



Особенности доклинических исследований вакцин против ОРВИ, содержащих адъювант

(Платформа для разработки безопасных субъединичных вакцин)

Экономический ущерб государства от вирусных инфекций

Вирус Папилломы
Человека (ВПЧ)

>63,4

млрд руб. ежегодно

~38,9 млн чел.

Заболеваемость

~20 тыс. чел.

Онкогенные случаи

~7 тыс. чел

Смертность

Грипп

>759

млрд руб. ежегодно

~30,4 млн чел.

Заболеваемость

~290 тыс. чел.

Тяжелые случаи

~31,5 тыс. чел.

Смертность

COVID-19

>5,4

трлн руб. в 2020 г.

~20,1 млн чел.

Заболеваемость

~810 тыс. чел.

Тяжелые случаи

~390 тыс. чел.

Смертность

Данные:

Роспотребнадзор, годовой отчет 2021;

Росстат, статистика смертности за 2021 г.

Журнал «Педиатрическая фармакология», 2019 г.

Журнал «Хорошая Клиническая Практика», 2021 г.

Журнал «Современная онкология», 2019 г.

Требования к современным эффективным вакцинам

1 Стабильная иммуногенность и специфичность

2 Низкая реактогенность

3 Безопасность

4 Высокая эффективность

5 Короткие сроки разработки

6 Доступность для всех слоев населения и групп риска

Решение



Платформа для разработки
рекомбинантных эпитопных вакцин
с применением корпускулярного
безопасного адъюванта

На базе корпускулярного адъюванта возможна разработка новых субъединичных вакцин с высоким профилем безопасности



100-150 нм — размер «Бетусферы»

Проверенная технология вирусоподобных вакцин (VLP)¹

>2х увеличивает иммуногенность антигенов²

Активирует как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ

>3х снижает необходимое количество антигена

Предотвращает конкуренцию в комбинированных вакцинах

Сделана из бетулина

Безопасный природный материал — производный экстракта бересты

¹ Gomes et al 2018; Rappuoli and Serruto 2019; Sherwood et al 2020; Gara et al 2015; PATH Single-Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium, 2019

² Design and Immunological Properties of the Novel Subunit Virus-like Vaccine against SARS-CoV-2. Vaccines. 2022, 10(1), 69.

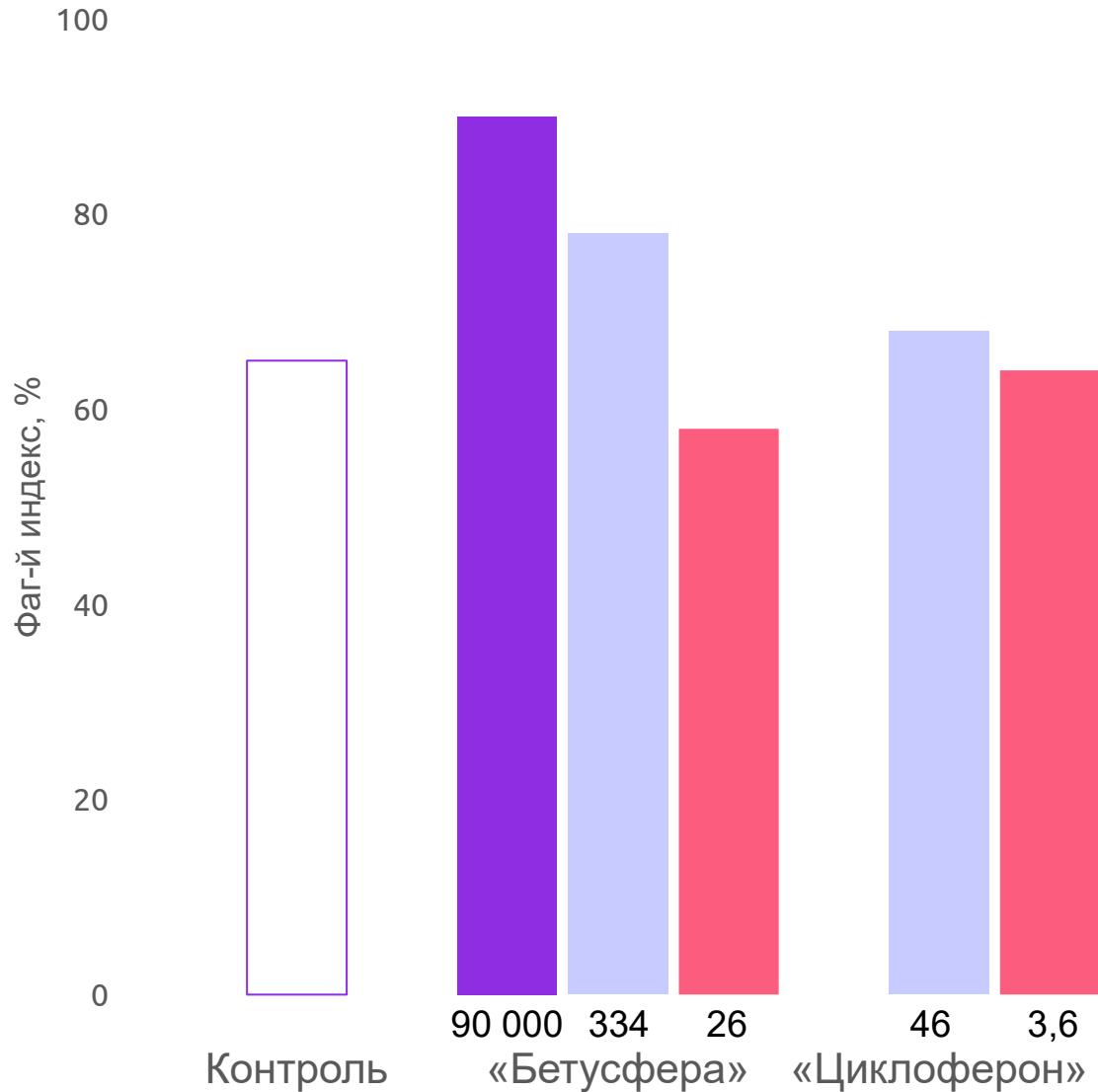
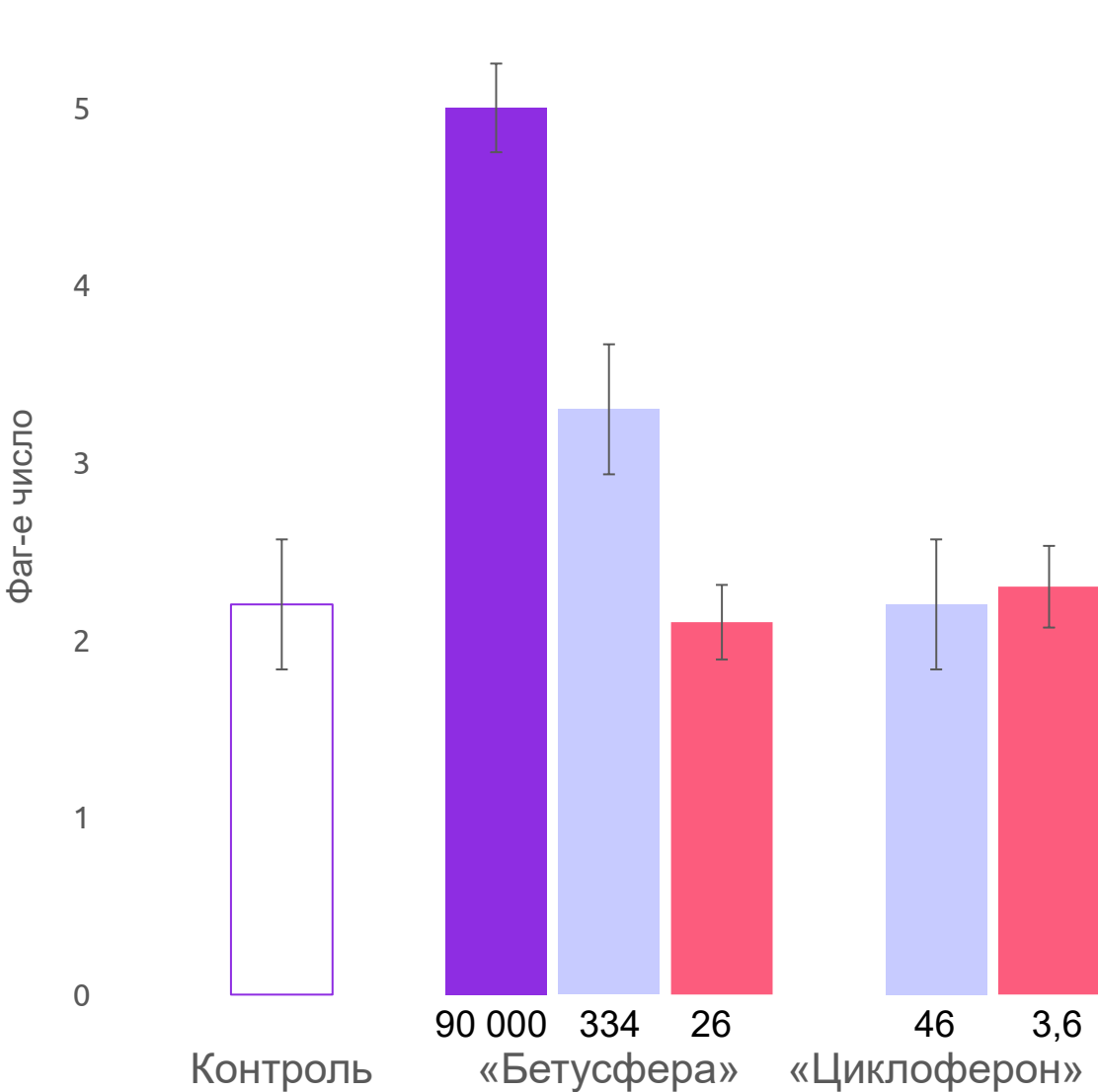
Доклинические исследования адъюванта «Бетусфера» как препарата для внутримышечного введения в дозах 200, 600, 1200 и 1800 мкг/0,5 мл

