

УДК 615.275.4

Кильдияров Ф.Х., Никишина М.С., Муллагалямова А.Р.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Научный руководитель – к. фарм. н., доцент Ф.Х. Кильдияров

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В данной статье обобщены исследования, направленные на разработку клеточных препаратов, а также проблемы, связанные с их производством.

Ключевые слова: клетки, клеточные культуры, фармацевтическая разработка, стволовые клетки, моноклональные антитела.

Kildiyarov F.H., Nikishina M.S., Mullagalamova A.R.

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF CELLULAR DRUGS

Scientific supervisor – k. pharm. s., Associate Professor F.H. Kildiyarov

Bashkir State Medical University, Ufa

This article summarizes research aimed at developing cellular drugs as well as problems associated with their industrial production.

Keywords: cells, cell cultures, pharmaceutical development, stem cells, monoclonal antibodies.

Фармацевтическая разработка — это сочетание доклинических, клинических исследований, направленных на актуальное обоснование компонентов лекарственного препарата в той или иной лекарственной форме, обоснования целесообразного технологического процесса и обеспечения качественных характеристик конечного продукта. Использование клеточных технологий в медицине для профилактики и лечения различных патологических состояний продолжается на протяжении последних десятилетий и идет параллельно с созданием биотехнологий производства рекомбинантных белков, однако до сих пор является новой областью и имеет свои проблемы.

Цель работы

Изучение современных разработок клеточных препаратов в России и за рубежом.

Материал и методы

Анализ статей, посвященных исследованию клеточных препаратов.

Результаты и обсуждение

В настоящее время клеточная терапия, несмотря на достаточно длительную историю разработки данных технологий, является все еще новой медицинской практикой. Поэтому число выведенных на рынок препаратов не превышает нескольких десятков, и в основном данные препараты используются для лечения орфанных заболеваний[4,6]. При этом необходимо отметить, что разработка и тестирование новых лекарственных препаратов для клеточной терапии является основной, но недостаточной задачей. Исследователям необходимо организовать их производство с одновременным контролем качества самого технологического процесса, максимально простантартизовав все используемые процедуры.

Наиболее актуальными клеточными технологиями, которыми занимаются в России в настоящее время являются научные исследования, связанные с разработками в области создания лекарственных препаратов на основе антител [6].

При этом необходимо учитывать, что должны быть разработана программа, необходимая для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов, полученных на основе клеточных технологий. Данные вопросы решает специальное направление – так называемая «регуляторная наука», которая занимается комплексом исследований на основе интеграции научных дисциплин, напрямую связанных с оценкой качества, эффективности и безопасности данной группы препаратов и руководит жизненным циклом лекарства. Регуляторная практика разрабатывает регуляторные инструменты и стандарты. Основным разработчиком данных стандартов и инструментов на территории США и Европейского союза является Международный совет по гармонизации технологических требований к лекарствам для медицинского применения (ICH). На территориях ICH разработка, внедрение и оборот данной группы препаратов происходит на основе правил регулирования, изложенных в руководствах ICH[5].

Как было отмечено выше, лекарства для клеточной терапии – это лекарства, получаемые на основе биологических источников (продуцируются биологическими системами), поэтому они имеют сложную структуру и большую степень вариабельности при их промышленном производстве. Поэтому при фармацевтической разработке данной группы препаратов основной упор исследователей уделяется вопросам, направленным на обеспечение однородности их свойств, чистоты и стабильности. При этом клеточные препараты преимущественно вводятся парентеральным путем (внутривенно), так как при данном пути введения лекарственное начало попадает к органам мишеням, минуя защитные барьеры организма, следовательно, их необходимо предварительно тщательно стерилизовать. Данная манипуляция при их производстве создает дополнительные сложности, так как лекарственные препараты биологической природы имеют высокий риск микробной контаминации и при этом не могут быть деконтаминированы стандартными методами стерилизации и очистки.

В связи с неустойчивостью при хранении биологические препараты должны находиться в водной среде или чаще всего находится в форме лиофилизата. Поэтому их производство, транспортировка, хранение, реализация и дальнейшее применение должно проходить в мягких, щадящих условиях и под строгим контролем.

Биологические препараты, используемые в настоящее время в медицинской практике, можно классифицировать на следующие группы: биотехнологические, иммунологические, препараты из плазмы крови, препараты передовой терапии (препараты генной терапии,

препараты клеточной терапии и препараты тканевой инженерии), нерекомбинантные препараты.

Среди препаратов передовой терапии особый интерес представляют препараты на основе терапевтических генетически модифицированных клеток. Можно рассмотреть такой препарат как CAR-T (Идекабтаген - препарат для лечения мантийно-клеточной лимфомы) который является одновременно продуктом как генно-инженерной конструкции, так и клеточным препаратом. Идекабтаген (Idc-cel) – представляет собой препарат клеточной терапии, состоит из внешнего эпитопа scFv для распознавания BCMA, внутриклеточного домена активации Т-клеток CD-3 ζ и костимулятора-4-1BB. При широком применении данного препарата была выявлена его высокая иммуногенность, что является ограничением клеточной терапии. Иммуногенность связана с тем, что в качестве Idc-cel в качестве BCMA-распознающего домена используются мышиные scFv, а cilta-cel — белок ламы. При этом scFv представляет собой конструкцию искусственных рекомбинантных антител. ScFv — одиночный полипептид, состоящий из тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей иммуноглобулина, которые соединены подвижным белковым линкером, это необходимо, чтобы сохранить антигенсвязывающие свойства соответствующего полного антитела IgG. Одним из направлений устранения иммуногенности является разработка полностью человеческих клеточных препаратов [2,3].

