

Редакционная статья / Editorial article

Интервью в рамках цикла «Мнение лидеров»

В новом интервью из цикла «Мнение лидеров» мы поговорили с директором департамента специальных проектов холдинга «Нацимбио» Госкорпорации «Ростех» Татьяной Смоляновой и генеральным директором Центра Фармацевтической Аналитики Игорем Шохиним о том, как рождаются отечественные иммунобиологические препараты.

The interview as part of the "Leadership Opinion" Series

In a new interview from the "Leadership Opinion" series, we spoke with Tatyana Smolyanova, Director of the Special Projects Department of the Nacimbio of the Rostec State Corporation, and Igor Shokhin, General Director of the Center of Pharmaceutical Analytics, about how domestic immunobiological drugs are born.



«НАШЕ СОТРУДНИЧЕСТВО С ХОЛДИНГОМ «НАЦИМБИО» ДЛИТСЯ УЖЕ ПОЧТИ 10 ЛЕТ»

За каждым флаконом – годы научных поисков, испытаний и строгих проверок. Мы обсудили путь от лаборатории до масштабного производства, принципы замещения импорта и стандарты, по которым в России создаются лекарственные средства, ничем не уступающие зарубежным. Также вспомнили непростой опыт пандемии, когда лаборатории работали без выходных, а образцы анализировались буквально в новогоднюю ночь.

Интервью провела **Наталья Кульджанова**, директор научно-производственного журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств».

Наталья Кульджанова: Татьяна Ивановна, за последние годы холдинг «Нацимбио» выпустил на рынок ряд новых иммунобиологических препаратов («Ультрикс® Квадри», «ВАКТРИВИР», Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная, «КОВИД-глобулин», «БиоГам», Антиген-Нео®), на регистрации находится вакцина аАКДС-М. Какими принципами вы руководствуетесь при выборе направления разработки новых препаратов?

Татьяна Смолянова: Наш холдинг был создан Госкорпорацией «Ростех» для обеспечения страны современными отечественными иммунобиологиче-

скими препаратами. Это важно для независимости страны и защиты граждан России. Мы разрабатываем собственные технологии, развиваем производственные мощности, выпускаем препараты по полному циклу – словом, обеспечиваем технологический суверенитет, о котором так много сегодня говорят. При выборе новых препаратов для исследования, конечно, ориентируемся и на потребности в замене импортных лекарств в определенных областях. В фокусе нашего внимания – вакцины, препараты крови и другие иммунобиологические лекарственные средства.

Наталья Кульджанова: Кто разрабатывает ваши вакцины? Ваши собственные научные подразделения? Хватает ли компетенций?

Татьяна Смолянова: Мы стараемся вести разработку своими силами, но сотрудничаем с профильными организациями и часто не по причине отсутствия компетенций, а из желания получить независимый результат или потому, что нам требуется определенное узкоспециализированное оборудование. Работаем с ведущими учреждениями – Центром им. Н. Ф. Гамалеи, НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Научным центром им. М. П. Чумакова и другими. Работа с ведущими профильными организациями помогает нам создавать качественные и востребованные продукты. Кстати, разработка ведется по полному циклу – от штаммов-продуцентов или молекул химических субстанций до регистрации готового препарата.

Наталья Кульджанова: Какие существуют особенности разработки вакцин в сравнении с другими иммунобиологическими препаратами, например препаратами крови?

Татьяна Смолянова: При разработке вакцин, как и других лекарств, важно учитывать несколько ключевых аспектов. Во-первых, необходимо глубоко изучить патогенез заболевания или механизм действия инфекции. Это включает тщательное изучение того, как развивается болезнь и как инфекция воздействует на организм.

Во-вторых, нужно знать нормативную базу, регулирующую разработку, производство и применение вакцин. Сюда входят законы, рекомендации и стандарты России, Евразийского экономического союза и Европы. При разработке препаратов мы традиционно ориентировались на требования фармакопей России, Европы и США, сейчас также добавили в работу статьи фармакопей ЕАЭС.

В-третьих, цель фармацевтической разработки – не просто создать лекарственную форму, но быть готовым к массовому выпуску препарата. Это требует выбора определенных технологий и иногда даже изменения состава лекарства в процессе разработки. Одно дело – получить небольшую партию в лаборатории, и совершенно другое – быть готовым выпустить препарат миллионами доз на производстве.

Если следовать этим принципам, разработка вакцин станет более эффективной.

Наталья Кульджанова: Игорь Евгеньевич, ваша компания занимается исследованиями лекарственных препаратов, в том числе вакцин. Расскажите, исследования каких вакцин проводились в Центре Фармацевтической Аналитики в рамках сотрудничества с холдингом «Нацимбио»?

Игорь Шохин: Наше сотрудничество с холдингом «Нацимбио» длится уже почти 10 лет. За это время мы исследовали множество препаратов, не только вакцин, но и других иммунобиологических средств.

