: с одной стороны, это связано с невозможностью получения адекватных данных об иммуногенности человеческих или гуманизированных белков у человека, а с другой – с межвидовыми различиями в строении и/или экспрессии определенных белков. В частности, известен печальный пример провала в 2006 году исследования I фазы ЛС терализумаба (TGN1412) – гуманизированного моноклонального антитела,

² Там же.

³ Там же.

предназначавшегося для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза и ревматоидного артрита. Введение препарата в дозе, которая была в 500 раз ниже признанной безопасной у животных, спровоцировало у добровольцев синдром высвобождения цитокинов, что было обусловлено отсутствием экспрессии молекул CD28 (мишень терализумаба) на CD4+-лимфоцитах яванских макаков, использовавшихся в доклинических исследованиях безопасности препарата. [44, 45]. Примечательно, что в исследовании 2016 года, выполненного на гуманизированных мышях, способность терализумаба вызывать синдром высвобождения цитокинов, разрушение лейкоцитов и другие нежелательные эффекты, также была подтверждена [46]. Хотя этот прецедент привел к более настороженному отношению к исследованиям биопрепаратов, общий принцип проведения исследований I–III фаз существенно не отличается от такового при проведении исследований ЛП, содержащих АФС, полученные методами химического синтеза: во всех случаях суть испытаний сводится к последовательной оценке безопасности, взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой, подбору оптимальной дозы при целевых показаниях к применению и подтверждению клинической значимости наблюдаемых проявлений с оценкой общей эффективности и безопасности. Единственным принципиальным отличием является обязательное включение в программу клинической разработки любого биотехнологического препарата (включая биоаналоги) оценки иммуногенности (клинически значимых случаях образования титров антител и сохранения их титра в течение определенного времени), в т.ч. и в пострегистрационном периоде⁴.

Активные фармацевтические субстанции биологического происхождения

Контроль качества биопрепаратов требуется для подтверждения преемственности между каждым из последовательных этапов его разработки, описанных выше. Обеспечение и контроль качества для биотехнологических продуктов сложнее, чем для малых молекул, что связано как с большей сложностью химической структуры, так и непосредственно с производственными процессами. Как правило, производство биопрепаратов, в сравнении с ЛС из группы так называемых малых молекул, более продолжительно, требует большего количества сырья и отличается существенно большим количеством критических технологических стадий, требующих учета большого количества факторов при прогнозировании возможных рисков⁵.

Ключевыми особенностями биологических АФС являются высокая молекулярная масса, сложная трехмерная структура (в т.ч. в связи с наличием третичной / четвертичной структуры, определенного

соотношения изоформ, высокой гетерогенности, а также процессов гликозилирования), уникальность исходных материалов (в т.ч. используемых клеточных линий и вирусных векторов), высокая чувствительность к условиям хранения и термолабильность, а также высокий потенциал иммуногенности. Указанное выше диктует особые требования к организации и качеству производства на всех этапах, доклинических и клинических исследований АФС биотехнологического происхождения, поскольку даже незначительные изменения производственного процесса (в т.ч. при масштабировании или трансфере) могут существенно повлиять не только на профиль примесей в АФС, но также на ее структуру и, следовательно, на возможную эффективность и безопасность. Поэтому важное внимание в документах, регламентирующих разработку и регистрацию биопрепаратов, отводится исследованиям сопоставимости (подтверждение отсутствия клинически значимых различий между биопрепаратами после внесения изменений в технологию производства относительно биологического ЛП, произведенного по неизменной технологии). Для ЛП, содержащих АФС, полученные методами химического синтеза, как правило, подобные подтверждения сводятся к анализу идентичности / сопоставимости готовых лекарственных форм. Исследования проводят по показателям, заявленным в спецификации, а в отдельных случаях могут требоваться результаты теста сравнительной кинетики растворения или клинического исследования биоэквивалентности. Данные испытания направлены на подтверждение сопоставимости скорости высвобождения и абсорбции АФС из готовой лекарственной формы, которые, в случае успеха, позволяют в полной мере экстраполировать ранее полученные сведения об эффективности и безопасности готового препарата на его обновленную версию⁶. Биотехнологические препараты в абсолютном большинстве случаев представляют собой водные растворы в момент введения. В случае с АФС, полученных путем химического синтеза, такая лекарственная форма позволяла бы полностью избежать исследований биоэквивалентности. Однако для подтверждения их сопоставимости будет требоваться целый комплекс испытаний, что особенно важно для разработки биоаналогичных ЛП – биопрепаратов, содержащих версию действующего вещества зарегистрированного оригинального (референтного) биопрепарата, для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности. Важно также отметить, что выбор методов изучения и/или подтверждения заявленных физико-химических, биологических и клинических характеристик биопрепарата определяется не только актуальными руководствами и/или рекомендациями,

