



Современные требования к фармацевтической разработке биологических препаратов

д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии,

Р.А. Абрамович

МГУ им. М.В. Ломоносова

Факультет фундаментальной медицины

Регуляторные требования к разработке биологических препаратов

- **ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» Действует с 1 января 2017 г., далее подзаконные акты.**
- **Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»**
- **«Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года N 77. (Решение от 14 июля 2021 г. N 65)**
- **«Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийского экономического союза» Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года N 78, (изменения Решение от 17.03.2022 N 36)**
- **EMA/CHMP/BMWP/118264/2007 (вступило в силу в октябре 2009 года) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins – данная редакция руководства прекратила действие 01 июня 2017 года**
- **С 01.06.2017 вступила в силу редакция EMA/CHMP/BMWP/118264/2007**

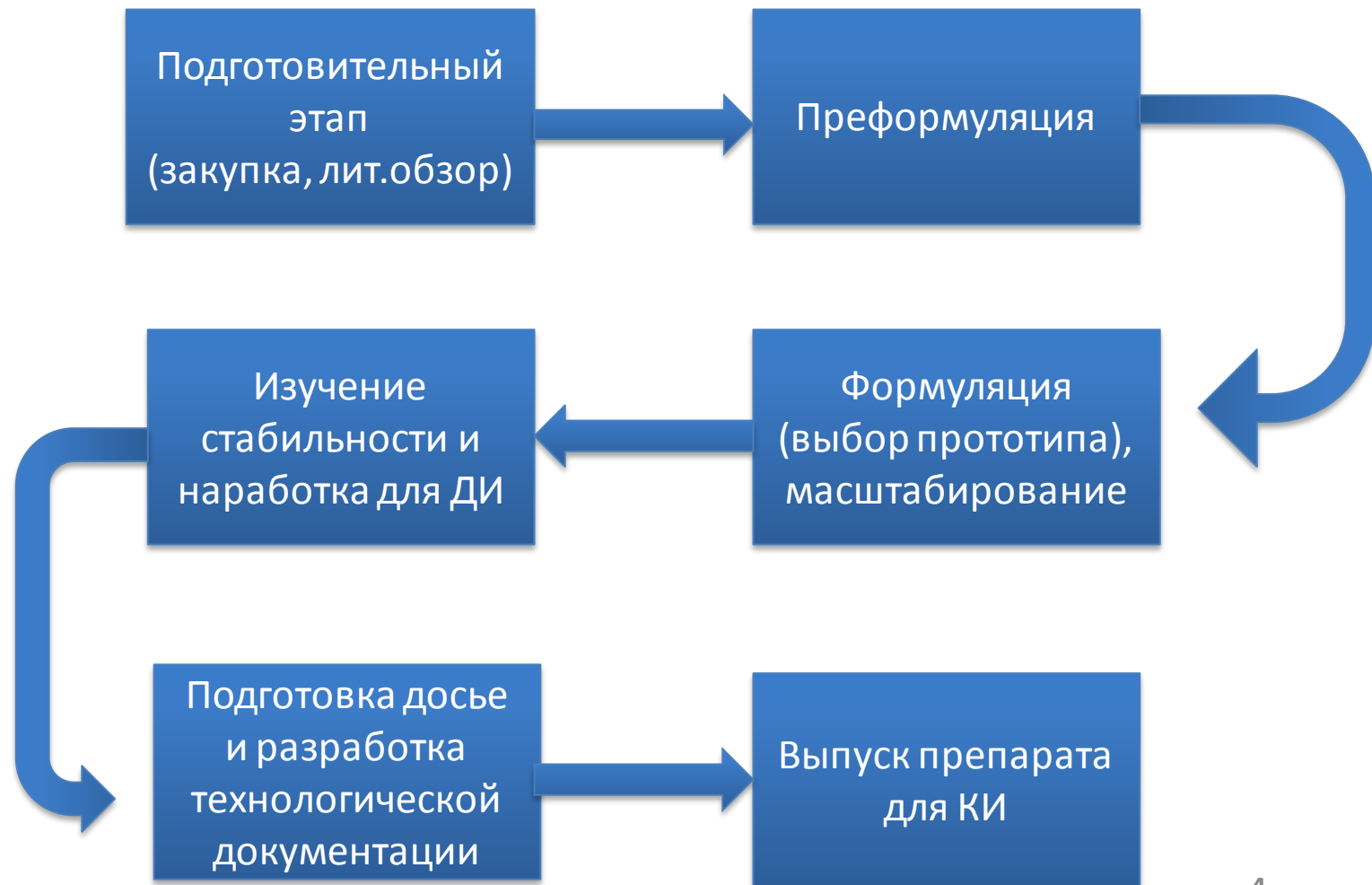
К биологическим лекарственным препаратам относятся:

- иммунологические (иммунобиологические),
 - биотехнологические,
 - полученные из плазмы человека,
 - препараты пробиотиков (эубиотиков),
 - препараты бактериофагов,
 - высокотехнологические ЛП,
- а также ЛП, содержащие АФС нерекombинантного происхождения, произведенные или выделенные из биологических источников (тканей, жидкостей и органов человека, сырья животного происхождения, микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности)



ICH Q8 (R2)

Качество не может быть обеспечено при выпуске продукта, оно должно быть заложено на стадии разработки

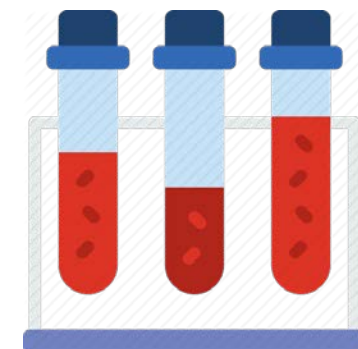


Quality by Design

QbD отличается от прошлых подходов к разработке продуктов тем, что встраивает качество в каждый этап процесса, а не полагается на тестирование для достижения качества. По сути, QbD — это статистический подход к разработке, который фокусируется на понимании и контроле процесса путем оценки переменных, которые могут влиять на качество. Это означает, что подход QbD зависит от способности эффективно анализировать широкий набор данных.

