

Редакционная статья / Editorial article

Ежегодная конференция «Разработка и регистрация биотехнологических лекарственных средств» прошла в Москве 17 июня

Летнее мероприятие было посвящено обсуждению отдельных аспектов разработки, исследований и регистрации биотехнологических лекарственных средств. В рамках конференции мы говорили про доклинические, клинические исследования, производство различных групп биотехнологических лекарственных препаратов, в т. ч. гепарины, моноклональные антитела, пептидные препараты. Организаторы конференции – ООО «Центр фармацевтической аналитики» и научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств».

Annual Conference "Drug Development and Registration of Biotechnological Drugs" was Held in Moscow on June 17

The summer event was devoted to the discussion of certain aspects of the development, research and registration of biotechnological drugs. During the conference, we have discussed preclinical, clinical research, production of various groups of biotechnological drugs, including heparins, monoclonal antibodies, peptide drugs. The organizers of the conference are the LLC "Center of Pharmaceutical Analytics" and the scientific and production journal "Drug development & registration".



Мероприятие проходило в живом формате в Технопарке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении. Среди посетителей мероприятия сотрудники отделов разработки ЛС фарм-предприятий, сотрудники отделов регистрации фармацевтических компаний, сотрудники контрактно-исследовательских организаций, сотрудники научных и образовательных учреждений.

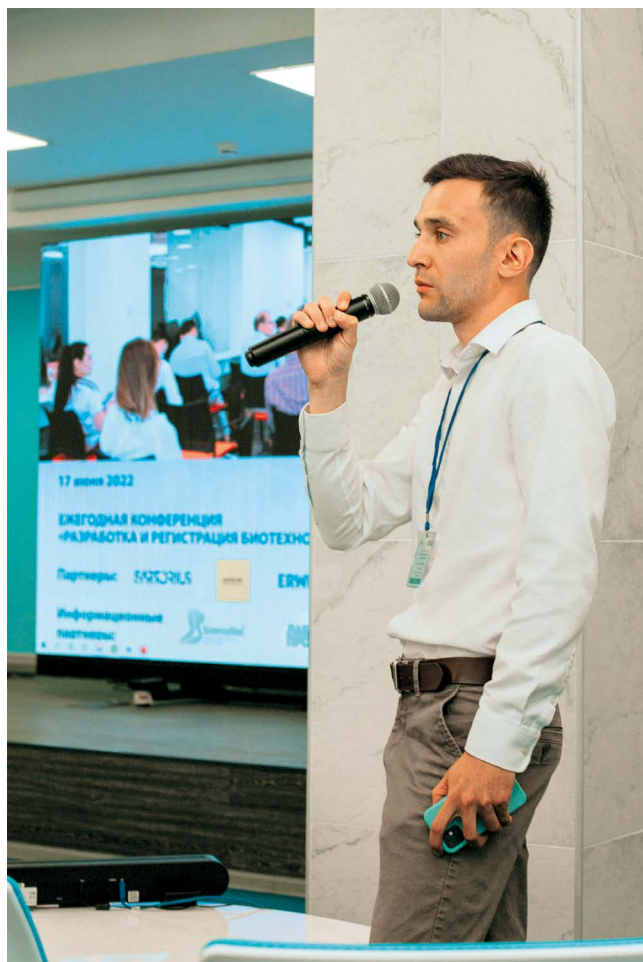
Всего конференцию посетило около 130 человек. Слушатели отметили высокий уровень организации мероприятия, высокую профессиональную ценность представленного материала и выразили желание посещать подобные мероприятия в дальнейшем.

Программа конференции традиционно состояла из трех секций. В рамках первой секции были представлены новейшие решения, применяемые на этапе разработки и исследований ЛС.

Первый доклад был представлен специалистом компании **Sartorius Bioanalytics**, который рассказал об использовании технологической платформы безмаркерной интерферометрии биослоя Octet BLI для характеристики критически важных молекул в процессе разработки лекарств.

Системы Sartorius Octet® сконструированы с использованием оптической технологии безмаркерной интерферометрии биослоя (BLI) и обеспечивают быстрый и надежный анализ белка без использования микрофлюидных технологий.

Платформа Octet® представляет собой комплексный инструмент для анализа и определения характеристик молекулярных взаимодействий, таких как взаимодействия «белок-белок» или «белок-препарат». Она обеспечивает огромное разнообразие областей применения в задачах, выполняемых на различных



Глеб Барсуков, «Сарториус РУС»

стадиях разработки биологических препаратов – от раннего отбора до валидации и производства.