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

но также и общим уровнем научных знаний. Применимость подхода биоаналогичности к конкретному биопрепарату зависит от доступности современных аналитических методов, использованных производственных процессов, а также наличия клинических моделей для оценки сопоставимости⁷.

Существующие руководства Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для медицинского применения (The International Council for Harmonisation, ICH)⁸, лежащие в основе регуляторных требований к разработке ЛП, включают отдельные руководства, применимые исключительно к биопрепаратам (например, руководство по доклинической оценке безопасности биотехнологических ЛС (S6(R1))⁹, руководства по вирусной безопасности (Q5A)¹⁰, анализу экспрессионных конструкций (Q5B)¹¹, оценке стабильности получаемого продукта (Q5C)¹², характеристике используемых клеточных линий (Q5D)¹³, проверке сопоставимости продуктов при изменении производственного процесса (Q5E)¹⁴, а также отдельное руководство по подготовке спецификаций на биопрепараты (Q6B)¹⁵. Регуляторные агентства также публикуют собственные руководства, посвященные отдельным подгруппам биологических средств; например, Европейским агентством ЛС (European Medicines Agency, EMA) опубликовано более 40 руководств, подавляющее

большинство которых также посвящено аспектам качества биопрепаратов: способам выражения активности при указании дозировки, характеристике используемых векторных конструкций, составлению спецификаций на моноклональные антитела, валидации производственного процесса, контролю качества отдельных групп биопрепаратов (вакцин, продуктов, получаемых из плазмы крови человека, генотерапевтических средств и др.), а также ряд других частных руководств¹⁶.

Биопрепараты, в отличие от малых молекул, лишены полной зависимости между структурными и функциональными свойствами, а аналитические методы не позволяют в полной мере изучить все параметры, значимые для безопасности и эффективности, что делает «классические» спецификации (с такими показателями, как описание, количественное определение, микробиологическая чистота, родственные примеси и др.) менее универсальными инструментами в обеспечении качества. Главными параметрами биотехнологических продуктов становятся подлинность, чистота, иммуногенность, биологическая активность и стабильность¹⁷.

Для определения подлинности проводят тщательное изучение физико-химических свойств, в рамках которого используется сочетание различных методов анализа: например, колориметрические методы используют для определения общей концентрации белка; иммуноферментный анализ – для подтверждения иммунохимической подлинности; хроматографические методы, электрофорез и различные виды блоттинга – для определения молекулярной массы, профиля заряженных вариантов, профиля посттрансляционных модификаций и др.; масс-спектрометрию – для определения молекулярной массы, профиля гликозилирования, правильности образования дисульфидных связей, а также N- и C-терминальное секвенирование в сочетании с пептидным картированием – для определения первичной пептидной последовательности. При этом подлинность необходимо определять на всех стадиях фармацевтической разработки, в том числе как для рутинного контроля серий при коммерческом производстве, так и на этапах доклинических исследований¹⁸.

Требования к чистоте¹⁹ биопрепарата отличаются от таковых для малых молекул, поскольку примеси в них могут быть как вариантами целевого продукта,

⁷ Там же.

