



Елена Калиниченко,
заместитель директора по научной и
инновационной работе Института биоорганической
химии НАН Беларусь – начальник НПЦ
«ХимФармСинтез», доктор химических наук,
член-корреспондент, профессор



Александр Фарина,
заместитель начальника НПЦ
«ХимФармСинтез» по производству
и развитию – начальник
производственного отдела,
кандидат химических наук



Светлана Бабицкая,
завсектором
фармаконадзора и
клинических испытаний НПЦ
«ХимФармСинтез», кандидат
химических наук

Исследования и разработки в области фармацевтических субстанций

В Институте биоорганической химии НАН Беларусь научные исследования в области лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в основном проводятся в рамках научно-производственного центра «ХимФармСинтез», равно как и промышленный выпуск данной продукции. С момента основания института в 1974 г. его сотрудники проводили активные изыскания в области химии низкомолекулярных регуляторов (стериолов, липидов, нуклеотидов и др.) и биополимеров (белков, нукleinовых кислот и др.). Большое внимание уделялось разработке лекарств на основе синтетических биологически активных соединений. Так, в 1987 г. по собственной оригинальной технологии был создан первый в СССР отечественный противоопухолевый препарат цитарабин, промышлен-

ный выпуск которого наладили на предприятии «Белмедпрепараты».

В дальнейшем ИБОХ стал надежным партнером и поставщиком фармацевтических субстанций для белорусских и российских предприятий. Разработанные в лаборатории химии нуклеотидов и полинуклеотидов (ЛХНиП) оригинальные схемы химического синтеза позволяли получать продукты высокого качества в пилотном и промышленном масштабах. В начале 2000-х гг. руководитель ЛХНиП – доктор химических наук Е.Н. Калиниченко – приняла принципиальное решение о создании на базе Института биоорганической химии полноценного фармацевтического предприятия, отвечающего современным стандартам. Его торжественное открытие с участием Премьер-министра Беларусь Михаила Мясниковича состоялось 28 октября 2012 г.

Изначально основной целью НПЦ «ХимФармСинтез» было производство фармацевтических субстанций. Однако уже на стадии проектирования стало понятно, что расширение сферы деятельности путем включения в нее процессов выпуска готовых лекарственных форм может существенно повысить экономическую эффективность. Таким образом, помимо участка субстанций был организован выпуск стерильных препаратов (растворов для инъекций и лиофилизованных порошков), а в 2016 г. – твердых лекарственных форм (таблеток и капсул). Специализация предприятия была обозначена еще на стадии его учреждения. Лекарства именно онкологического профиля идеально вписывались в концепцию научно-исследовательского высокотехнологичного малотоннажного производства.

Из-за наличия широкого спектра данных заболеваний число пациентов с отдельной патологией, как правило, невелико и не требует больших количеств назначенных препаратов. Кроме того, исторически сложившаяся неблагоприятная экологическая обстановка в стране после аварии на Чернобыльской АЭС обусловила высокую социальную значимость будущего инновационного проекта, отвечающего политике импортозамещения.

Предприятие было оснащено передовым технологическим и аналитическим оборудованием, полностью сертифицированным на соответствие правилам надлежащей производственной практики (GMP). Выпуск фармацевтических субстанций – его ключевая особенность и главное конкурентное преимущество: модульные реакторные системы Центра позволяют адаптировать для промышленного изготовления практически любую химическую схему синтеза, а помещения с контролируемыми условиями окружающей среды и ограничениями по микробиологической нагрузке обеспечивают высокое качество продукции.