Quality by Design — это «систематический подход к разработке, который начинается с заранее определенных целей и делает упор на понимание продукта и процесса, а также на контроль процесса, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества».

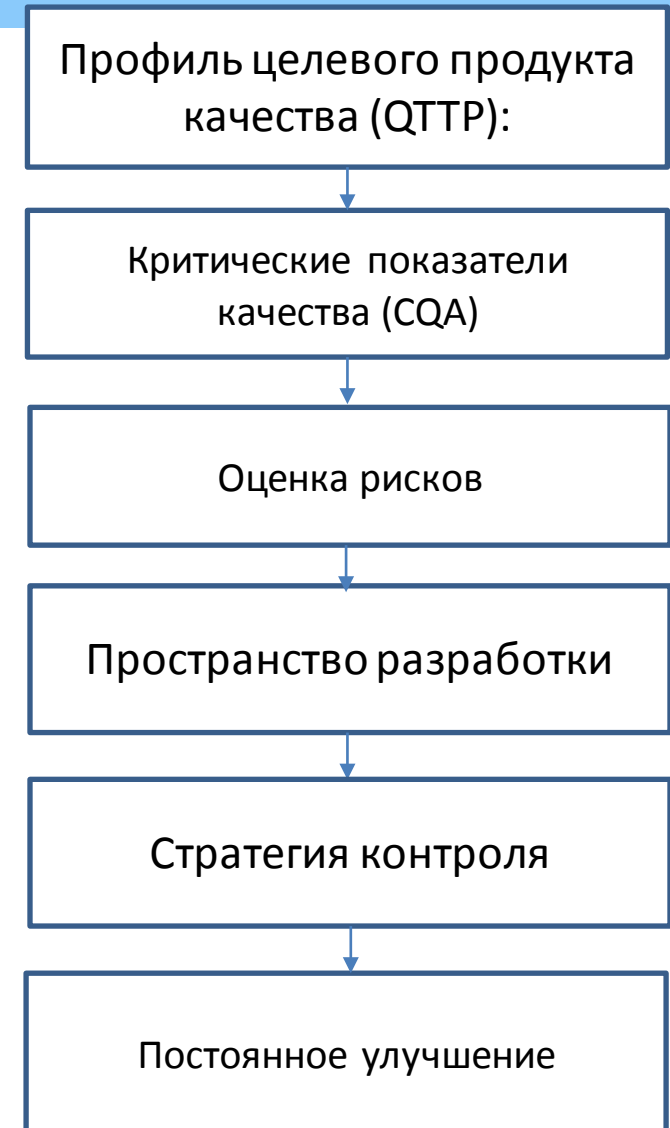
Подход, основанный на QbD, обеспечивает высокую степень уверенности в том, что процесс фармацевтического производства можно регулировать в пространстве проектирования и, следовательно, он надежен, и что он управляется с помощью стратегии управления, в которой используются современные статистические методы управления процессом. Это обеспечивает подход к валидации и непрерывной проверке процессов на основе жизненного цикла.



Шаги к качеству путем планирования процесса разработки

Процесс разработки QbD может включать такие этапы, как:

1. Профиль целевого продукта качества (QTTP): определите профиль целевого продукта, который иллюстрирует использование, безопасность и эффективность продукта.
2. Критические показатели качества (КПК): определите целевой профиль для использования в качестве количественного заменителя аспектов клинической безопасности и эффективности продукта во время разработки.
3. Оценка рисков: связывайте показатели качества сырья и критические параметры процесса (CPP) с CQA и выполняйте оценку рисков.
4. Пространство разработки: разработайте пространство разработки (используя дизайн экспериментов).
5. Стратегия контроля: разработка и реализация стратегии контроля
6. Постоянное улучшение: управление жизненным циклом продукта, включая постоянное улучшение.



Выбор прототипа и масштабирование – отработка технологии

Создание пространства разработки (Design Space)

Цель: спланировать эксперимент таким образом, чтобы получить максимум информации при наименьших затратах

Традиционный подход –

однофакторная модель:

изменение одного

параметра,

контроль отклика

$$Y=f(x)$$

Улучшенный подход –

многофакторная модель:

установление взаимосвязи

между несколькими

параметрами и качеством

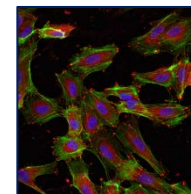
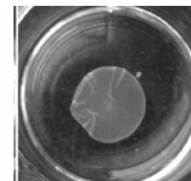
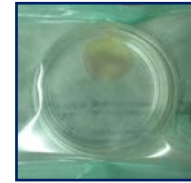
продукта:

$$Y=f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Институт регенеративной медицины МНОЦ