⁸ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Official web site. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ich.org/>

⁹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (2011). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

¹⁰ ICH harmonised guideline. Q5A(R2) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin (2023). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q5A%28R2%29_Guideline_2023_1101.pdf

¹¹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of R-DNA Derived Protein Products (1995). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B%20Guideline.pdf>

¹² ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (1995). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf>

¹³ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (1997). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D%20Guideline.pdf>

¹⁴ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process (2004). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>

¹⁵ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>

¹⁶ Biological Guidelines | European Medicines Agency. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/biological-guidelines>

¹⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Совет Евразийской экономической комиссии. 3 ноября 2016 г.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

так и производственными примесями. Полное удаление примесей, как правило, невозможно, поэтому они должны быть охарактеризованы в аспекте их влияния на профиль эффективности и безопасности ЛП. Наиболее часто для контроля чистоты биопрепаратов применяют сочетание нескольких методов: эксклюзионной хроматографии (для определения агрегатов и возможных продуктов расщепления), капиллярного электрофореза (для определения продуктов химической модификации белка и низкомолекулярных продуктов его деградации), пептидного картирования (для выявления изменений аминокислотного состава), хроматографии высокого разрешения (для определения прочих белковых и низкомолекулярных примесей).

Вирусная безопасность²⁰ обеспечивается путем проверки исходных материалов на наличие вирусов, валидации производственного процесса в аспекте влияния на количество вирусных частиц, а также путем тестирования продуктов разных стадий производства на наличие вирусов.

Иммуногенность²¹, под которой понимается способность ЛС вызывать иммунный ответ, наиболее часто возникает при использовании терапевтических белков. Значительное влияние на иммуногенность белков могут оказывать различные посттрансляционные модификации, в т.ч. гликозилирование, образование агрегатов и химические модификации, для контроля которых оценивается при определении подлинности и чистоты. В то же время методы выявления ADAs (как правило, при помощи иммуноферментного анализа) и оценки их нейтрализующей активности по отношению к ЛС также должны входить в спецификацию на биотехнологические препараты.

Биологическая активность²² является ключевым показателем качества биопрепарата, поскольку она коррелирует с его клинической эффективностью. Как правило, используется несколько методик, однако все они так или иначе должны проводиться в живых системах – клетках и культурах тканей *in vitro* или на лабораторных животных *in vivo*. Очевидно, что результаты проведения подобных испытаний могут быть переменными, поэтому разработка подходящих методик, способных обеспечивать надежность, воспроизводимость и точность результатов измерений, начинается вместе с разработкой препарата, в т.ч. в ходе доклинических исследований, и может продолжаться вплоть до начала клинических исследований III фазы (Рис. 3).

Как отмечено выше, биопрепараты могут быть чувствительны к свету, механическим воздействиям и колебаниям температуры, поэтому испытания стабильности²³ отличаются

от таковых, проводимых для малых молекул. В частности, результаты ускоренного эксперимента по определению стабильности биопрепарата не могут быть экстраполированы на более длительный срок хранения, поэтому для регистрации потребуются данные по стабильности в течение всего предполагаемого срока хранения в реальных условиях. Оценка стабильности биопрепаратов обязательно будет включать оценку подлинности, чистоты (особенно продуктов деградации) и биологической активности в течение минимум 6 мес.

Биопрепараты, одобренные FDA с 2015 по 2022 гг.