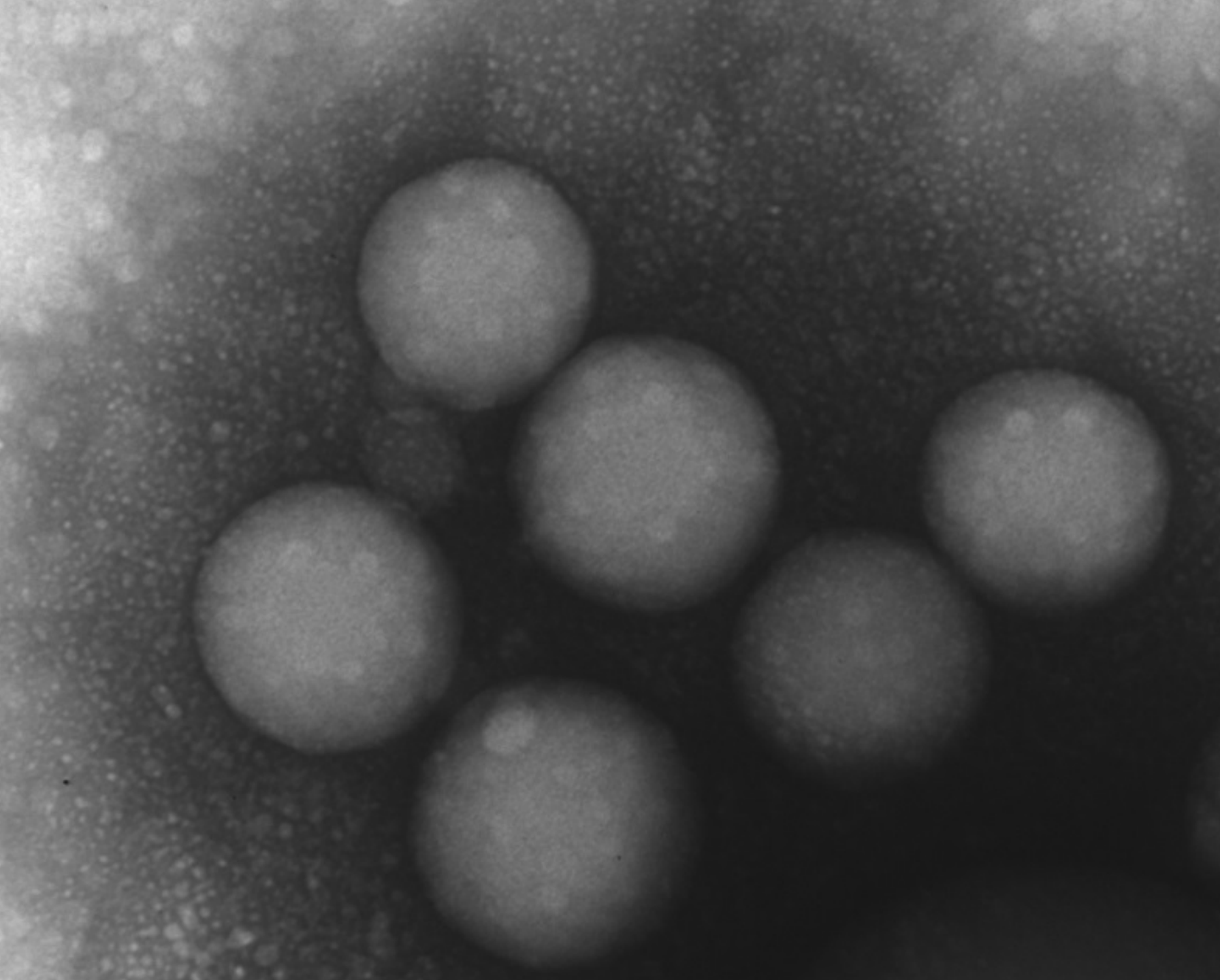
1. Оценка влияния препарата на неспецифическую резистентность организма
2. Оценка влияния препарата на фагоцитоз
3. Изучение фагоцитарной активности макрофагов
4. Оценка влияния препарата на выработку антител

Оценка влияния препарата на неспецифическую резистентность организма

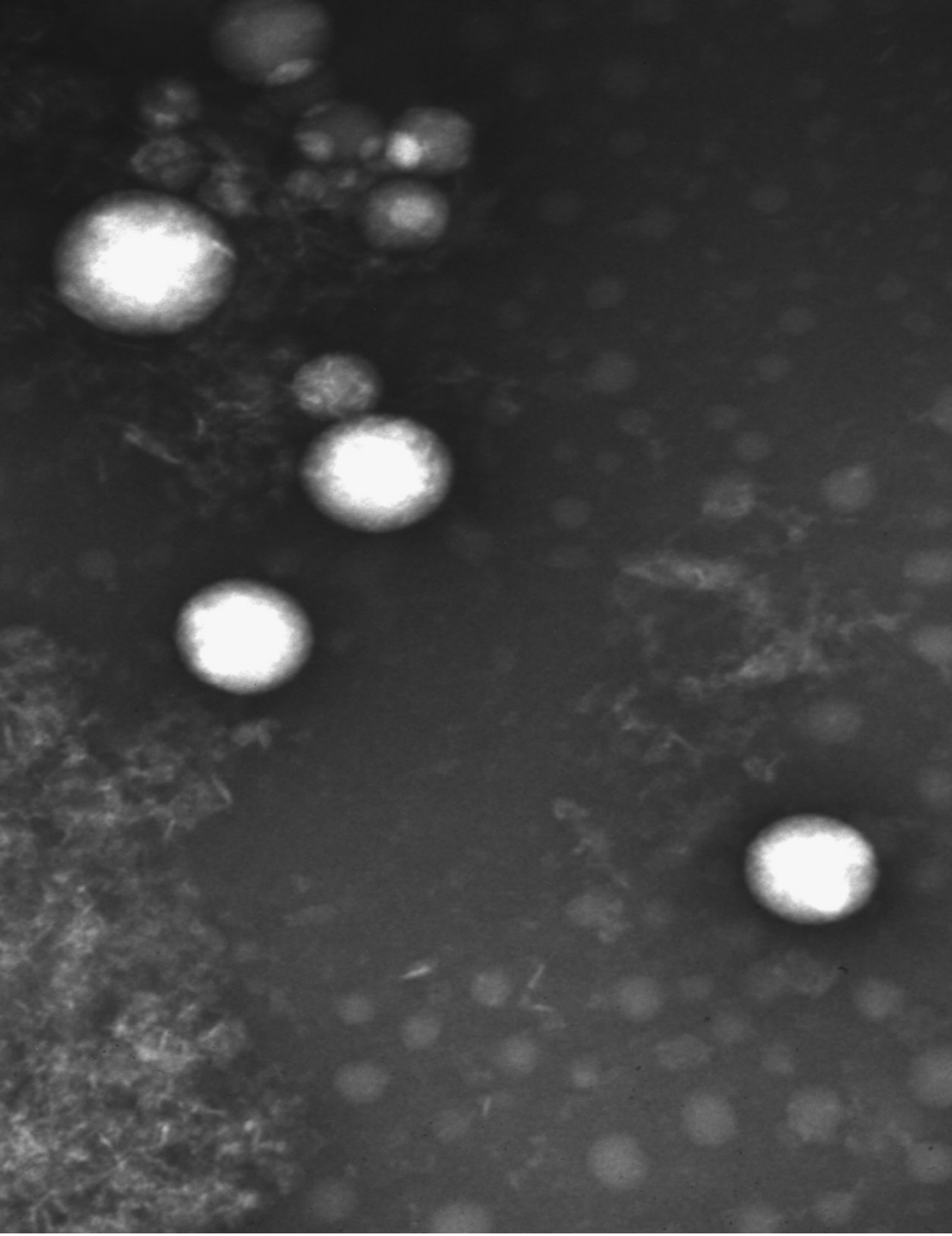
Животное	Препарат	Кол-во животных	Доза	Жив/Гибель
Мыши СВА	«Бетусфера»	10	90 000	10/1
			334	10/2
			26	10/2
	«Циклоферон»	10	12 500	-
			46	10/2
			3,6	10/3
	Контроль	10	-	10/10