Новейшее предложение в линейке систем Octet®, серия Octet® R, включает три различные конфигурации:

- Octet® R2 с двумя каналами;
- Octet® R4 с четырьмя каналами;
- Octet® R8 с восемью каналами.

Наряду с высокой чувствительностью и производительностью, обеспечиваемыми платформой Octet®, эта новая серия поддерживает возможность модернизации на месте для обеспечения максимальной гибкости и защиты ваших инвестиций в будущем. Увеличивать пропускную способность вашей системы можно по мере необходимости.

Системы серии Octet® R выступают в качестве аналитической «рабочей лошади» благодаря широкому спектру применений и обеспечению соответствия различным требованиям к технологическому процессу.

Несмотря на то, что все три системы демонстрируют сопоставимую производительность, система Octet® R2 лучше всего подходит для лабораторных работ и для этапов технологического процесса с низкими требованиями к пропускной способности.

Система Octet® R4 подходит для лабораторий с умеренной пропускной способностью.

Системы Octet® R8 лучше всего подходят для лабораторий, работающих над высокопроизводительным анализом биомолекул, или в рамках этапов технологического процесса, требующих параллельной обработки большого количества образцов.

Павел Гнеденков, специалист по технологиям ферментации и одноразовым технологиям «Сарториус Стедим РУС», рассказал про контрактную разработку комплексных решений для производства белков на основе линий CHO.



Павел Гнеденков, «Сарториус Стедим РУС»

Продукты, получаемые на основе клеток эукариот, являются одними из самых маргинальных фармацевтических препаратов на сегодняшний день и имеют очень хорошие рыночные перспективы. Разработка методов получения таких препаратов является достаточно сложной технической задачей и содержит большое количество подводных камней. С одной стороны, проведение разработки на основе самостоятельно полученных клеточных линий CHO позволяет получать эксклюзивные права на клеточную линию и продукт. А поскольку у разработчика при этом подходе остаются экспериментальные записи обо всем процессе, в случае возникновения сложностей, процесс разработки всегда можно откатить к более ранней стадии и попробовать иной подход или иной клон. С другой стороны, подобная разработка требует наличия полностью укомплектованной клеточной и аналитической лаборатории, длительного времени и значительных трудозатрат, при этом результат зачастую непредсказуем.

Приобретение готового технологического процесса (вместе с клеточной линией) позволяет гарантировать работоспособность процесса и получить доступ к реальным технологическим протоколам. Но при этом, как правило, такой подход требует наибольших финансовых затрат, а отсутствие альтернативных клонов и данных о разработке может создать

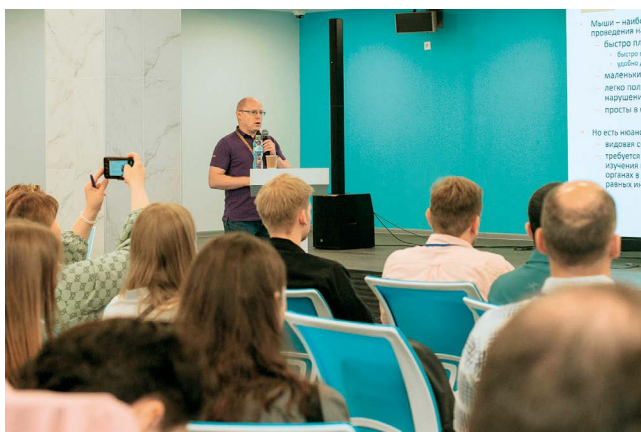


сложности в том случае, если процесс все же придется модифицировать.

Контрактные исследования позволяют отчасти совместить преимущества обоих подходов и нивелировать их недостатки. Так, сервис разработки экспрессионных систем Sartorius (ранее принадлежал Cellca) использует свою экспрессионную систему на основе линии DG44. Большой опыт работы с этой линией (более 120 завершенных проектов) позволяет с высокой долей вероятности утверждать, что базовая продуктивность (минимум 3 г/л целевого белка) будет достигнута в кратчайшие сроки (менее 6 месяцев). При этом сопутствующие сервисы позволяют провести характеризацию клеточного банка и доказать биоаналогичность препарата. Более того, документация по разработке передается заказчику, что позволяет, в случае необходимости, доработать процесс на месте. А отбор из пула трех клонов вместо одного позволяет исключить возможные проблемы на более поздних стадиях.