За период с 2015 по 2022 гг. FDA одобрило применение 341 ЛП, созданного биотехнологическим путем, 120 из них ориентировано на лечение онкологических заболеваний, 91 – представлены оригинальными молекулами (Рис. 4). Это свидетельствует о том, что, с одной стороны, проблема распространения онкологических заболеваний продолжает оставаться серьезной угрозой, поиск и разработка средств борьбы с ней имеют достаточное финансирование, а с другой – указывает на значительные успехи в области фундаментальных представлений о патогенезе заболевания и прогрессе в области технологий управления им. Анализируя количество одобрений препаратов по годам, можно сделать вывод об их равномерном распределении с отчетливой тенденцией к постепенному увеличению. В основном одобренные ЛП представлены оригинальными продуктами (в количестве 230), 92 из которых относятся к препаратом для лечения онкологических заболеваний, 25 представлены новыми лекарственными формами (за 2020, 2021 и 2022 гг. нет одобрений, связанных с регистрацией препаратов в новой лекарственной форме), 14 – дженериками, 3 из которых относятся к препаратам для лечения онкологических заболеваний, 3 препарата одобрено в связи с внесением нового показания к применению, 22 – в связи с перерегистрацией, 28 – смена производителя и 17 препаратов были одобрены, как новые комбинации, 8 из которых применяют при лечении онкологических заболеваний. Анализируя эти данные, можно сделать вывод, подтверждающий утверждение об устойчивом росте фармацевтического рынка, основным драйвером которого являются оригинальные ЛП, новые комбинации и лекарственные формы, а также расширение показаний к применению уже известных лекарств [47–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные биологические препараты, разрабатываемые методами обратного инжиниринга, представляют собой апогей развития подхода «структура – активность», применявшегося ранее

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

²² Там же.

²³ Там же.

при разработке малых молекул. Биотехнологические препараты могут представлять собой незаменимые средства таргетной и персонализированной терапии, однако их разработка усложнена необходимостью тщательного отбора релевантных биологических видов и экспериментальных моделей, применяемых не только в рамках доклинических исследований, но и для рутинного контроля качества готовых продуктов. Контроль качества биопрепаратов является наиболее значимым аспектом их разработки. Проведенный

анализ отмечает имеющиеся успехи и перспективы в области разработки биопрепаратов, подчеркивая их ключевую роль в будущих преобразованиях в области лечения редких и онкологических заболеваний, приближая эру персонализированной медицины. Отслеживание направлений разработки и технологические подходы, а также приверженность мировым методологическим и регуляторным аспектам может стать катализатором в развитии российской фармакологии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин – идея и планирование структуры работы, оформление графического материала; Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, О.В. Иванова, Н.А. Лычева, С.А. Воскресенский – сбор материала и написание черновика рукописи; Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов, К.Н. Корянова – анализ, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; А.Г. Солодовников, А.В. Заборовский, И.И. Макаренко, Р.В. Драй, В.И. Петров – написание материала по узкоспециализированным разделам, утверждение финальной версии рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Huayamare S.G., Lokugamage M.P., Da Silva Sanchez A.J., Dahlman J.E. A systematic analysis of biotech startups that went public in the first half of 2021 // *Current Research in Biotechnology*. – 2022. – Vol. 4. – P. 392–401. DOI: 10.1016/j.crbiot.2022.09.004
2. Frame N., Casasanta M., Ben-Joseph O. The winding journey of biotech capital raising: deciphering the jargon // *Trends in Biotechnology*. – 2023. – Vol. 41, No. 10. – P. 1213–1215. DOI: 10.1016/j.tibtech.2023.06.011
3. Kohn D.B., Chen Y.Y., Spencer M.J. Successes and challenges in clinical gene therapy // *Gene Ther.* – 2023. – Vol. 30, No. 10–11. – P. 738–746. DOI: 10.1038/s41434-023-00390-5
4. Sayed N., Allawadhi P., Khurana A., Singh V., Navik U., Pasumarthi S.K., Khurana I., Banothu A.K., Weiskirchen R., Bharani K.K. Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications // *Life Sci.* – 2022. – Vol. 294. – Art. ID: 120375. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120375
5. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N., Del Rincon S.V., Papneja N., Miller W.H. Jr. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future // *Curr Oncol.* – 2020. – Vol. 27, Suppl 2. – P. S87–S97. DOI: 10.3747/co.27.5223
6. Hegde P.S., Chen D.S. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy // *Immununity*. – 2020. – Vol. 52, No. 1. – P. 17–35. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.011
7. El-Kadiry A.E., Rafei M., Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – Art. ID: 756029. DOI: 10.3389/fmed.2021.756029
8. Weth F.R., Hoggarth G.B., Weth A.F., Paterson E., White M.P.J., Tan S.T., Peng L., Gray C. Unlocking hidden potential: advancements, approaches, and obstacles in repurposing drugs for cancer therapy // *British Journal of Cancer*. – 2023. DOI: 10.1038/s41416-023-02502-9
9. Spellicy S.E., Hess D.C. Recycled Translation: Repurposing Drugs for Stroke // *Transl Stroke Res.* – 2022. – Vol. 13, No. 6. – P. 866–880. DOI: 10.1007/s12975-022-01000-z
10. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Бакулин Д.А., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Джавахян М.А., Макаренко И.Е., Драй Р.В., Заборовский А.В., Шаталова О.В., Стрыгин А.В., Петров В.И., Плетень А.П., Прокопов А.А., Татаренко-Козмина Т.Ю. Обзор лекарственных средств, одобренных FDA в 2022 году // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 193–210. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-193-210
11. Mello M.M. Barriers to Ensuring Access to Affordable Prescription Drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2020. – Vol. 60. – P. 275–289. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023518
12. Zimmermann B.M., Eichinger J., Baumgartner M.R. A systematic review of moral reasons on orphan drug reimbursement // *Orphanet J Rare Dis.* – 2021. – Vol. 16, No. 1. – Art. ID: 292. DOI: 10.1186/s13023-021-01925-y
13. Althobaiti H., Seoane-Vazquez E., Brown L.M., Fleming M.L., Rodriguez-Monguio R. Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Vol. 11, No. 4. – Art. ID: 558. DOI: 10.3390/healthcare11040558
14. Paolini Sguazzi G., Muto V., Tartaglia M., Bertini E., Compagnucci C. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) and Gene Therapy: A New Era for the Treatment of Neurological Diseases // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, No. 24. – Art. ID: 13674. DOI: 10.3390/ijms222413674
15. Chavez M., Chen X., Finn P.B., Qi L.S. Advances in CRISPR therapeutics // *Nat Rev Nephrol.* – 2023. – Vol. 19, No. 1. – P. 9–22. DOI: 10.1038/s41581-022-00636-2

16. Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Биоаналоги: воспроизведение клинического профиля с помощью современных биотехнологий // Ремедиум. – 2021. – № 2. – С. 8–24. DOI: 10.21518/1561-5936-2021-2-8-24
17. Yuan S., Shen D.D., Jia R., Sun J.S., Song J., Liu H.M. New drug approvals for 2022: Synthesis and clinical applications // *Med Res Rev.* – 2023. – Vol. 43, No. 6. – P. 2352–2391. DOI: 10.1002/med.21976
18. Chia C.S.B. A Patent review on FDA-approved antibody-drug conjugates, their linkers and drug payloads // *ChemMedChem.* – 2022. – Vol. 17, No. 11. – Art. ID: e202200032. DOI: 10.1002/cmdc.202200032
19. Gurgula O. Strategic patenting by pharmaceutical companies – should competition law intervene? // *IIC Int Rev Ind Prop Copyr Law.* – 2020. – Vol. 51, No. 9. – P. 1062–1085. DOI: 10.1007/s40319-020-00985-0
20. Орлова А.И. Патентные стратегии в фармацевтике: «патентное озеленение» // *Журнал Суда по интеллектуальным правам.* – 2019. – № 26. – С. 83–89.
21. Martins A.C., Albericio F., de la Torre B.G. FDA Approvals of Biologics in 2022 // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, No. 5. – Art. ID: 1434. DOI: 10.3390/biomedicines11051434
22. Mullard A. 2023 FDA approvals // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2024. DOI: 10.1038/d41573-024-00001-x
23. Sharma K., Sharma K.K., Sharma A., Jain R. Peptide-based drug discovery: Current status and recent advances // *Drug Discov Today.* – 2023. – Vol. 28, No. 2. – Art. ID: 103464. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.103464
24. Berdigaliyev N., Aljofan M. An overview of drug discovery and development // *Future Med Chem.* – 2020. – Vol. 12, No. 10. – P. 939–947. DOI: 10.4155/fmc-2019-0307
25. Kayser V., Ramzan I. Vaccines and vaccination: history and emerging issues // *Hum Vaccin Immunother.* – 2021. – Vol. 17, No. 12. – P. 5255–5268. DOI: 10.1080/21645515.2021.1977057
26. Alamgir A.N.M. Bioactive compounds and pharmaceutical excipients derived from animals, marine organisms, microorganisms, minerals, synthesized compounds, and pharmaceutical drugs. therapeutic use of medicinal plants and their extracts: volume 2. – 2018. – P. 311–406. DOI: 10.1007/978-3-319-92387-1_4
27. Bellinva S., Edwards C.J. Explaining biosimilars and how reverse engineering plays a critical role in their development // *Expert Opin Drug Discov.* – 2020. – Vol. 15, No. 11. – P. 1283–1289. DOI: 10.1080/17460441.2020.1796627
28. Motika S.E., Hergenrother P.J. Re-engineering natural products to engage new biological targets // *Nat Prod Rep.* – 2020. – Vol. 37, No. 11. – P. 1395–1403. DOI: 10.1039/d0np00059k
29. David F., Davis A.M., Gossing M., Hayes M.A., Romero E., Scott L.H., Wigglesworth M.J. A perspective on synthetic biology in drug discovery and development-current impact and future opportunities // *SLAS Discov.* – 2021. – Vol. 26, No. 5. – P. 581–603. DOI: 10.1177/24725552211000669
30. Robertson M.J., Meyerowitz J.G., Skiniotis G. Drug discovery in the era of cryo-electron microscopy // *Trends Biochem Sci.* – 2022. – Vol. 47, No. 2. – P. 124–135. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.06.008
31. Santos I.C., Brodbelt J.S. Recent developments in the characterization of nucleic acids by liquid chromatography, capillary electrophoresis, ion mobility, and mass spectrometry (2010-2020) // *J Sep Sci.* – 2021. – Vol. 44, No. 1. – P. 340–372. DOI: 10.1002/jssc.202000833