Оценка влияния препарата на фагоцитоз



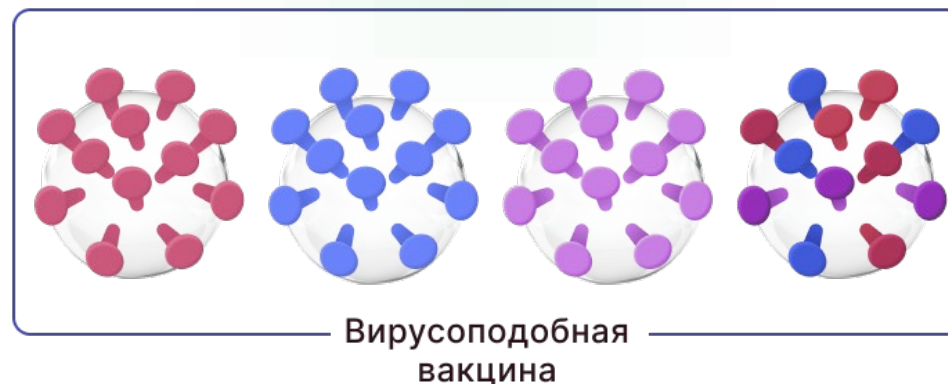


**Электронная
микроскопия
корпускулярного
адъюванта
«Бетусфера»**



**Электронная микроскопия
адъюванта с антигеном
(RBD-Fc) коронавируса**

**Платформа «Бетусфера»
позволяет разрабатывать
новые эффективные
вакцины с высоким
профилем безопасности**

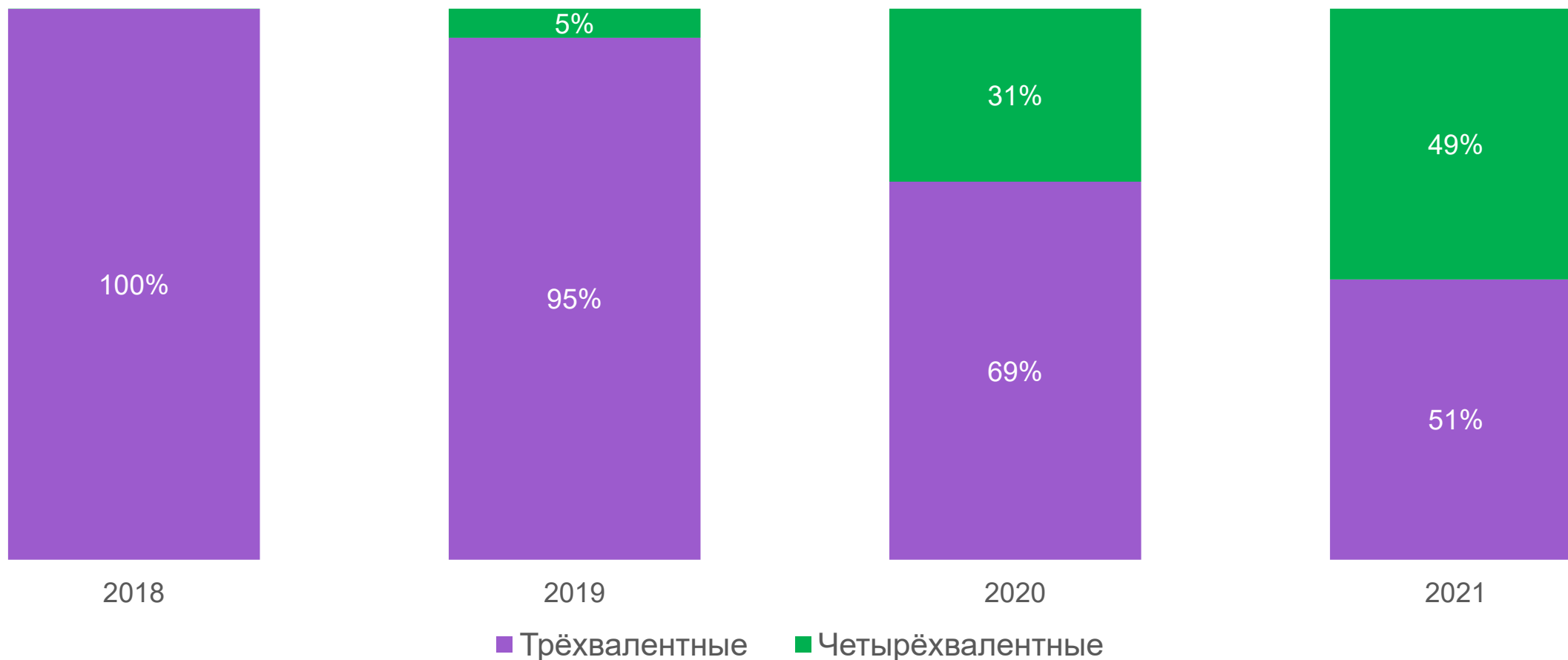


Гриппозные вакцины

Ежегодные средние показатели по заболеваемости гриппом и ОРВИ с 2017 по 2020 г.

	Заболевшие	Тяжелая форма	Смертность
Мир	1 млрд. чел	4 млн. чел	650 тыс. чел
США	25 млн. чел	425 тыс. чел	32 тыс. чел
РФ	30,4 млн. чел	290 тыс. чел	31,5 тыс. чел

Доля трех- и четырехвалентных вакцин в структуре вакцинации

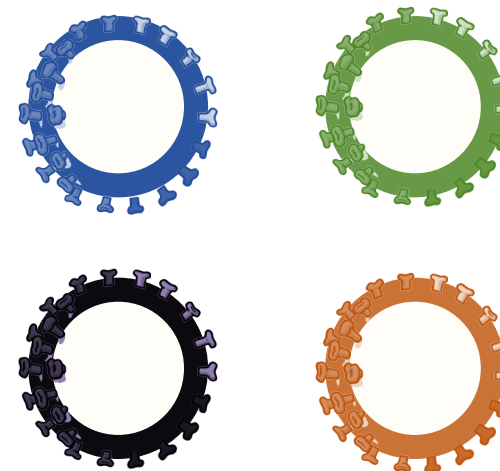


Тетравалентная субъединичная гриппозная вакцина «ТетраФлюБЕТ»

Четырехвалентная вакцина нового поколения построена на платформе компании РБТ с применением корпускулярного адъюванта на основе бетулина.

Преимущества по сравнению с аналогами:

- большая степень универсальности, так как содержит штаммы двух линий гриппа В;
- иммуногенность и меньшая антигенная нагрузка за счёт адъюванта;
- безопасность, так как бетулин является изученным природным соединением;
- меньшая себестоимость за счёт снижения количества антигена.



Субъединичная
тетравалентная
вакцина с адъювантом

Иммунологические критерии для гриппозных вакцин

Соответствуют Европейским требованиям CPMP EMEA, CPMP/EWP/1045/01

Параметры иммуногенности

Возрастная группа

18-60 лет

старше 60

Фактор сероконверсии

(повышение среднегеометрических титров)

Более 2,5

Более 2,0

Уровень сероконверсии

(повышение титра антител более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем)