Создан 6 июня 2016 года приказом Ректора МГУ

1. Регенеративная медицина – новое направление биомедицины, задачей которого является восстановление тканей и органов человека после повреждения или болезни.
2. В Московском университете был создан первый в стране Институт регенеративной медицины, располагающий самыми большими «чистыми» помещениями для производства биомедицинских препаратов.
3. На базе Института разработан ряд препаратов для стимуляции регенеративных процессов:
 - Завершены доклинические исследования нового поколения препаратов для генной терапии (стимуляция роста кровеносных сосудов, лечение цирроза печени).
 - Проводятся доклинические исследования препаратов на основе секрета стволовых клеток человека (МедиРег™) для реконструктивной хирургии, восстановления репродуктивной функции и лечения фиброза.
 - Разработаны конструкции на основе клеточных пластов для тканевой инженерии.
4. В проекте «Ноев ковчег» созданы клеточные коллекции («Палата мер и весов» клеток человека), разрабатываются клеточные и животные модели заболеваний человека с помощью редактирования генома.



Директор Института регенеративной медицины



Всеволод Арсеньевич Ткачук академик РАН

В.А. Ткачук возглавил Институт с момента его основания в 2016 году. Являясь деканом Факультета фундаментальной медицины с 2000 года, он и его сотрудники много лет активно занимаются образовательной и научной деятельностью в области регенеративной медицины. В.А. Ткачук входит в число активных разработчиков законодательных актов, регулирующих эту область (в том числе Федерального закона №180-ФЗ) и с 2015 года является президентом Национального общества регенеративной медицины

Регенеративная медицина – это не просто технологии, это новое, не существовавшее прежде направление медицины, формирование которого должны участвовать цитологи, биохимики, генетики, хирурги, трансплантологи, иммунологи и многие другие специалисты.

В.А. Ткачук

Продукты и технологии

- Аллогенные и аутологичные МСК для лечения различных заболеваний
- Комбинированные генотерапевтические препараты на основе плазмидных ДНК
- Тканеинженерные конструкции для пластики полых органов
- Биомедицинские продукты на основе секрета стволовых клеток **169770**

Темы исследований

- Механизмы регенерации тканей и регуляции активности стволовых клеток
- Ниша стволовой клетки и контроля ее дифференцировки
- Исследование роли стволовых и стромальных клеток в обновлении и регенерации тканей
- Создание новых препаратов для генной и клеточной терапии

Лаборатории Института

- Лаборатория генно-клеточной терапии
- Лаборатория молекулярной эндокринологии
- Лаборатория генодиагностики
- Криохранилище

Производственный участок

На базе Института развернут производственный участок для клеточных и генотерапевтических продуктов по стандарту GMP (400 м²)

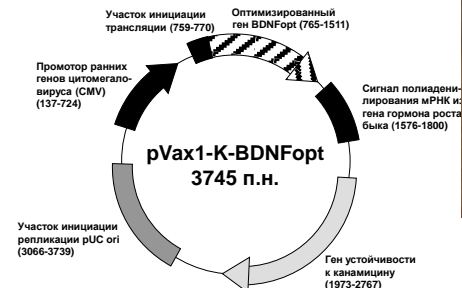


На факультете фундаментальной медицины в рамках ФЦП «Фарма 2020» разработан препарат для стимуляции регенерации нервов

Инновационный лекарственный препарат на основе невирусной плазмидной конструкции, несущей ген мозгового нейротрофического фактора (**BDNF**)

Состав (в 1 флаконе):

Плазмидная ДНК
pVax1-K-BDNFort 2мг
Натрия хлорид 18 мг
Вода для инъекций 2 мл



Выводы по результатам исследования:

- введение **Иннервина** в мышцы, иннервируемые поврежденными нервами, вызывает стимуляцию роста нервных окончаний и восстановление структуры поврежденных нервов, а также ускоряет восстановление иннервации и функциональной активности мышц.
- фармакологическое и токсикологическое изучение препарата Иннервин позволяет сделать заключение о его полной безопасности при введении в организм животных.



Назначение – стимуляция восстановления периферических нервов; стимуляция иннервации трансплантированных органов и ишемизированных тканей

Применение – травматология, хирургия, неврология, трансплантология, регенеративная медицина

Социальная значимость – предотвращение инвалидизации, улучшение исхода лечения

Получено разрешение Минздрава РФ на проведение клинических исследований.

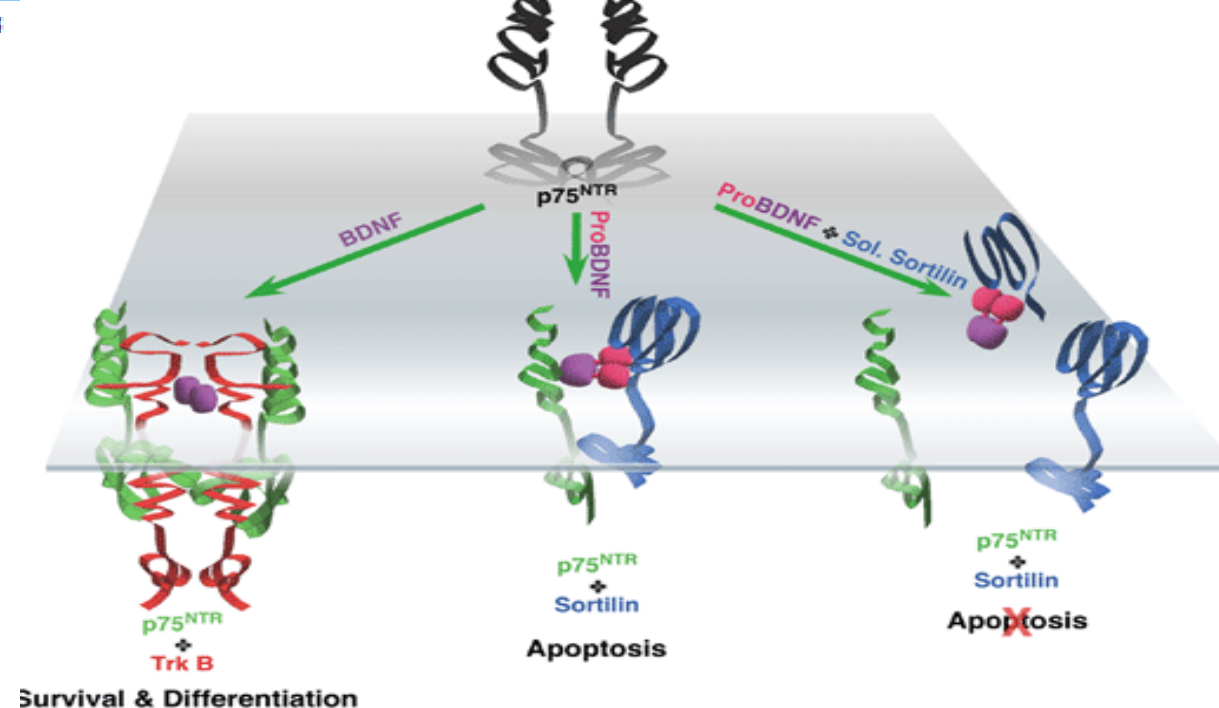
Была начата **II фаза клинических исследований**

Cellular/Molecular

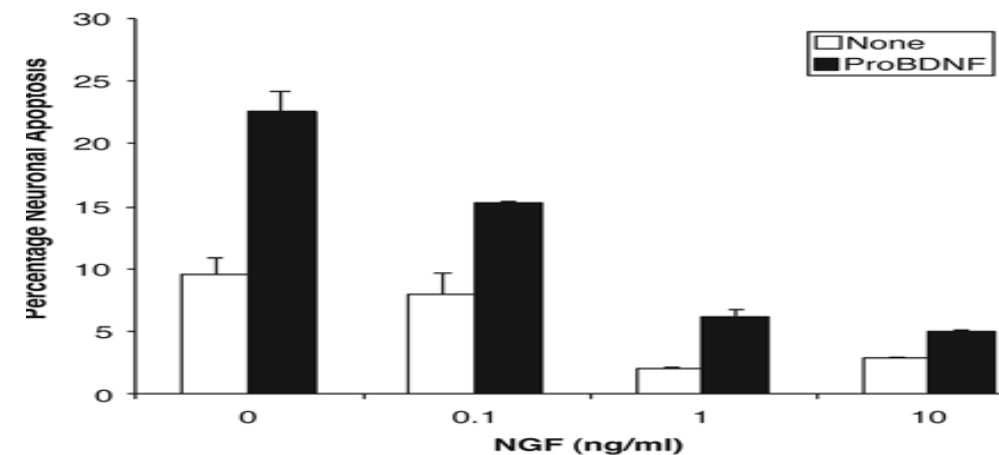
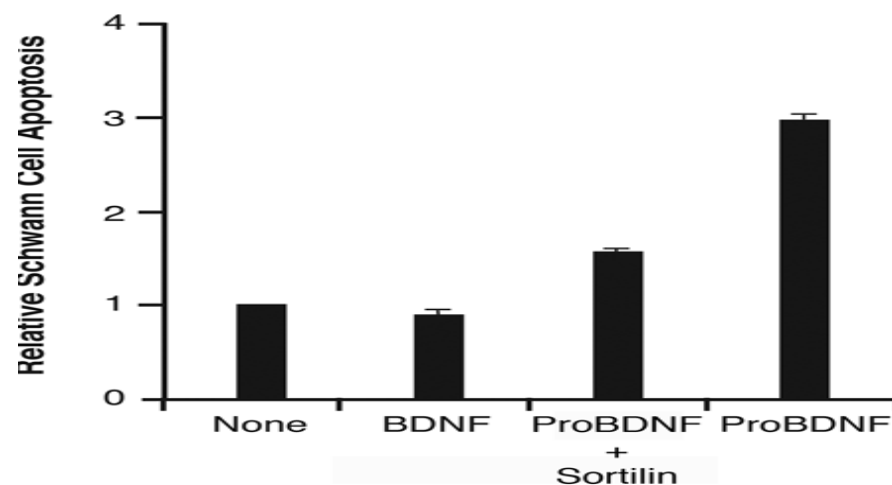
ProBDNF Induces Neuronal Apoptosis via Activation of a Receptor Complex of p75^{NTR} and Sortilin

Henry K. Teng,¹ Kenneth K. Teng,¹ Ramee Lee,¹ Saundrene Wright,¹ Seema Tevar,¹ Ramiro D. Almeida,¹ Pouneh Kermani,¹ Risa Torkin,^{1,2} Zhe-Yu Chen,² Francis S. Lee,² Rosemary T. Kraemer,² Anders Nykjaer,⁴ and Barbara L. Hempstead¹