32. Campuzano I.D.G., Sandoval W. Denaturing and Native Mass Spectrometric Analytics for Biotherapeutic Drug Discovery Research: Historical, Current, and Future Personal Perspectives // *J Am Soc Mass Spectrom.* – 2021. – Vol. 32, No. 8. – P. 1861–1885. DOI: 10.1021/jasms.1c00036
33. Akkapeddi P., Teng K.W., Koide S. Monobodies as tool biologics for accelerating target validation and druggable site discovery // *RSC Med Chem.* – 2021. – Vol. 12, No. 11. – P. 1839–1853. DOI: 10.1039/d1md00188d
34. Sim D.S., Kauser K. *In vivo* target validation using biological molecules in drug Development // *Handb Exp Pharmacol.* – 2016. – Vol. 232. – P. 59–70. DOI: 10.1007/164_2015_17
35. Loewa A., Feng J.J., Hedtrich S. Human disease models in drug development // *Nat Rev Bioeng.* – 2023. – P. 1–15. DOI: 10.1038/s44222-023-00063-3
36. Bull S.C., Doig A.J. Properties of protein drug target classes // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, No. 3. – Art. ID: e0117955. DOI: 10.1371/journal.pone.0117955
37. Cheng L., Xia F., Li Z., Shen C., Yang Z., Hou H., Sun S., Feng Y., Yong X., Tian X., Qin H., Yan W., Shao Z. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling // *Mol Biomed.* – 2023. – Vol. 4, No. 1. – Art. ID: 46. DOI: 10.1186/s43556-023-00156-w
38. Wang L., Wang N., Zhang W., Cheng X., Yan Z., Shao G., Wang X., Wang R., Fu C. Therapeutic peptides: current applications and future directions // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol. 7, No. 1. – Art. ID: 48. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4
39. Alejandra W.P., Miriam Irene J.P., Fabio Antonio G.S., Patricia R.R., Elizabeth T.A., Aleman-Aguilar J.P., Rebeca G.V. Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: A review // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 120. – Art. ID: 110376. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110376
40. Bussiere J.L. Species selection considerations for preclinical toxicology studies for biotherapeutics // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2008. – Vol. 4, No. 7. – P. 871–877. DOI: 10.1517/17425255.4.7.871
41. Vaisman-Mentesh A., Gutierrez-Gonzalez M., DeKosky B.J., Wine Y. The molecular mechanisms that underlie the immune biology of anti-drug antibody formation following treatment with monoclonal antibodies // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. ID: 1951. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01951
42. Prior H., Haworth R., Labram B., Roberts R., Wolfreys A., Sewell F. Justification for species selection for pharmaceutical toxicity studies // *Toxicol Res (Camb).* – 2020. – Vol. 9, No. 6. – P. 758–770. DOI: 10.1093/toxres/tfaa081
43. Namdari R., Jones K., Chuang S.S., Van Cruchten S., Dincer Z., Downes N., Mikkelsen L.F., Harding J., Jäckel S., Jacobsen B., Kinyamu-Akunda J., Lortie A., Mhedhbi S., Mohr S., Schmitt M.W., Prior H. Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 126. – Art. ID: 105029. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.105029
44. Attarwala H. TGN1412: From Discovery to Disaster // *J Young Pharm.* – 2010. – Vol. 2, No. 3. – P. 332–336. DOI: 10.4103/0975-1483.66810
45. Eastwood D., Findlay L., Poole S., Bird C., Wadhwa M., Moore M., Burns C., Thorpe R., Stebbings R. Monoclonal antibody TGN1412 trial failure explained by species differences in CD28 expression on CD4+ effector memory