Ирхин Сергей, руководитель направления клеточный и белковый анализ **ООО «Диаэм»**, представил доклад на тему «Применение технологии прижизненного имиджинга для исследований *in vivo* на стадии доклинических испытаний».

Основной задачей проведения доклинических испытаний (ДКИ) является определение целесообразности проведения дальнейших испытаний. Именно на



Ирхин Сергей, ООО «Диаэм»

этом этапе оценивается наличие как положительных, так и отрицательных эффектов: определение биодоступности разных форм препарата, подбор пути введения в организм, определение стартовой дозы, а также оценки токсичного действия на органы, регистрация аллергических реакций на введение препарата в организм.

Наиболее популярным модельным организмом для проведения начальных этапов доклинических исследований являются мыши: они относительно просты в содержании, быстро плодятся, требуется небольшой объем дозы.

Основная проблема при постановке экспериментов *in vivo* в том, что для проведения полноценного эксперимента потребуется большое количество мышей. Основная задача исследователя – отследить все этапы процесса. Но поскольку все процессы проходят в теле подопытного организма и, как правило, скрыты от глаз исследователя, возникает необходимость умерщвлять подопытных через равные промежутки времени, готовить десятки препаратов из внутренних органов, в надежде увидеть искомое. В итоге тратятся колоссальные ресурсы и время сотрудников, не говоря о десятках и сотнях мышей умерщвленных «в пустую».

Все вышесказанное обуславливает необходимость применения не инвазивных методов визуализации процессов *in vivo*.

На текущий момент есть несколько вариантов прижизненного имиджинга на мелких лабораторных животных: это системы, использующие ионизирующее излучение (рентген и системы микромографии) и системы детекции и регистрации биолюминисцентных и флуоресцентных меток.

Микромографы и рентгеновские аппараты дороги сами по себе, не просты в обслуживании, и не позволяют проводить длительные эксперименты.

Из систем детекции люминисценции и флуоресцентного сигнала особого внимания заслуживает система Newton 7.0. от компании Vilber.

Система биоимиджинга Newton 7.0 разработана для проведения неинвазивных исследований *in vivo* на мелких лабораторных животных (мыши и крысы). Она позволяет проводить длительные эксперименты под наркозом, делать количественную оценку интенсивности сигнала и 3D реконструкцию для более точной локализации сигнала.

Современное ПО позволяет регистрировать изменение интенсивности и локализации сигнала, с возможностью сшивки изображений, полученных в разное время от одного объекта. Эта функция позволяет исследователю визуально и количественно оценить те эффекты, которые возникают в подопытном организме как реакция на введение препарата: оценить динамику распределения препарата в организме в течении времени и сделать вывод об эффектив-

ности такого способа введения, а также оценить эффективность препарата в отношении паталогических процессов в режиме реального времени.

Функция количественного анализа позволяет оценить изменение интенсивности сигнала от подопытного и получить данные о динамике процесса без необходимости умерщвления мыши даже на самых ранних стадиях эксперимента. Функция 3D реконструкции позволяет локализовать органы из которых идет сигнал, что дает исследователю возможность прицельно работать с нужными органами.

Система Newton 7.0 может комбинироваться с системами газовой анестезии, что позволяет эффективно обездвигивать подопытных и гуманно проводить длительные исследования с минимальным вредом для подопытных.

В рамках второй секции **Артем Доротенко**, специалист компании **Герофарм**, представил слушателям доклад на тему «Особенности биостатистических методов в доклинических исследованиях сопоставимости».



Артем Доротенко, Герофарм

Спикер поделился со слушателями особенностями проведения неклинических исследований биоаналогичных препаратов и тем, почему эти особенности имеют место быть. На примере воспроизведенных препаратов мы рассмотрели следующие неклинические этапы изучения *in vitro/in vivo*:

- связывание с мишенью (изучение кинетики ЛРВ *in vitro*; BLI, SPR, замещение радиоактивной метки и пр.)
- биологическая активность (функциональные тесты на клеточных линиях *in vitro*; фотометрические, люминесцентные и пр. методы детекции)
- ФК/ФД *in vivo* (Изучение специфических эффектов на моделях *in vivo*; ФК – аналитические методики; ФД – инструментальные и лабораторные тесты).