Более 40%

Более 30%

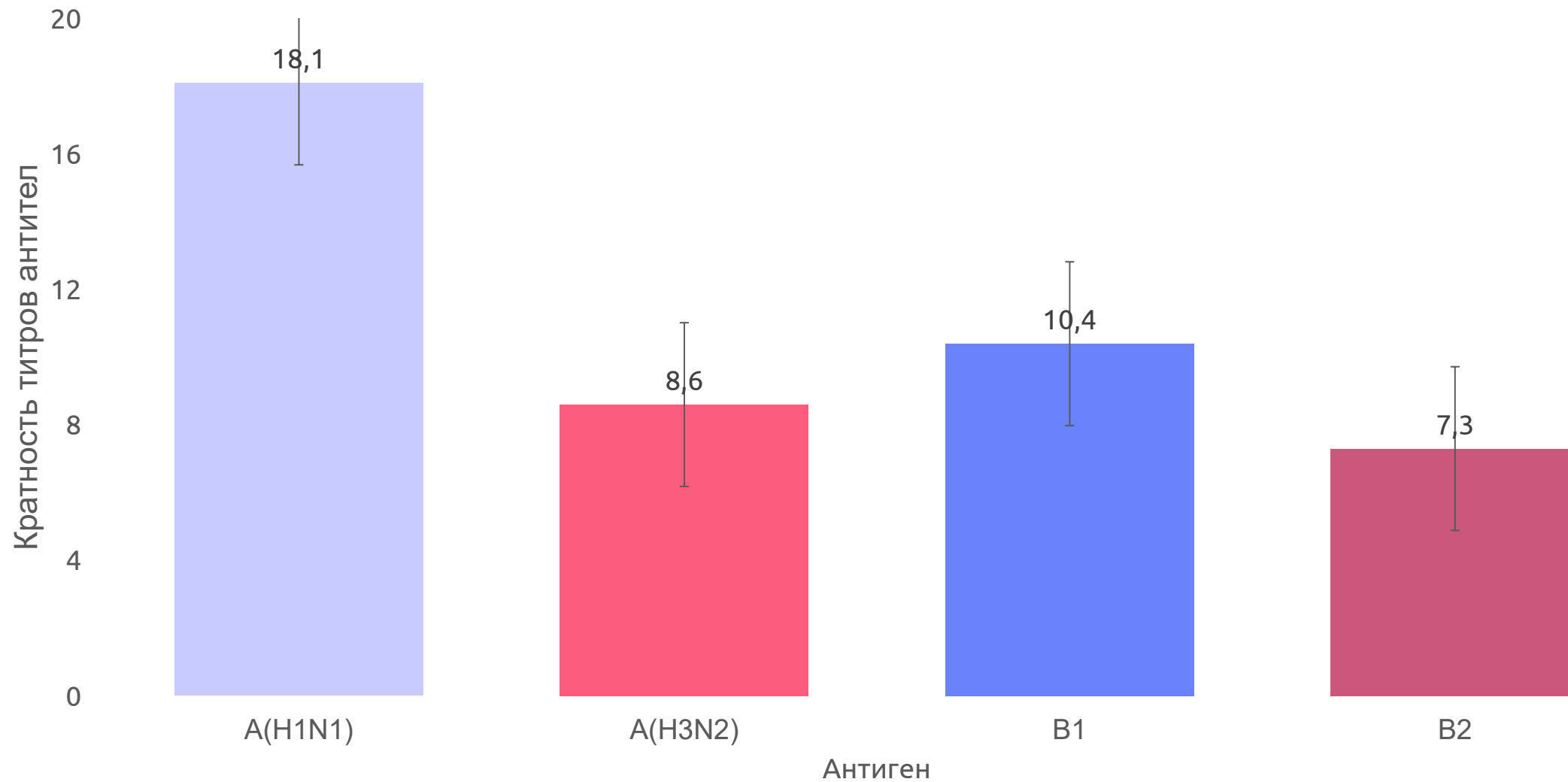
Уровень серопротекции

(% лиц с титром более 1:40)

Более 70%

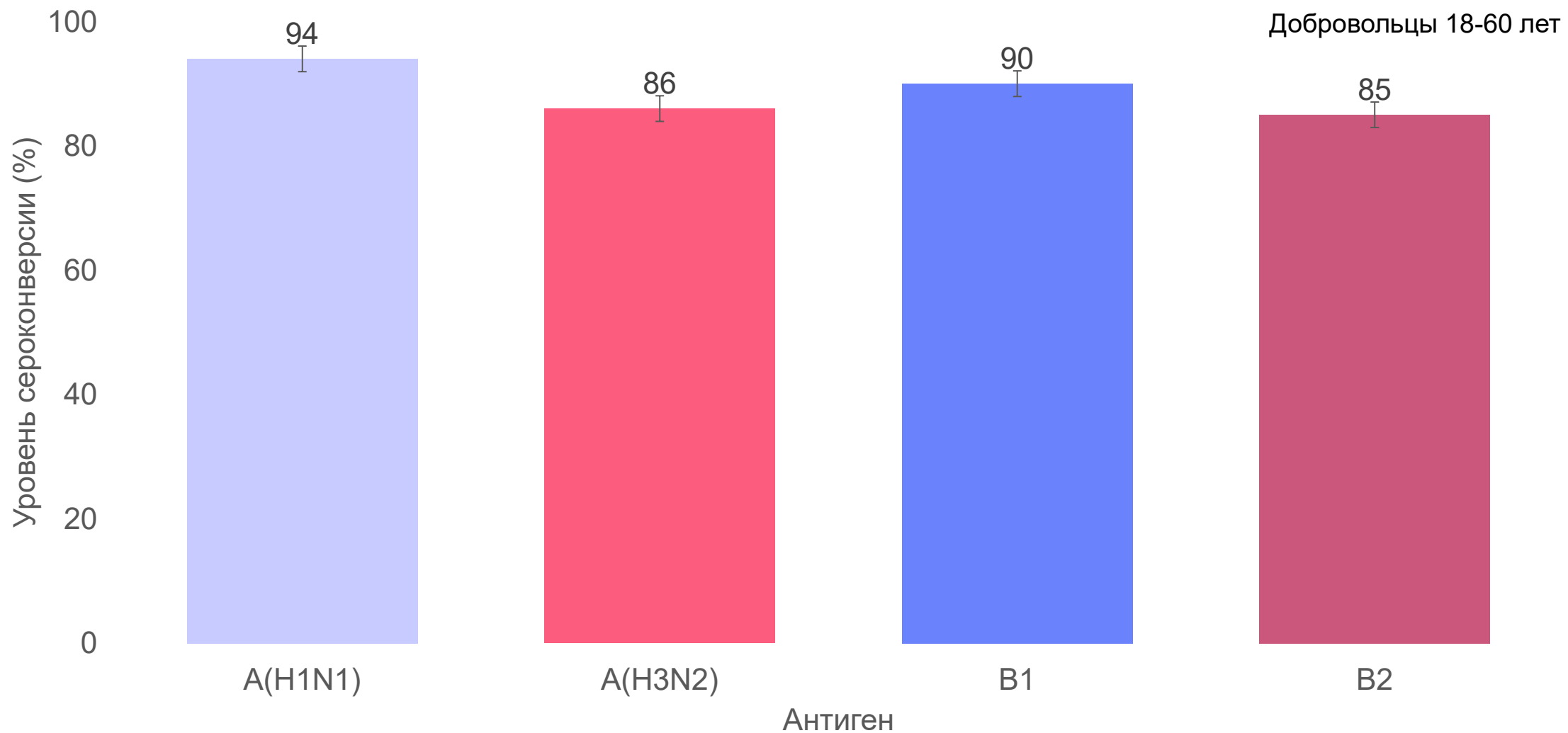
Более 60%

Кратность прироста титров антител Вакцина «ТетраФлюБет» 20 мкг/доза



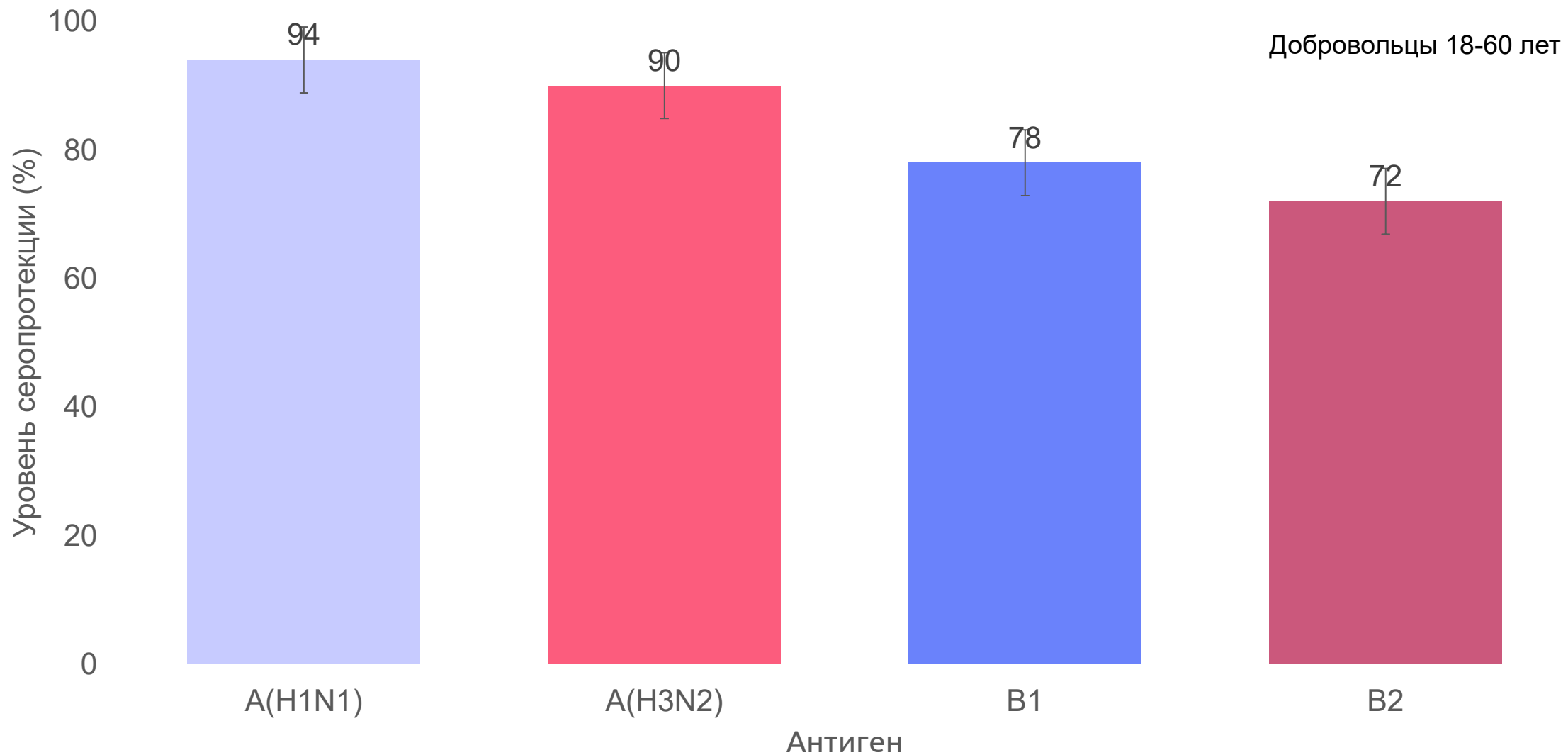
Уровень сероконверсии исследуемой вакцины