- T-cells // Br J Pharmacol. – 2010. – Vol. 161, No. 3. – P. 512–526. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00922.x
46. Weißmüller S., Kronhart S., Kreuz D., Schnierle B., Kalinke U., Kirberg J., Hanschmann K.M., Waibler Z. TGN1412 induces lymphopenia and human cytokine release in a humanized mouse model // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, No. 3. – Art. ID: e0149093. DOI: 10.1371/journal.pone.0149093
47. Bhutani P., Joshi G., Raja N., Bachhav N., Rajanna P.K., Bhutani H., Paul A.T., Kumar R. U.S. FDA approved drugs from 2015-june 2020: A perspective // J Med Chem. – 2021. – Vol. 64, No. 5. – P. 2339–2381. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01786
48. Brown B.L., Mitra-Majumdar M., Joyce K., Ross M., Pham C., Darrow J.J., Avorn J., Kesselheim A.S. Trends in the quality of evidence supporting FDA drug approvals: results from a literature review // J Health Polit Policy Law. – 2022. – Vol. 47, No. 6. – P. 649–672. DOI: 10.1215/03616878-10041093
49. Passi I., Salwan S., Kumar B. US-FDA approved drugs in 2020 and 2021: A review // Mini Rev Med Chem. – 2023. – Vol. 23, No. 12. – P. 1273–1297. DOI: 10.2174/1389557523666221208104530
50. Al-Madhagi H.A. FDA-approved drugs in 2022: A brief outline // Saudi Pharm J. – 2023. – Vol. 31, No. 3. – P. 401–409. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.01.007

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейрорепродуктивной фармакологии НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

Солодовников Александр Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент, директор по управлению качеством, ООО «Статэндокс». ORCID ID: 0000-0002-4564-2168. E-mail: asolodovnikov@statandocs.com

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Лычева Наталья Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0002-5842-5728. E-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru

Воскресенский Сергей Андреевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: Voskresenskiy_1983@mail.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Иванова Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru