

РЕФЕРАТ

Разработка, промышленное производство и масштабное внедрение полного спектра отечественных рекомбинантных факторов свертывания крови для лечения гемофилии - VII, VIII и IX

Акционерное общество «ГЕНЕРИУМ»

1. Румянцев Александр Григорьевич - руководитель работы, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России, академик РАН
2. Давыдкин Игорь Леонидович - директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, проректор по научной и инновационной работе, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии губернатора Самарской области
3. Котельников Геннадий Петрович - ректор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии и премий Правительства РФ
4. Андреева Татьяна Андреевна - заведующая городским центром по лечению гемофилии, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», кандидат медицинских наук
5. Зоренко Владимир Юрьевич - заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, доктор медицинских наук
6. Кудлай Дмитрий Анатольевич - Генеральный директор АО "ГЕНЕРИУМ", доктор медицинских наук, профессор
7. Харитонин Виктор Владимирович - Исполнительный директор, Председатель Совета директоров АО «Фармстандарт», лауреат Премии Правительства РФ
8. Шустер Александр Михайлович - Президент, член Совета директоров ООО «Международный биотехнологический центр «ГЕНЕРИУМ», кандидат биологических наук, лауреат Премии Правительства РФ

Производство и внедрение в медицинскую практику рекомбинантных лекарственных препаратов определяет в последние годы эффективность лечения широкого круга заболеваний. В настоящее время потребность России в фармацевтических препаратах на 60% удовлетворяется за счёт импорта. По данным таможенной статистики, в объёме поставок зарубежных лекарственных средств на долю биотехнологической продукции приходится 34%; доля препаратов отечественной биотехнологической продукции составляет не более 10% всего рынка лекарственных средств.

В связи с этим приоритетной задачей становится создание высокоэффективных инновационных технологий, обеспечивающих в последующем коммерциализацию производства терапевтических рекомбинантных белков. Примером успешной реализации технологической политики выполнения государственной программы Российской Федерации "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности" на 2013 - 2020 годы является разработка и производственное масштабирование полного спектра лекарственных препаратов на основе рекомбинантных факторов свёртывания крови VII, VIII и IX для лечения всех трёх форм гемофилии – А, В и ингибиторной формы. Данная задача, с учётом высокого влияния терапии гемофилии на бюджет, неоднократно ставилась перед биотехнологами высокоразвитых стран, но к настоящему моменту только в России реализованы технологии производства полного спектра рекомбинантных факторов крови.

Проект направлен, в первую очередь, на обеспечение российских пациентов высокотехнологичными отечественными препаратами, произведёнными по инновационной рекомбинантной технологии - Коагил-VII (фактор VII, МНН-эптаког альфа (активированный), Октофактор (фактор VIII, МНН-мороктоког альфа), Иннонафактор (фактор IX, МНН-нонаког альфа). Препараты поставляются в рамках государственной программы «Семь высокочувствительных нозологий» и региональных бюджетов. Они применяются для лечения кровотечений как при различных формах

гемофилии, так и при других патологических состояниях (печёночная недостаточность, множественная травма, послеродовые кровотечения, боевая травма и др.).

Согласно международным рекомендациям для лечения гемофилии применяются белковые препараты факторов свёртывания крови, изготовленные из донорской плазмы или с помощью рекомбинантных технологий.

Основными преимуществами рекомбинантных белковых препаратов факторов свёртывания являются:

- высокая эффективность производства белка;
- независимость производства от донорской плазмы;
- высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка;
- абсолютная вирусная безопасность.

Компания «ГЕНЕРИУМ» впервые в России разработала эффективное производство рекомбинантных препаратов факторов свёртывания на основе современных технологических экспрессионных платформ, обеспечивающих эффективное получение фармсубстанций мороктокога альфа, нонакога альфа и эптакога альфа (активированного) и удовлетворяющих всем нормативным требованиям по качеству и безопасности. В ходе разработки были использованы системы для экспрессии в клетках млекопитающих, которые являются на сегодняшний день доминирующим инструментом для производства сложных биотерапевтических белков.

Решены ключевые проблемы фундаментальной и прикладной биотехнологии, включающие:

- создание эффективных экспрессионных векторов, несущих генетические конструкции рекомбинантного белка;
- повышение эффективности конструирования клеточных штаммов-продуцентов за счёт механизма гомологичной рекомбинации чужеродных генов в транскрипционно активные области генома клеток млекопитающих;

- получение адаптированных к культивированию на синтетических средах клонов-продуцентов, характеризующихся высокой продуктивностью и пригодных для использования в современных биотехнологических процессах производства;
- создание интенсивной технологии культивирования и очистки целевых белков.

В работе успешно реализованы оригинальные и инновационные подходы, обеспечившие возможность производства лекарственных препаратов в соответствии с жёсткими международными требованиями к качеству современных фармацевтических препаратов.

Для контроля качества препаратов были разработаны современные методы в соответствии с требованиями отечественной и зарубежных фармакопей. Препараты охарактеризованы по комплексу химических, иммунохимических и физико-химических параметров, доказана их эффективность.

На этапе доклинических исследований лекарственных препаратов на лабораторных животных был выполнен необходимый объём экспериментальных работ и доказана их безопасность, специфическая фармакологическая активность. Безопасность и клиническая эффективность рекомбинантных препаратов факторов свёртывания была подтверждена в многоцентровых клинических исследованиях в ведущих медицинских центрах России. Исследования выполнялись с соблюдением этических требований в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, правил надлежащей клинической практики (GCP), с учётом действующих руководств по клиническим исследованиям рекомбинантных факторов свёртывания Европейского агентства по лекарственным средствам, а также на основании разрешений Минздрава России и Совета по этике при Минздраве России.

По результатам проведённых исследований были получены регистрационные удостоверения на препараты Коагил-VII (эптаког альфа

(активированный) 15.12.2009 г., Октофактор (мороктоког альфа) 26.02.2013г. и Иннонафактор (нонаког альфа) 20.10.2014 г.

Важным достижением коллектива авторов является внедрение препаратов Коагил-VII, Октофактор и Иннонафактор в практическое здравоохранение РФ (включая ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, а также более 100 гематологических отделений во всех 86 регионах РФ). Клинический опыт применения показал высокую эффективность и безопасность 3-х отечественных рекомбинантных препаратов факторов свёртывания крови.

За счёт импортозамещения научно-технические разработки по проекту обеспечили экономию средств государственного бюджета в объёме 15,5 млрд. рублей за период 2010-2017 гг. Прогнозируемая к 2028 году экономия средств только за счёт внедрения отечественных лекарственных препаратов рекомбинантных факторов свёртывания крови составляет более 43 млрд. руб.

Производство и внедрение в клиническую практику полной линейки рекомбинантных препаратов для лечения всех форм гемофилии позволило не только решить проблему обеспечения российских пациентов препаратами отечественного производства, но и открыло хорошие перспективы для продвижения на мировой рынок. Проект имеет высокий экспортный потенциал, договоры о поставке препаратов заключены в 32 странах мира.

Разработка и производство современных генно-инженерных лекарственных препаратов выводит биофармацевтический кластер «ГЕНЕРИУМ» на мировой уровень развития фармацевтической отрасли, позволяет добиться реального импортозамещения и обеспечивает фармакологическую безопасность нашей страны.

Новизна и практическая значимость работы подтверждены свидетельствами на товарный знак, регистрационными удостоверениями лекарственных средств, сертификатами на производство, 5 патентами на изобретения, большим количеством публикаций.