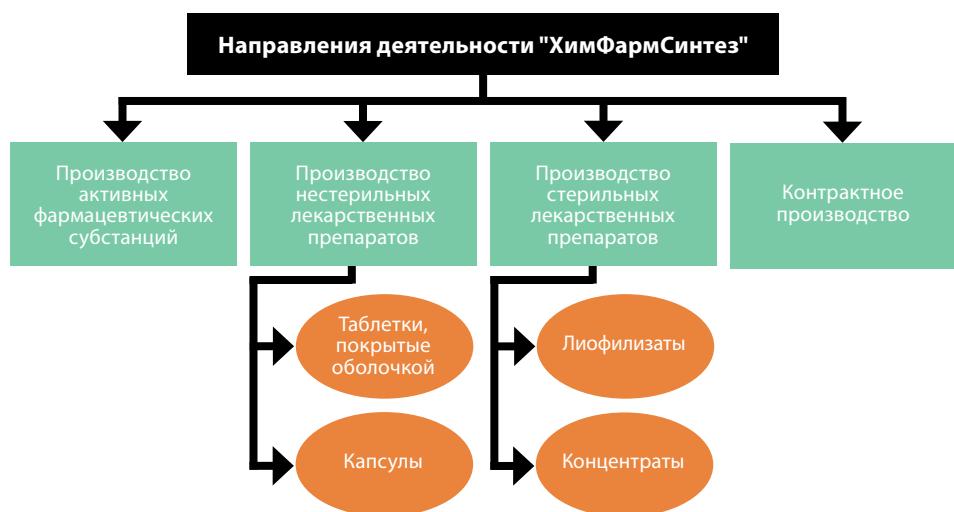
НПЦ «ХимФармСинтез» является и основным потребителем своих фармацевтических субстанций (небольшая их часть поставляется другим белорусскими и российским предприятиям) общим объемом свыше 250 кг, превращая их в готовые стерильные растворы и лиофилизаты, таблетки и капсулы. Конечно, это намного меньше объемов крупных фармацевтических заводов, однако такое количество полностью обеспечивает годовую потребность республики в силу специфики продукции. В последние десятилетия многочисленные исследования и открытия в области онкоге-

неза сформировали устойчивый тренд, предполагающий переход от общетоксических химиотерапевтических препаратов (цитостатиков, антиметаболитов и пр.) к селективным таргетным агентам, которые действуют принципиально на конкретные молекулярные мишени в опухоли и почти не повреждают здоровые клетки.

Номенклатура продукции НПЦ «ХимФармСинтез» включает более 35 наименований противоопухолевых фармацевтических субстанций и созданных на их основе препаратов не только классической терапии рака, но и современных таргетных агентов, действующих на специфическую биологическую мишень в онкоклетках. По большей части это воспроизведенные противоопухолевые средства, признанные в мире «золотым стандартом» и включенные в протоколы лечения злокачественных новообразований различной локализации. Институт является держателем более 45 регистрационных удостоверений. В данный момент активно ведутся работы по регистрации номенклатурной линейки препаратов НПЦ «ХимФармСинтез» для увеличения объема поставок в Российскую Федерацию.

В 2024 г. в НПЦ «ХимФармСинтез» было произведено около 58 тыс. флаконов стерильных порошков и растворов и 600 тыс. таблеток и капсул, объем производства которых составил свыше 25 млн руб. при уровне экспорта почти 45%. Следует отметить, что их стоимость значительно ниже, чем у оригинальных импортных препаратов, что важно, учитывая тот факт, что они относятся к госпитальному сектору, закупаются государством и пациенты обеспечиваются ими бесплатно.

Стратегия развития центра ориентирована на постоянные инновации и расширение рынков сбыта. Новые проекты, как правило, находят широкую поддержку и осуществляются в рамках государственных научных (ГПНИ) и научно-технических (ГНТП) программ. При этом «ХимФармСинтез» самостоятельно проводит часть дорегистрационных и послерегистрационных работ, которые включают: создание технологий производства субстанций и готовых лекарственных форм; качественный и качественный анализ профиля примесей, в том числе остаточных растворителей, в процессе выпуска субстанций; разработку



и валидацию методов определения показателей качества готовой продукции, сырья и промежуточных компонентов; формирование спецификаций; токсикологическую оценку, разработку и валидацию способов очистки приборов и оборудования; изучение стабильности; сравнительные испытания; составление протоколов и мониторинг клинических и биоэквивалентных исследований и др.

Специалисты центра имеют большой опыт регистрации фармацевтической продукции как в рамках национальной процедуры Республики Беларусь, так и с учетом новых требований Евразийского экономического союза, в соответствии с которыми в 2024 г. было зарегистрировано 4 новых препарата. В 2025 г. в регуляторный орган Республики Беларусь подано 11 регистрационных досье лекарственных препаратов для приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Современные технологии в разработке субстанций и лекарственных препаратов

Научно-исследовательскую деятельность НПЦ «ХимФармСинтез» можно разделить на два основных направления: разработка технологий производства фармацевтических субстанций и препаратов, а также работы по созданию новых биологически активных химических соединений и получение на их основе оригинальных лекарственных средств.