Departments of ¹Medicine, ²Psychiatry, and ³Pathology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York 10021, ⁴Department of Medical Biochemistry, Aarhus University, DK-8000 Aarhus C, Denmark, and ⁵Cancer Research Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8

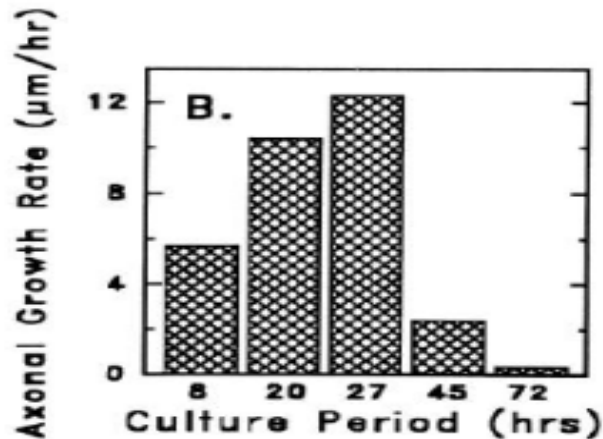
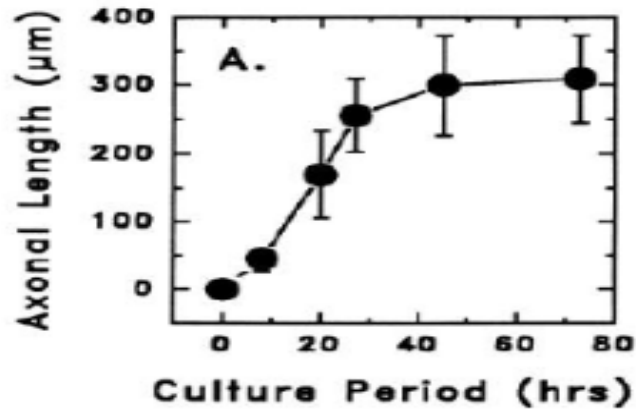


ProBDNF стимулирует апоптоз Шванновских клеток и нейронов

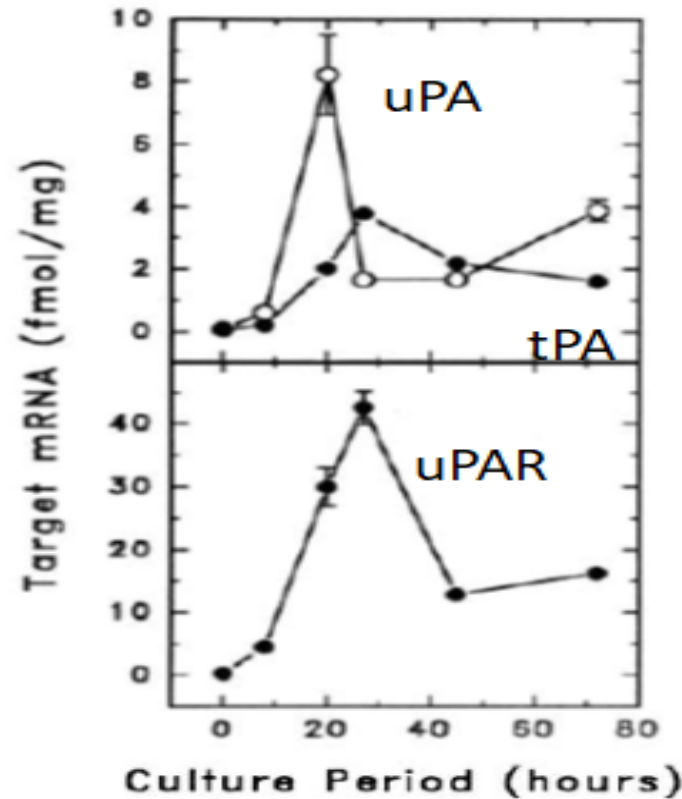


Экспрессия урокиназы и ее рецептора повышается в поврежденной нервной ткани

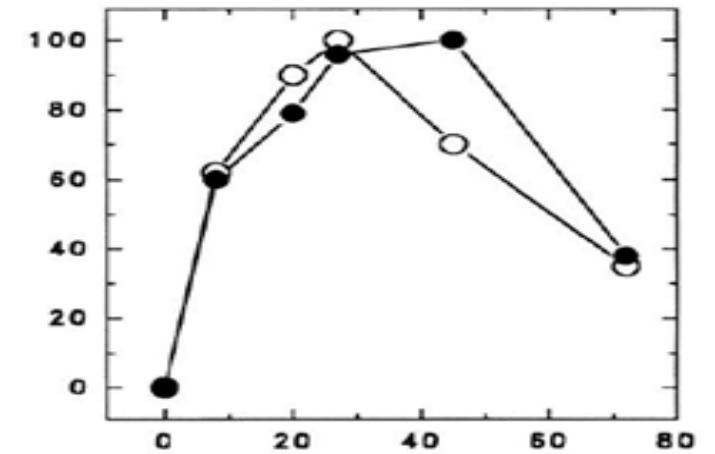
Рост нейритов



Экспрессия генов (РНК)