Один из последних значимых проектов – это вакцина аАКДС-М. Мы проводили ее исследования в рамках первой – третьей фаз клинических исследований. Кроме того, мы работали с другими иммунобиологическими препаратами, такими как Антигеп-Нео®, «БиоГам», и «КОВИД-глобулин». Последний разрабатывался во время пандемии COVID-19.

Наталья Кульджанова: Вы являетесь научно-исследовательской организацией и много лет занимаетесь исследованиями лекарственных препаратов. В чем особенности исследования вакцин?

Игорь Шохин: Вакцины – сложные препараты, состоящие из нескольких компонентов. Например, в аАКДС-М их три: дифтерийный, столбнячный, коклюшный. Мы проводили исследования с помощью иммунных методов, таких как иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием специальных тест-систем, разработанных холдингом «Нацимбио». В качестве примера нашей успешной коллаборации хочу отметить, что наши специалисты выезжали на площадку, где разрабатывалась как вакцина, так и тест-система, и проходили обучение. Далее в ходе процедуры трансфера аналитической методики специалисты холдинга также выезжали в ЦФА и проводили обучение сотрудников уже в нашем центре. Безусловно, эффективное взаимодействие – это залог успеха.

ЦФА проводит биоаналитические исследования в рамках различных фаз клинических испытаний. Это критически важный этап, требующий строгого соблюдения стандартов. В России и странах ЕАЭС эти стандарты закреплены в решениях Совета ЕЭК № 85 и № 89. Важно отметить, что в данном случае нельзя просто измерить иммуноглобулин в крови в обычной клинико-диагностической лаборатории. Необходимо провести полноценное многоэтапное исследование.

Первый этап – это трансфер аналитической методики в ЦФА, вслед за которым обязательным этапом следует ее валидация для применения в рамках клинических исследований. В процессе валидации методику тщательно проверяют и оформляют результаты в виде отчета. Этот отчет входит в регистрационное досье препарата.

После валидации идет аналитический этап, также сопровождающийся отчетом. Эти документы в дальнейшем проходят экспертизу в регуляторном органе.

Эксперты проверяют соответствие каждому пункту, указанному в решениях ЕЭК. Мы, со своей стороны, также активно взаимодействуем с регулятором, отвечая на все возникающие вопросы, помогая таким образом пройти регистрацию.

Наталья Кульджанова: *Исследования каких групп препаратов проводятся в вашем центре, помимо вакцин?*

Игорь Шохин: Помимо вакцин, ЦФА изучает и другие препараты, например иммуноглобулины. Хочу рассказать о трех из них: Антигеп-Нео®, «БиоГам» и «КОВИД-глобулин». Антигеп-Нео® – это иммуноглобулин против гепатита В. «БиоГам» – очищенный и высококонцентрированный препарат, первый отечественный иммуноглобулин человека нормальный в концентрации 10 %.

Разработка этих препаратов проходит те же этапы, что и разработка вакцины: разработку и валидацию методики, оформление отчетности и аналитические исследования. Для новых препаратов, включая иммуноглобулины, важно изучить их фармакокинетику: как быстро они попадают в кровоток, насколько долго действуют и как быстро выводятся. В нашем центре мы используем современные статистические методы для этих исследований.

Наталья Кульджанова: *Игорь Евгеньевич, вы уже ранее упомянули про сотрудничество с «Нацимбио» в период пандемии. Наверняка, вы столкнулись с рядом сложностей в проведении исследований. Коллеги, поделитесь, как это было?*

Татьяна Смолянова: Клиническое исследование – это сложный процесс, в котором взаимодействует большое количество участников: пациенты, получающие определенные препараты или вакцины, врачи, а также представители ряда структур, занимающихся организацией исследования, транспортировкой образцов, а также их анализом. «Нацимбио» в своих клинических исследованиях выступает заказчиком, однако для организации и проведения привлекает контрактно-исследовательские организации (CRO).

Поэтому, когда речь идет о сотрудничестве «Нацимбио» и исследовательской лаборатории в рамках клинических исследований, важно понимать, что непосредственного взаимодействия нет. Биологические образцы пациентов собирают по графику и отправляют в лабораторию для анализа. Образцы всегда заслеплены: лаборатория не знает, кому они принадлежат и откуда поступили. Независимый отчет поступает в общую базу, где данные обрабатывают с другими данными пациентов. Это позволяет получить статистический отчет для оценки эффективности препарата в рамках клинического исследования.

Решения ЕЭК устанавливают процедуры и валидацию для обеспечения качества данных. Но пандемия COVID-19 добавила сложностей. Нужно было быстро получать результаты, при этом соблюдая все процедуры. Например, при исследовании «КОВИД-гло-

булина» на базе клинического центра в Перми его работники отправляли образцы в Москву, а сотрудники ЦФА анализировали под Новый год буквально «под елочкой».

Пандемия вообще стала уникальной ситуацией. Она потребовала от всех участников процесса быстрых решений при строгом соблюдении регламентов.