Арон Берковский, НПО Ренам, рассказал о методах определения активности гепаринов.



Арон Берковский, НПО Ренам

Мы обсудили вопросы функционирования системы гемостаза, взаимовлияния про- и анти-коагулянтных систем организма. Также в докладе были рассмотрены механизмы влияния гепаринов на свертывающую систему крови и ингибирования сериновых протеаз коагуляционного каскада. Особое внимание было уделено технике выполнения анализов активности гепарина как коагулологическими, так и хромогенными методами, а также показана возможность использования коагулологических методов для доказательства биоэквивалентности исследуемых препаратов гепарина *in vitro*.

В своем докладе **Тимофей Комаров, ООО «ЦФА»**, рассмотрел особенности проведения преаналитического этапа клинических исследований лекарственных препаратов: взаимодействие клиники и лаборатории.

В докладе были представлены примеры из реальной практики, иллюстрирующие ошибки, приводящие к искажению результатов исследований биоэквивалентности, такие как ошибки на стадии планирования эксперимента: некорректный выбор биологической матрицы, выбор аналитического оборудования, недоверенные и противоречащие друг другу данные научных публикаций по теме исследования. Также были рассмотрены ошибки со стороны клинического центра: неправильное дозирование, нарушение процедуры отбора биообразцов и их хранения.



Тимофей Комаров, ООО «ЦФА»

Мария Колганова, ООО «ЦФА», представила доклад на тему «Изучение фармакокинетики и иммуногенности биологических ЛП: комплексный подход к анализу на примере инновационного препарата-ингибитора ИЛ-1».



Мария Колганова, ООО «ЦФА»

Основное внимание в докладе было уделено организации процесса проведения исследований фармакокинетики и иммуногенности биологических лекарственных препаратов в биоаналитической лаборатории, в рамках выполнения аналитической части клинических исследований как оригинальных, так и биоаналоговых лекарственных препаратов.

Были рассмотрены основные проблемы, с которыми может столкнуться лаборатория при выполнении исследования, а также цели, задачи и внутрилабораторные процессы, сопровождающие проведение таких исследований. Были освещены основные нормативные документы Евразийского экономического союза, регулирующие проведение исследований фармакокинетики и иммуногенности биологических препаратов в биоаналитической лаборатории. Также на конкретном примере RPH-104, препарата компании Р-фарм, связывающего ИЛ-1 β и снижающего

выраженность воспалительных процессов при таких заболеваниях как рецидивирующий перикардит, семейная средиземноморская лихорадка и болезнь Стилла взрослых, были рассмотрены разработанные и валидированные на базе ООО «ЦФА» методики количественного определения RPH-104 и полуколичественного определения иммуногенности (противолекарственных антител к RPH-104) в сыворотке крови субъектов КИ. В рамках аналитической части исследования в фармакокинетическом анализе было проанализировано 370 биообразцов, а в анализе иммуногенности был проанализирован 201 образец от 22 пациентов с рецидивирующим перикардитом. По результатам анализа иммуногенности у 3 пациентов из 22 (6 биообразцов) были выявлены антитела к RPH-104, при этом только в 1 образце выявленные антитела обладали нейтрализующей активностью по отношению к RPH-104.

Таким образом, на конкретном примере проведения аналитической части клинического исследования было продемонстрировано, что именно комплексный подход к проведению работ в лаборатории способствует получению достоверных, воспроизводимых и своевременных результатов для исследуемых образцов, при этом важно помнить, что за любым образцом в лаборатории стоит реальный пациент/доброволец и, в случае биологических лекарственных препаратов, зачастую пациент с орфанным или онкологическим заболеванием.

Анна Карпенко, Р-Фарм, поделилась со слушателями особенностями проведения клинических исследований препаратов олокизумаба: исследования фармакокинетики и иммуногенности.



Анна Карпенко, Р-Фарм

Клиническая разработка олокизумаба началась в 2008 году с исследований 1 и 2 фазы и продолжилась в компании «Р-Фарм» международными мультицентровыми испытаниями 3 фазы после консультаций и одобрения зарубежными регуляторными органами. В 2020 г. препарат под торговым наименованием Артлегия® был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, а также включен в национальные ре-

комендации лечения COVID-19. Показание COVID-19 было внесено в инструкцию по медицинскому применению Артлегиа® в июне 2021 г.