Протеолитическая активность



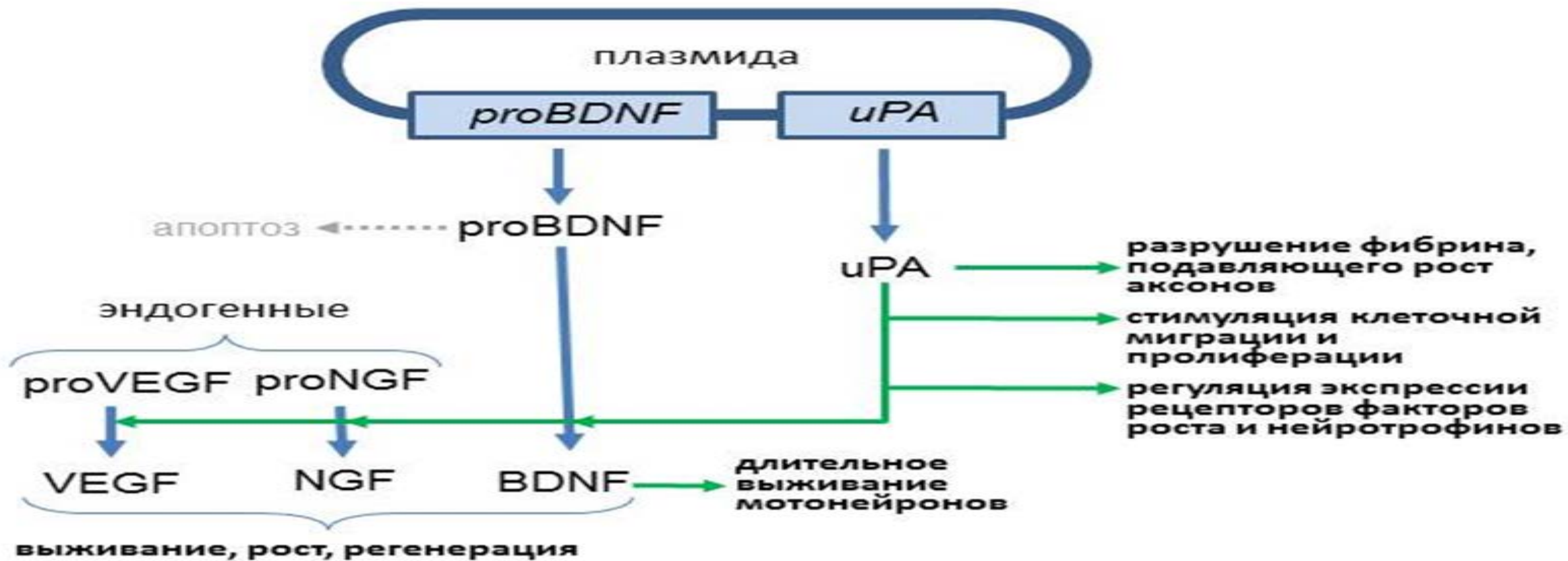
The Journal of Neuroscience, April 1, 1996, 16(7):2307-2317

Modulated Expression of Plasminogen Activator System Components in Cultured Cells from Dissociated Mouse Dorsal Root Ganglia

Steven M. Hayden and Nicholas W. Seeds

Neuroscience Program and the Department of Biochemistry, Biophysics, and Genetics, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado 80262