Вакцина «ТетраФлюБет» 20 мкг/доза



Уровень серопротекции исследуемой вакцины

Вакцина «ТетраФлюБет» 20 мкг/доза



Обратные значения антигемагглютинирующих титров, хорьки

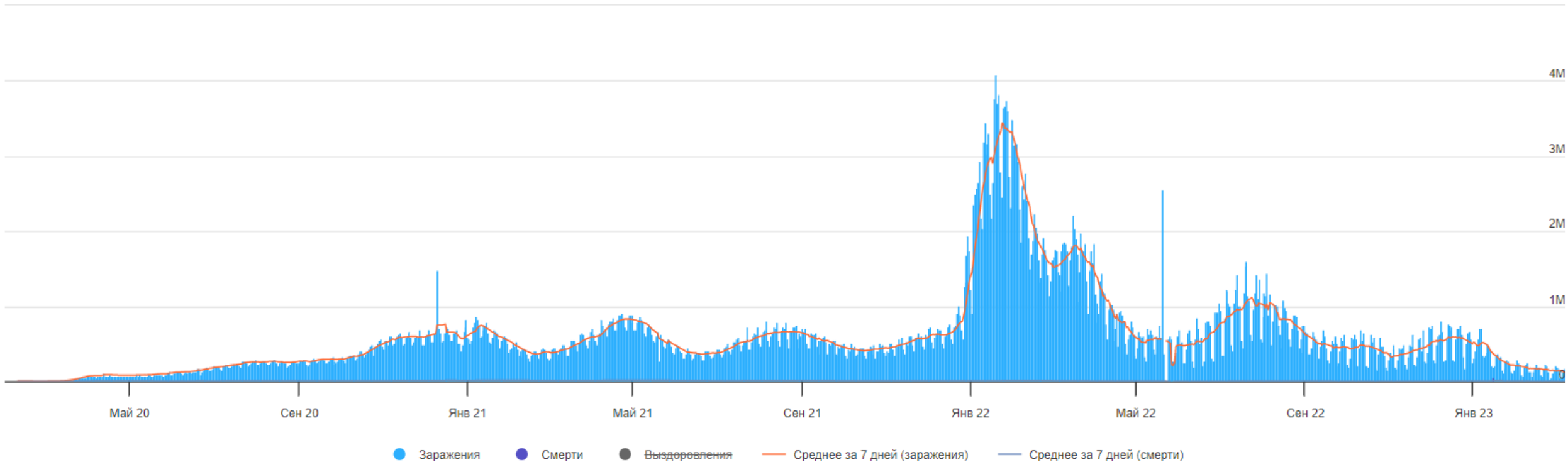
№	Образец	День забора	Обратные значения антигемагглютинирующих титров к антигену			
			Антиген Н1	Антиген Н3	Антиген В Vic	Антиген В Yam
1	Жив. 6807 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
2	Жив.6972 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
3	Жив.6993 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
4	Жив.9265 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
5	Жив.6964 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
6	Жив.6968 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
7	Жив.9246 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
8	Жив.9275 скрининг	17/01/2023	<10	<10	<10	<10
9	Жив.0413 скрининг	17/01/2023	<10	160	<10	<10
10	Жив.9017 скрининг	17/01/2023	<10	160	<10	<10
11	Жив.6477 скрининг	17/01/2023	1280	<10	<10	<10
12	Жив.0420 скрининг	17/01/2023	<10	20	<10	<10
13	Жив.9268 скрининг	17/01/2023	<10	80	<10	<10
14	Жив.0412 скрининг	17/01/2023	640-1280	<10	<10	<10
	Контрольная сыворотка Н1		160	<10	<10	<10
	Контрольная сыворотка Н3		<10	320	<10	<10
	Контрольная сыворотка В/Vic		<10	<10	160	<10
	Контрольная сыворотка В/Yam		<10	<10	<10	160

Обратные значения антигемагглютинирующих титров, мыши

№	Образец	Обратные значения антигемагглютинирующих титров к антигену			
		Антиген Н1	Антиген Н3	Антиген В Vic	Антиген В Yam
СГТ после второй иммунизации		13,2	80,0	65,0	32,5
21	Контрольная сыворотка Н1	80-160	5	5	5
22	Контрольная сыворотка Н3	5	160-320	5	5
23	Контрольная сыворотка В/Vic	5	5	160	5
24	Контрольная сыворотка В/Yam	5	5	5	160

Вакцины против коронавирусной инфекции

Основные характеристики инфекции



1. Высокая скорость мутации и появления новых штаммов вируса.
2. Высока вероятность повторного заражения.
Крайне опасен для больных из группы риска.
3. Сезонность в распространении (как у вируса гриппа)¹

¹ <https://www.nature.com/articles/s43588-021-00136-6>

Социально-экономическое бремя от пандемии в 2020 году¹

5,4

трлн. руб

Прямой и косвенный ущерб

или

5%

Номинального
объема ВВП

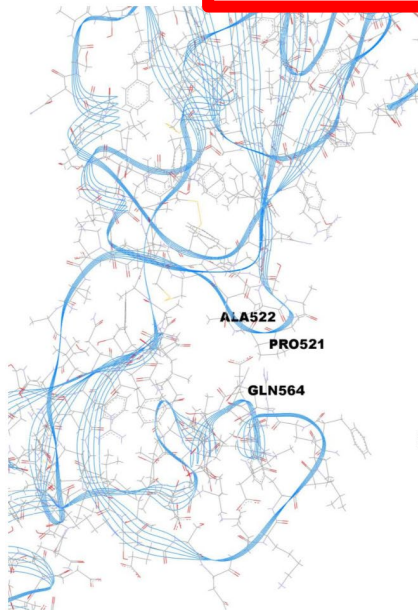
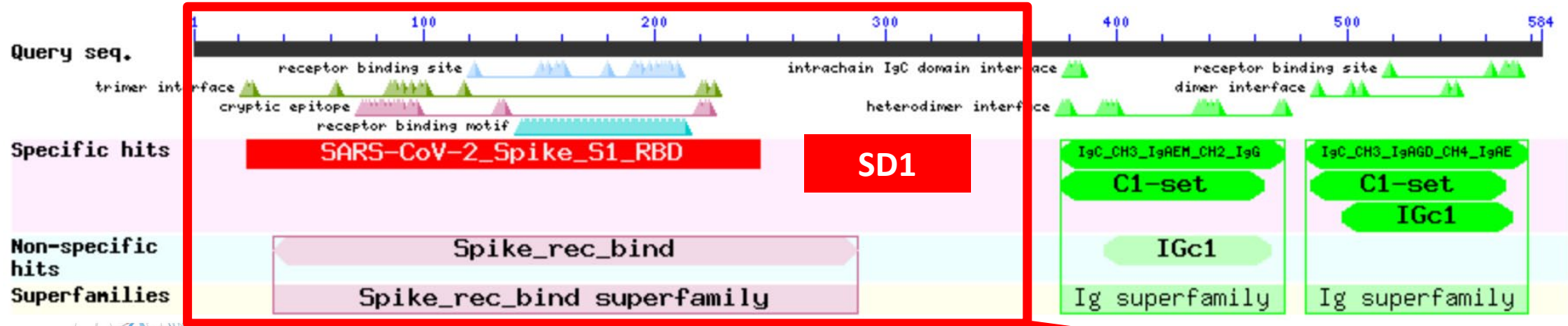
В декабре 2021 года вакцинация против коронавируса была включена в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям



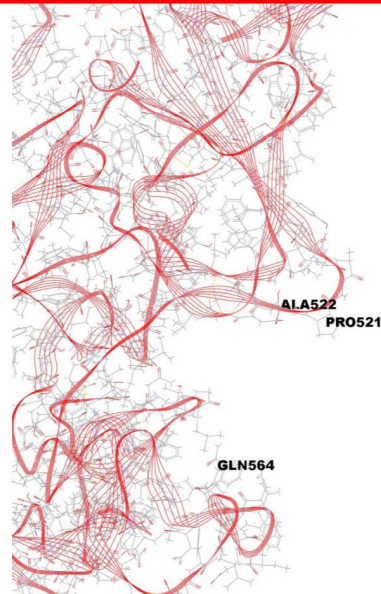
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок"
(Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435)

24.	Против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS- CoV-2	К приоритету 1-го уровня относятся: лица в возрасте 60 лет и старше; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям: работники медицинских, образовательных организаций, организаций социального обслуживания и многофункциональных центров;
-----	---	---

ДИЗАЙН RBD-FC АНТИГЕНА



B Chain – Down State
(A)



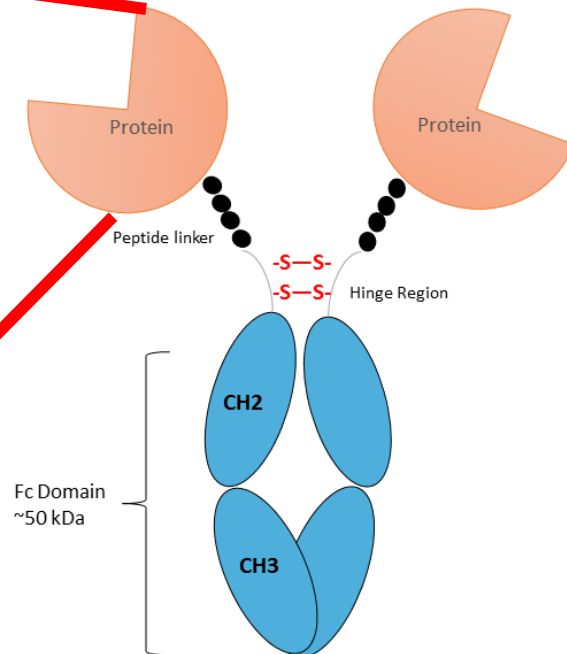
A Chain – Up State
(B)

RBD-Up

RBD-Down

SD1

SD1

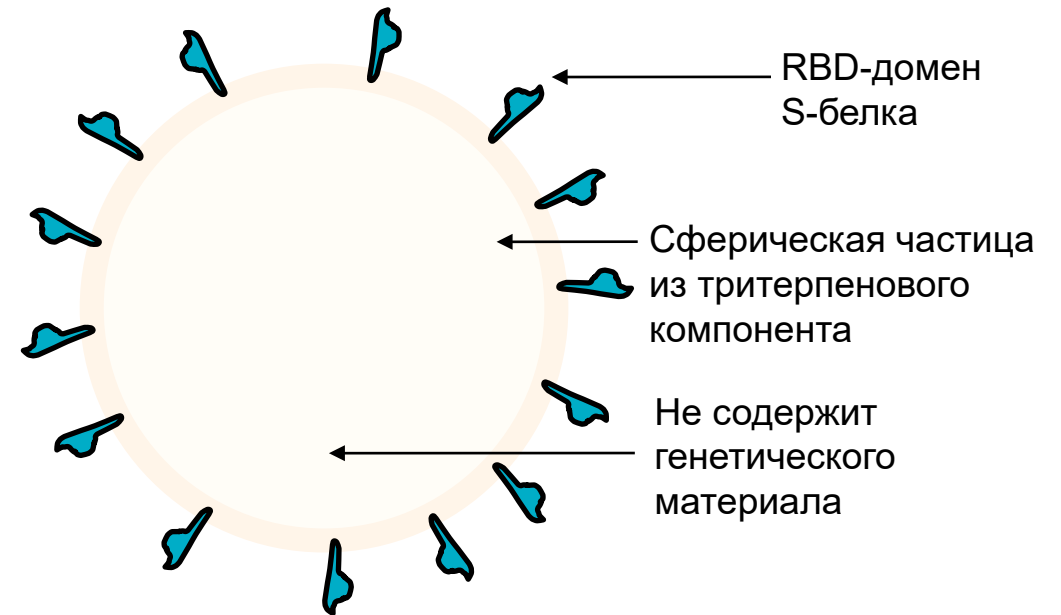


Вакцина против коронавируса «Бетувакс-КоВ-2»

«Бетувакс» — первая в России рекомбинантная вакцина на основе сферических вирусоподобных частиц из природного материала, несущих поверхностный антиген (белок) коронавируса.

Используемый антиген — часть RBD-домена S-белка коронавируса SARS-CoV-2. Именно на RBD-домен иммунитет вырабатывает наибольшее количество нейтрализующих вирус антител.

Вирусоподобная (VLP) вакцина нового поколения



Протективность на модельных животных

- Протективность исследовалась в соответствии с мировыми практиками при исследовании других вакцин. Модели на животных для COVID-19 не существует
- Исследования показали, что на 4-6 день после заражения у вакцинированных животных вирус в биоптате легких методом ПЦР не обнаружен

Золотистые сирийские хомячки

- Стандартная модель
- Исследование в GLP-центре, аккредитованном Международной ассоциацией аттестации и аккредитации лабораторных животных



Приматы, 3-летние макаки-резусы

- Близкая к человеку модель
- Исследования совместно с несколькими ведущими доклиническими исследовательскими центрами



Безопасность и переносимость

При сравнении параметров безопасности вакцины "Betuvax-CoV-2" с другими вакцинами, уже вышедшими на рынок - Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Jcovden (Janssen, Johnson & Johnson), можно отметить подавляющее большинство сообщений о НЯ, характерных для места инъекции, таких как боль, покраснения и отёк.

Среди системных нежелательных явлений этих вакцин часто сообщали о лихорадке (16%, 68.6%, 9%, 12% соответственно), головной боли (2,0%, 56,2%, 57%, 38,9%) и утомляемости (3,8%, 81,2%, 62%, 38,2%) после второй дозы (5-10).

В случае «Бетувакс-КоВ-2» не было выявлено статистически значимых отличий от группы плацебо по локальным и системным поствакцинальным реакциям.