Игорь Шохин: Пандемия коронавируса действительно стала для нас серьезным испытанием. Мы решили помочь врачам, создав препараты для борьбы с инфекцией. Гордимся, что многие препараты, вошедшие в дальнейшем в клинические рекомендации, такие как фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир-ритонавир и «КОВИД-глобулин», прошли испытания в нашем центре.

С началом пандемии мы перешли на ненормированный режим работы. Наши сотрудники работали без выходных, чтобы ускорить исследования. Стандартное биоаналитическое исследование занимает 2–3 месяца, но мы завершили его за 10 дней! Образцы поступали в лабораторию и анализировались в течение двух часов, потому что и методики, и приборы были готовы к работе.

Скорость выведения препаратов на этапе разработки и регистрации особенно важна. Мы обеспечили непрерывность процессов. Например, когда проводилось исследование «КОВИД-глобулина», образцы добровольцев последней группы скрининга выехали из Перми 29 декабря. Наша команда начала их анализировать 31 декабря, чтобы не сдвигать сроки.

Татьяна Смолянова: Иначе исследование пришлось бы повторить, а ПЦР-тесты пациентов стали бы недействительными.

Игорь Шохин: У нас не было другого выбора. Мы понимали, что нужно бороться с пандемией, и не могли позволить себе не выйти на работу 31 декабря поздно вечером. В том числе и благодаря этому препарат быстро вошел в арсенал врачей.

Татьяна Смолянова: Даже несмотря на то, что регистрация препарата шла по ускоренной процедуре, все исследования были проведены в полном объеме согласно требованиям ЕАЭС. Так как это был первый в мире подобный препарат, мы также не могли полагаться на опыт других. То же самое касается и проведения доклинических исследований.

Хочется отметить, клинические исследования только кажутся завершенными после набора пациентов, сбора биообразцов и завершения наблюдений. Но работа лаборатории по анализу образцов, например исследованиям фармакокинетики, требует еще нескольких месяцев. Конечно, мы всегда находим общий язык и оперативно получаем результаты, что позволяет соблюсти графики и не задерживать отчеты. Это важно не только в условиях пандемии.

Наталья Кульджанова: *Коллеги, насколько конкурентоспособны препараты отечественной разработки в сравнении с зарубежными, представленными на нашем рынке? Если выби-*

рать, к примеру, вакцину против гриппа, то какую вы бы выбрали для себя – отечественную или зарубежную?

Татьяна Смолянова: В нашей семье уже давно используют вакцину «Ультрикс® Квадри». Я изучала статью, вышедшую в 2020 году в журнале *Vaccines*, где проводился анализ состава ряда отечественных и иностранных вакцин. В ней анализировались основные антигены и примеси в вакцинах. Это исследование укрепило мою уверенность в качестве нашего препарата. Состав этой российской вакцины практически не отличается от зарубежных аналогов. В ней нет мажорных примесей, что говорит о высокой степени очистки и сохранении антигенов.

Друзья и знакомые меня часто спрашивают, чем лучше привиться от гриппа. Я обычно не даю советов в части какого-то конкретного препарата, так как считаю, что прививаться от гриппа нужно любым из доступных препаратов, но в целом отдаю предпочтение вакцинам производства нашего холдинга.

Игорь Шохин: Мы с семьей ежегодно прививаемся от гриппа отечественными вакцинами. Я всегда объясняю, что и дженерики, и биоаналоги в России и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) разрабатываются и регистрируются в соответствии со строгими стандартами, основанными на международных документах, таких как ICH и EMA. То есть более чем на 90 % стандарты ЕАЭС унифицированы с европейскими.

Препараты, используемые нами, проходят полный объем регистрационных испытаний, как и в Ев-

ропе. Я уверен в их качестве, эффективности и безопасности.

Татьяна Смолянова: На конференции «Разработка и регистрация лекарственных средств» я выступала с докладом о регистрации вакцин против гриппа. Хочу отметить, что отечественные требования к регистрации намного строже, чем в Европе. Кроме общих гармонизированных стандартов, мы как производители проводим посерийный контроль перед вводом препаратов в гражданский оборот, что не всегда требуется в Европе.

Каждая серия наших вакцин проходит полный контроль на соответствие всех показателей спецификации на готовую лекарственную форму. В России спецификация гораздо более полная по показателям, чем в Европе. Таким образом, качество наших препаратов не только гарантировано, но и регулярно проверяется.

Наталья Кульджанова: *Коллеги, поделитесь планами вашего дальнейшего развития? Планируете ли совместные проекты в будущем?*

Татьяна Смолянова: Мы продолжим разрабатывать и исследовать новые иммунобиологические препараты, востребованные отечественным здравоохранением.

Игорь Шохин: Центр Фармацевтической Аналитики активно развивает компетенции в области био-препаратов. Мы следим за трендами и инвестируем в персонал, оборудование и обучение. Готовы проводить любые исследования в этой сфере.