Механизм действия двойной плазмиды



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

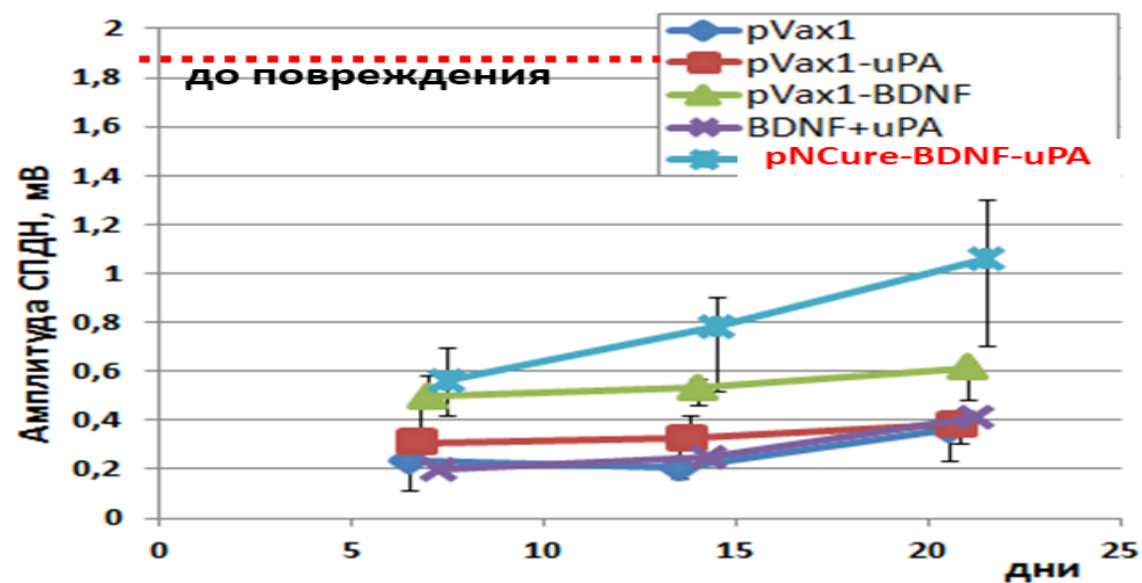
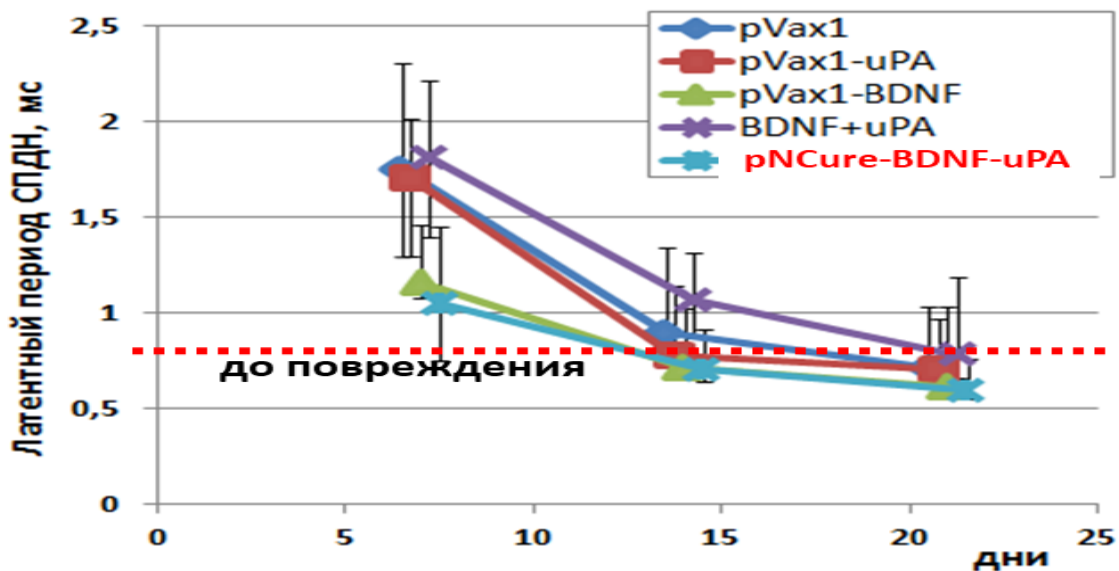
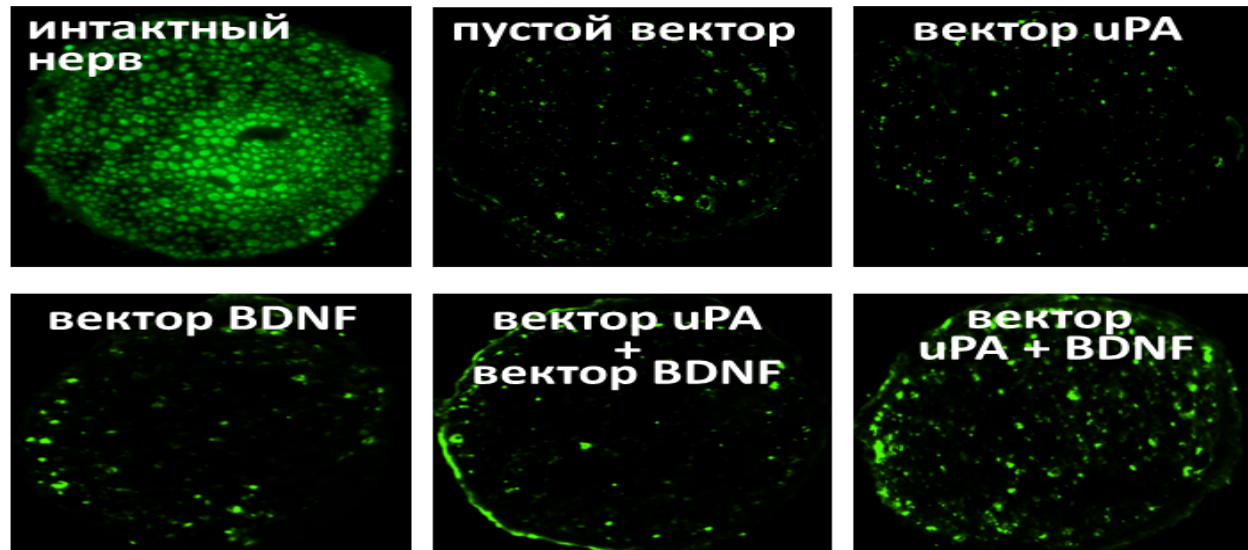
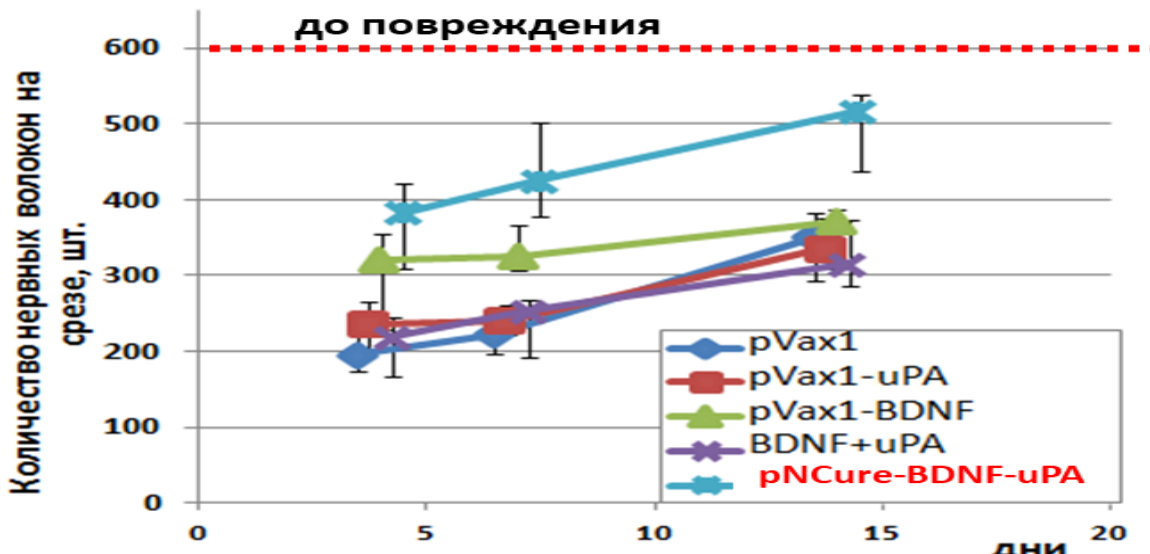