Сравнение с другими вакцинами

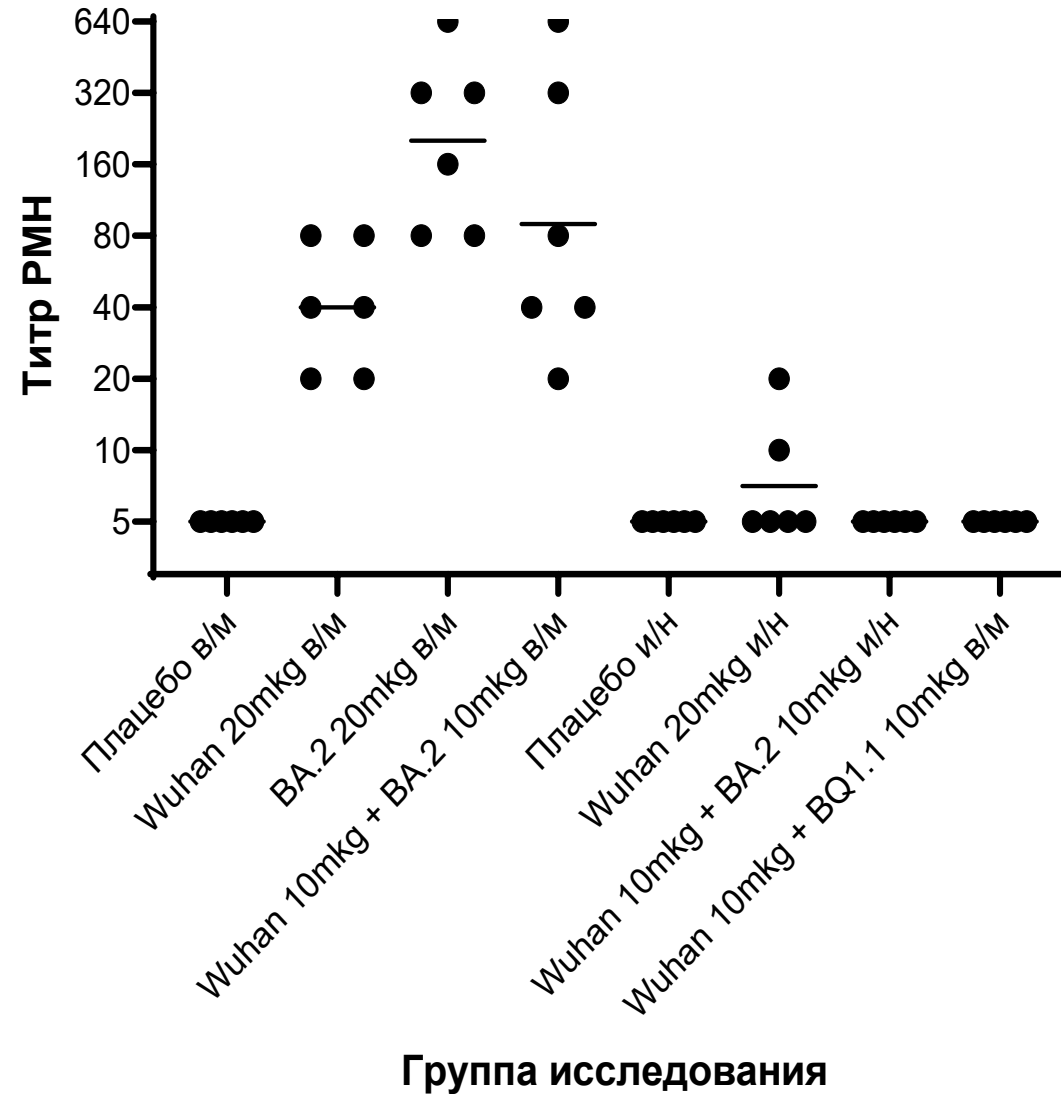
По сравнению с другими распространёнными вакцинами иммуногенность вакцины «Бетувакс-КоВ-2» в дозе 20+20 мг (700 ВАУ/мл) **схожа, либо лучше**, чем результаты других вакцин для наивных пациентов (не болевших и не вакцинированных).

Оценочная эффективность вакцины mRNA-1273 составила 90% при уровне IgG к S белку 57 день 298 (от 1 до 1786) ВАУ/мл и уровне IgG к РБД на 57 день 775 (от 29 до 2819) ВАУ/мл (20).

Предполагаемая эффективность вакцины AZD1222 составила 70 и 90% при уровнях IgG к S белку 113 (0,31 - 145) и 899 (369 - NC) ВАУ/мл, соответственно, и при уровнях IgG в RBD 165 (<LOD = 1,59 - 452) и 2360 (723 - NC) ВАУ/мл, соответственно (21).

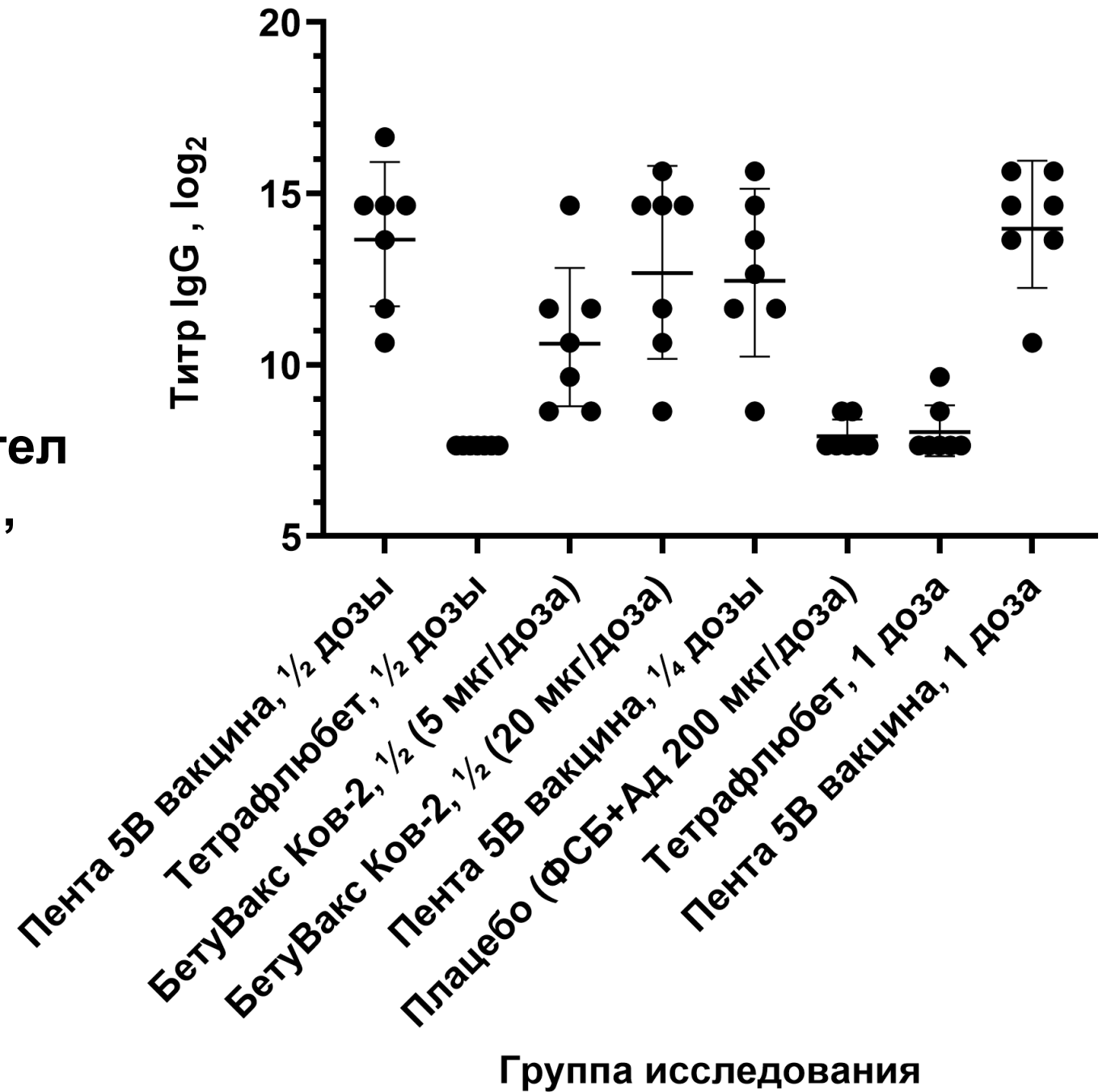
При вакцинации Sputnik V у наивных пациентов уровни RBD IgG составили 675 ВАУ/мл, а у ранее инфицированных достигли 1209 ВАУ/мл (22).

Уровень вируснейтрализующих антител против коронавируса SARS-CoV-2 варианта BA.2 в сыворотках крови иммунизированных мышей