Разработка методов анализа фармакокинетики и иммуногенности велась на всем протяжении клинической программы исследования олокизумаба. Стоит отметить, что модификация и адаптация методов должна выполняться в соответствии актуальным нормативным требованиями, новой информацией о препарате, терапевтическими показаниями. А поддержание валидных методов анализа, отвечающих задачам исследования на протяжении всей клинической программы, является обязанностью разработчика. Регуляторные органы уделяют особенное внимание валидации методов анализа фармакокинетики и им-

муногенности терапевтических белков, как показателей безопасности и эффективности.

Закрывал конференцию генеральный директор **Центра Фармацевтической Аналитики, Шохин Игорь Евгеньевич**. Он подытожил важность проведения исследований биотехнологических препаратов в соответствии с действующим законодательством, поблагодарил слушателей за проявленный интерес к мероприятию, а также выразил надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество.



Шохин Игорь Евгеньевич,
ООО «Центр Фармацевтической Аналитики»

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ
РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЦФА | Центр фармацевтической аналитики

Программа конференции
"Разработка и регистрация биотехнологических лекарственных средств"
17 июня 2022 г.

10:50 – 11:00	Открытие конференции
10:50 – 11:00	Наталья Кульджанова (директор журнала "Разработка и регистрация лекарственных средств")
11:00 – 11:40	Aleksandra Wyciskiewicz (PhD Field Application Specialist CEE & Russia Sartorius BioAnalytics). Использование технологической платформы безмаркерной интерферометрии biosensor Octet BLI для характеристики критически важных молекул в процессе разработки лекарств
11:40 – 12:00	Гнеденков Павел Леонидович (специалист по технологиям ферментации и одноклеточным технологиям Sartorius Стейдм РУС). Контрактная разработка комплексных решений для производства белков на основе линий CHO
12:00 – 12:30	Сергей Иркин (старший специалист-консультант отдела продвижения Диаэм). Применение технологии прижизненного 3D-имиджинга для изучения динамики распределения препаратов в организме лабораторных животных <i>in vivo</i> на стадии доклинических испытаний
12:30 – 13:00	Кофе-брейк
13:00 – 13:20	Артём Доротеенко (Гарофарм). Особенности биостатистических методов в доклинических исследованиях сопоставимости
13:20 – 13:40	Александр Солодовников (Statandocs). Изменение подходов к проведению доклинической и клинической разработки препаратов на основе низкомолекулярных гепаринов
13:40 – 14:00	Арон Берковский (НПО Ренам). Методы определения активности гепаринов
14:00 – 14:20	Тимофей Комаров (ЦФА). Особенности преаналитического этапа клинических исследований лекарственных препаратов: взаимодействие клиники и лаборатории
14:20 – 15:00	Обед
15:00 – 15:15	Мария Колганова (ЦФА). Изучение фармакокинетики и иммуногенности биологических ЛП: комплексный подход к анализу на примере инновационного препарата-ингибитора ИЛ-1
15:15 – 15:30	Дмитрий Рождественский (ЕЭК). Актуализация правил исследования биологических лекарственных средств в праве Союза
15:30 – 15:45	Татьяна Смолянова (Нацмимбио). Разработка стандартного образца для определения специфической активности препарата «КОВИД Глобулин»
15:45 – 16:00	Анна Карпенко (Р-Фарм). Клинические исследования препаратов олокизумаба: исследования фармакокинетики и иммуногенности
16:00 – 16:15	Игорь Шохин (ЦФА). Комментарии к Решению 89 ЕЭК по аналитической части клинических исследований биологических лекарственных средств: опыт исследований ООО «ЦФА»
16:15	Дискуссия, подведение итогов

Партнеры:

МОСКОВСКИЙ ЦЕНТР
ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Информационные партнеры:

Мы в Телеграм

Журнал "Разработка и регистрация лекарственных средств"

Организаторами конференции выступают – ООО «Центр фармацевтической аналитики» и научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств».

Партнеры мероприятия: компании Сарториус, Диаэм, БИОТЕХНО, Эрвека, Московский Центр Инновационных Технологий в Здравоохранении

Информационные партнеры мероприятия: журнал «Лаборатория и Производство», компания «Sciencefiles».

Приглашаем Вас присоединиться к конгрессу «Разработка и регистрация лекарственных средств», который пройдет в Москве 1–2 декабря 2022 г. Подробности и регистрация на сайте конгресса.