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

ПАТЕНТ № 2719013 от 25.09.2019
ГЕНО-ИНЖЕНЕРНАЯ КОНСТРУКЦИЯ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

В рамках проведенных ДКИ продемонстрирована безопасность и специфическая активность препарата pNCure

Сравнение специфической активности pNCure с одиночными плазмидами





Программы повышения квалификации по регенеративной медицине

- Основы регенеративной медицины и применения биомедицинских клеточных продуктов (144 ч)
- Теория и практика редактирования генома клеток млекопитающих (48 ч)
- Основы клеточных технологий и методов культивирования клеток млекопитающих (36 ч)
- Старт программ производится по мере набора групп.
- **Удостоверение о повышении квалификации МГУ**

<http://irm.msu.ru>



Межфакультетская магистерская программа МГУ «Регенеративная биомедицина»

Программа адресована слушателям, имеющим базовую подготовку в виде высшего образования в области медицины, химии, биологии, ветеринарии, фармации, а также смежных направлений.

Уникальные преимущества программы:

- Получение квалификации в новой перспективной области медицинской науки
- **Индивидуальный план обучения**
- Выполнение НИР на базе научных лабораторий мирового уровня с использованием уникального научного оборудования
- Преподаватели программы - ведущие специалисты в области регенеративной биомедицины, которые имеют уникальные практические наработки в области внедрения методов регенеративной медицины
- Вовлечение в процесс обучения сотрудников ведущих научных центров и научно-производственных компаний

<http://fbm.msu.ru>



Программа «Повышение квалификации уполномоченных лиц в соответствии с требованиями ЕАЭС», 240 ак. часов. Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

Дополнительные программы повышения квалификации для УЛ

1 модуль. Прикладная (медицинская и биологическая) физика для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 72 ак. часа.

2 модуль. Общая и неорганическая химия, органическая химия, аналитическая химия для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 216 ак. часов.

3 модуль. Фармацевтическая химия (включая анализ лекарственных средств). Фармакогнозия. Токсикология (токсикологическая химия) для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 216 ак. часов.

4 модуль. Биологическая химия. Физиология. Фармакология для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 216 ак. часов.

5 модуль. Микробиология для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 72 ак. часа.

6 модуль. Фармацевтическая технология для Уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, 144 ак. часа.

Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации
Реализуются в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова с мая 2020 г.

Наименование программы	Количество часов	Стоимость, тыс. руб.
Валидация компьютеризированных систем при производстве ЛС	72	25
Гармонизация подходов к фармацевтической разработке	72	25
Инструментальные и биологические фармакопейные методы анализа	72	25
Правила надлежащей производственной практики GMP ЕАЭС	144	35
Производство, упаковка и маркировка лекарственных средств по ЕАЭС	144	35

Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации
Реализуются в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова с мая 2020 г. (продолжение)

Наименование программы	Количество часов	Стоимость, тыс. руб.
Регистрация лекарственных средств по требованиям ЕАЭС	72	25
Фармацевтическая микробиология	72	25
Фармацевтическая разработка и производство суппозиторий	72	25
Фармацевтическая система качества	72	25
Фармацевтический инжиниринг	72	25



V Национальный Конгресс по РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

23 - 25 Ноября 2022 года | Москва | Россия

Конгресс посещает более 1500 участников.

Научная программа включает более 20 пленарных докладов и более 150 докладов на симпозиумах

Основные вопросы Конгресса:

1. Механизмы обновления клеток организма.
2. Регуляция процессов репарации и регенерации органов и тканей.
3. Клеточная терапия и тканевая инженерия.
4. Генная терапия в регенеративной медицине.
5. Генная модификация и редактирование генома.
- 6. Разработка и производство препаратов и медицинских изделий для регенеративной медицины.**
7. Вопросы этического и правового регулирования регенеративной медицины.

Тезисы докладов принимаются до **02 сентября 2022 года**.

Конгресс аккредитован в системе НМО.



Организаторы:



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА



ОБЩЕСТВО
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ

Благодарю за внимание!

Абрамович Римма Александровна
д.фарм.н., проф. ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: abr-rimma@yandex.ru

Стамбольский Дмитрий Викторович
к.б.н., в.н.с. МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: stambolskydv@my.msu.ru