Следующим перспективным направлением в области клеточных технологий является создание тест-систем для диагностики заболеваний, а также исследования в области микрофлюидных технологий. Это область исследований, направленных на работу с микроскопическими объемами жидкостей и на разработку технологий работы с такими объектами. Микрофлюидные технологии позволяют работать с крошечными пузырьками и каплями, с отдельными живыми клетками, с наночастицами. В процессе исследований можно наблюдать за изучаемыми объектами, контролировать их и управлять ими. В качестве примеров применения микрофлюидных технологий можно рассмотреть медицину, где микрофлюидные технологии используются при создании устройств для целевой доставки лекарственных средств, а также в диагностике различных биомаркеров (опухолевые клетки или белки из крови пациентов). В основе технологии лежит широкое использование микрофлюидных модулей, которые позволяют управлять микро- и нано-объемами жидкостей, что может быть применено для транспортировки, смешения, разделения, дозирования и детектирования проб.

Одним из преимуществ микрофлюидных технологий является то, что те процессы сопровождающие движение жидкости проходят в закрытых системах, исключаящих попадание чужеродных агентов, но при этом минимизируется количество реагентов,

участвующих в реакциях. Поэтому реализуется потребность проведения в миниатюрном масштабе исследований (например, исследование поведения лекарств, получение препаратов с регулируемым высвобождением). С использованием микрофлюидных технологий можно получить микрочастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислоты, средний размер частиц составляет примерно 0,7 микрон. Полученные микрочастицы могут представлять интерес в сфере фармацевтической технологии при получении носителей лекарственных препаратов, нагруженных различными веществами: при парентеральном применении можно регулировать высвобождение лекарственного вещества. Для этого при получении фармацевтических комбинаций на базе полимерных наночастиц микрофлюидная технология реализуется путем пропускания через проточный микрореактор на основе боросиликатного стекла, водного поливинилового спирта в системе раствора ацетона с биodeградируемым полимером (сополимера молочной и гликолевой кислот) или его смесь с полиметилметакрилатом Eudragit. В начале процесса предварительно через проточный микрореактор проходит водный раствор поливинилового спирта с концентрацией от 0,5 до 1% по объему в количестве 1-100 объемов микрореактора, нагретого до температуры 55-65°C с последующим охлаждением до комнатной температуры[1].

Заключение и выводы

Резюмируя все вышесказанное, можно предположить, что фармацевтическая разработка современных клеточных препаратов является весьма трудоемкой задачей и требует для своего завершения как больших усилий самого разработчика, так и той организации, куда будет внедрена данная фармацевтическая разработка для промышленной реализации. Сложности заключаются в том, что в естественных условиях клетки находятся в связи с соединительнотканными структурами, представляющими своеобразный каркас, необходимый для получения различных сигналов. Поэтому получаемые клеточные материалы при использовании в производстве требуют для обеспечения приемлемого «самочувствия» клеток и достижения необходимых целей производства своеобразного каркаса для обеспечения пространственной структуры и физического контакта клеток друг с другом, а также наличие определенных биологически активных веществ и компонентов питательной среды. При этом очень непродолжительный срок использования как самого исходного материала, так и конечного клеточного препарата требуют дополнительных подходов к условиям производства и транспортировки и хранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микрореакторные системы для микроинкапсулирования в фармации / А. Гербст, С.А. Кедик, Д.Р. Раимов, Е.С. Жаворонок, Е.А. Петрова, А.В. Панов, В.В. Сулов, Л. Гринер, Л. Наземцева // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. Выпуск 4 (9).С. 76–85.

2. Транспозон piggyBac как инструмент для генетической инженерии /И.А.Лаптев , Н.М.Раевская , Н.А.Филимонова, С.П. Синеокий // Биотехнология. 2016. 32(6). С. 35–44.
3. Sustainable Efficacy and Safety Results from Lummicar Study 1: A Phase 1/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT053) in Chinese Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. / Chen W, Fu C, Cai Z [et al.] // Blood. 2021. 138(Suppl 1):2821.
4. Establishing manufacturing controls: a hurdle for the cell and gene therapy industry / Heidaran M. // The Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). 2019.
5. Designing a biologics manufacturing facility: Early planning for success / Heidaran M., Coats R.H., Winitsky S. // Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). 2020.
6. Chapter 44. Bioprocesses for cell therapies. / Farid S.S. and Jenkins M.J.ed. by Lindskog E., Łacki K., Galliher P., Jagschies G.// Biopharmaceutical Processing: Development, Design, and Implementation of Manufacturing Processes. Amsterdam: ElsevierLtd. 2018.P. 1308.

Сведения об авторах статьи:

1. **Кильдияров Фанис Хамидуллович**– кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: kildyarov.fanis2015@yandex.ru
2. **Никишина Мария Сергеевна**– студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: mariyanikishina00@mail.ru
3. **Муллагалимова Аделина Равилевна**– студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: m.adelina_2003@mail.ru