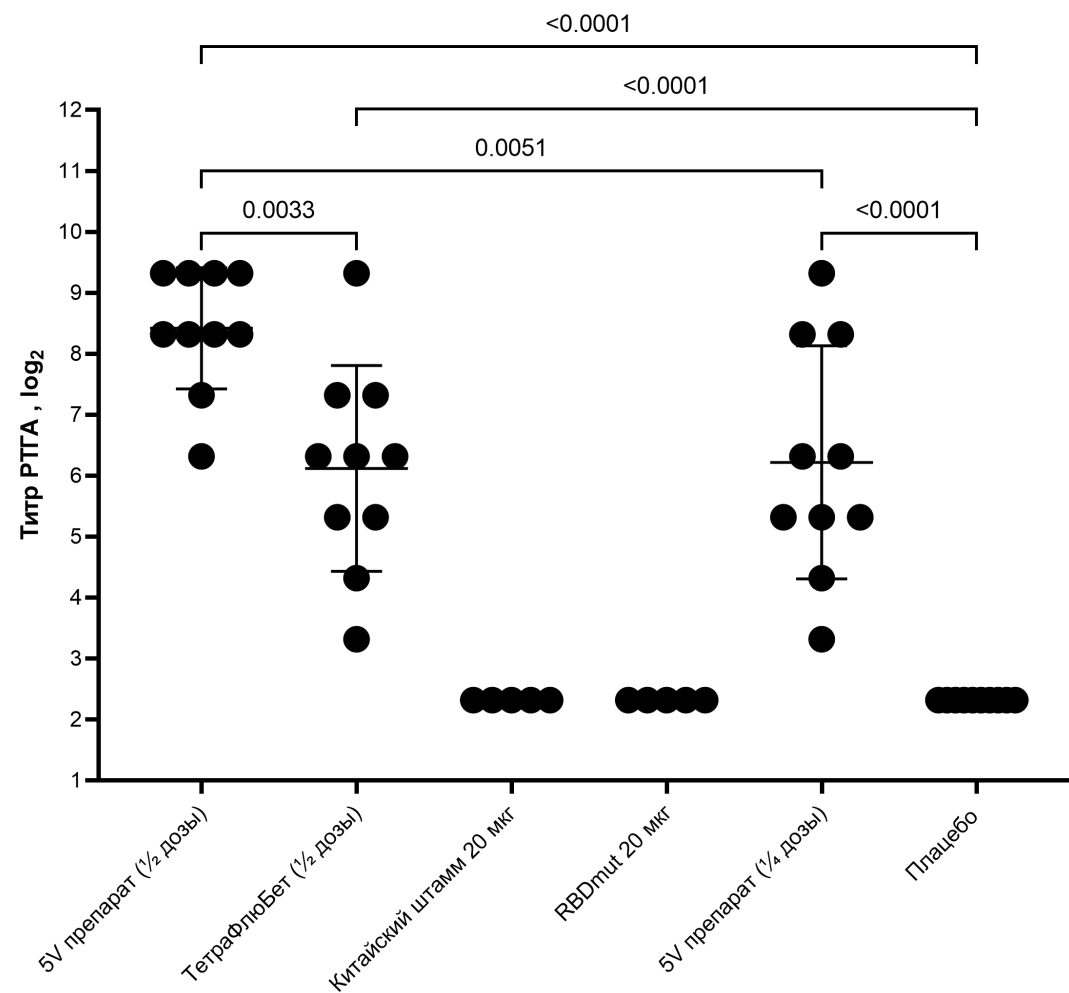
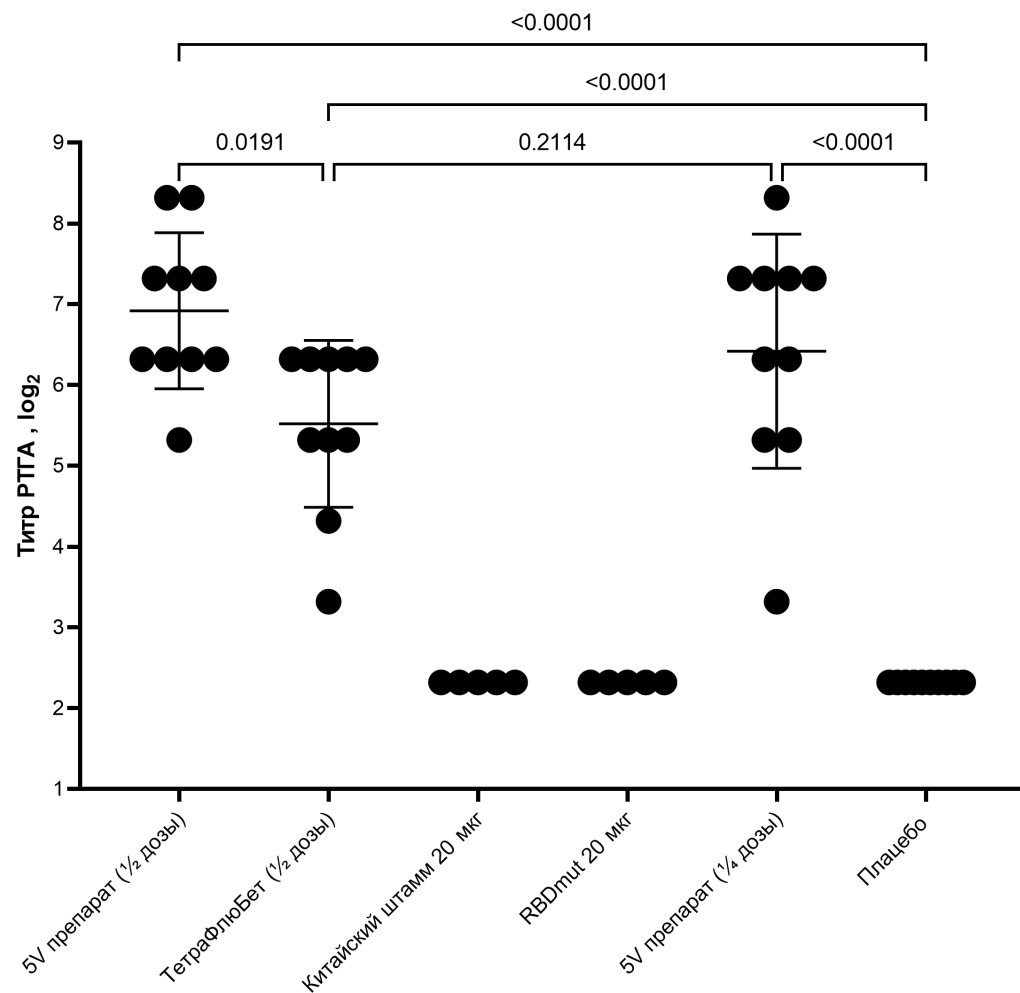


Комбинированная вакцина против гриппа и Covid-19

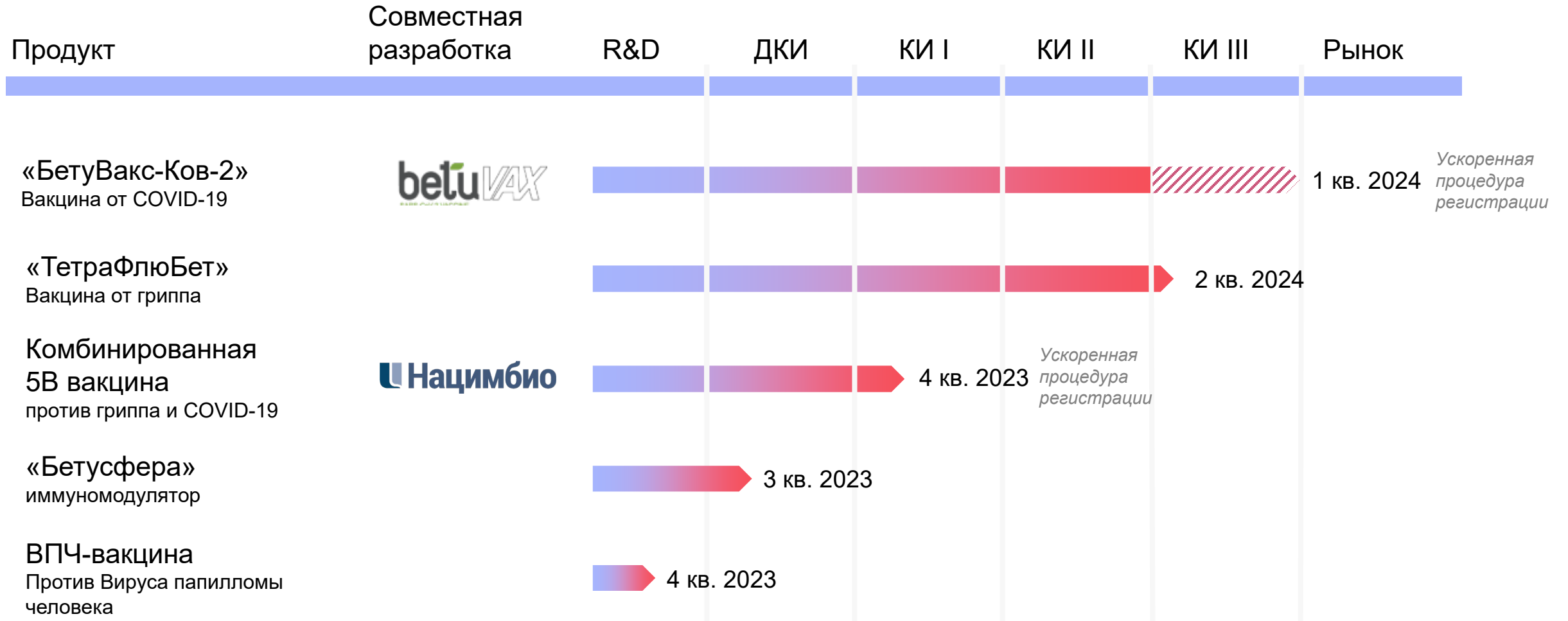
Уровень специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 у мышей, привитых **комбинированной вакциной «Комби 5В»**



Уровень специфических антител к вирусам гриппа у мышей, привитых **комбинированной вакциной «Комби 5В»**



Платформенное решение «Бетусфера» дает широкие возможности для развития портфеля и создания новых вакцин



Инфраструктурные партнеры



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА



betu VAX
SARS-CoV-2 VACCINE



CGG
CLINICAL EXCELLENCE GROUP



АО «Развитие Биотехнологий»

г. Москва, пр-кт Вернадского, 96

Web: rbiotech.ru

E-mail: info@rbiotech.ru

Telegram: <https://t.me/rbiotech>