В рамках первого пункта наиболее наукоемким процессом считается разработка оригинальной эффективной схемы синтеза выбранной субстанции, которая обеспечит качественный конечный фармацевтический продукт при наименьших затратах. В этой

связи следует отметить, что институтом, в том числе в результате совместных проектов с другими подразделениями НАН Беларуси, были разработаны оригинальные методы синтеза для всех выпускаемых субстанций. Наиболее значимыми примерами такого сотрудничества являются: создание оригинального высокоэффективного метода получения полупродукта субстанции иматиниба (с коллекциями из Института химии новых материалов и Института физико-органической химии); оригинальная химико-энзиматическая технология производства субстанций ряда противоопухолевых агентов пуринового ряда с использованием биотехнологических ферментных препаратов Института микробиологии.

При изготовлении жидких (лиофилизаты, концентраты) и твердых (капсулы, таблетки) лекарственных форм используются современные подходы для разработки отечественных технологий.

Например, ультразвуковая обработка растворов позволяет на порядок ускорить растворение фармсубстанций, что особенно важно для соединений, подвергающихся быстрой деградации в водных средах.

При создании твердых лекарственных форм применяется метод прямого прессования или с использованием влажной грануляции высоким сдвигом или грануляции в псевдоожженном слое. Разрабатывается технология получения таблеточных форм пролонгированного действия с использованием действующего вещества в виде комплекса субстанции с гидроксипропил- β -циклогексстрином.

НПЦ «ХимФармСинтез» поддерживает 8 патентов Республики Беларусь и ЕАЭС, связанных с

фармацевтическими субстанциями, значительная часть инноваций – в формате ноу-хау.

Основными результатами работ по поиску потенциальных лекарственных агентов являются:

- *получение нового фторсодержащего аналога противоопухолевых агентов децитабина и азацитидина. В первичных исследованиях соединение продемонстрировало идентичную оригинальным препаратам противоопухолевую активность, при этом обладало более благоприятным фармакокинетическим и токсическим профилями;*
- *идентификация новых противоопухолевых агентов класса ингибиторов протеинкиназ. В ходе многолетних изысканий при помощи современных методов рационального конструирования лекарств (фармакофорного дизайна, молекулярного моделирования, виртуального скрининга и теоретической оценки эффективности связывания для комплексов «белок – лиганд») обнаружены и синтезированы новые химические структуры с установленной противоопухолевой и противокиназной активностью. Авторы данной работы стали лауреатами конкурса «Топ-10» НАН Беларусь за 2019 г., она также послужила основой для вручения в 2023 г. работникам НПЦ «ХимФармСинтез» Е.Н. Калиниченко, А.В. Фарине и Т.С. Божок премии Академии наук;*
- *обнаружение новых противотуберкулезных агентов на основе производных изофталевой кислоты, активных в лабораторных условиях в отношении резистентных штаммов микобактерий.*

Научные сотрудники центра действуют в своей работе технологии искусственного интеллекта и машинного обучения, большие языковые модели для сбора и систематизации фармацевтической информации, проводят оценку возможностей инструментов генеративного ИИ для конструирования новых специфических антагонистов различных биологических мишней.

Клинические исследования

Неотъемлемый этап разработки препаратов – клинические исследования (КИ), проводимые с целью оценки их эффективности и безопасности или расширения показаний к применению. Без положительного заключения ни одно лекарство не может быть зарегистрировано и выведено на рынок. Испытания осуществляются в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики (GCP), что гарантирует защиту прав пациентов и достоверность результатов.

В протоколе, разрабатываемом сотрудниками группы фармаконадзора и клинических испытаний, описан план, зафиксированы цель, задачи, дизайн, методология, статистические и организационные аспекты работ. Для получения разрешения Министерства здравоохранения на проведение КИ формируется пакет документов (порядка 30 наименований), который проходит проверку в Центре экспертиз и испытаний в здравоохранении, а затем в Национальном этическом комитете.

Важным этапом является изучение биоэквивалентности (*in vitro* и/или *in vivo*) для доказательства соответствия воспроизведенного (гибридного) препарата

оригинальному (референтному) по фармакокинетическим параметрам. Одновременно анализируются нежелательные реакции, возникающие при приеме экспериментального препарата в сравнении с таковыми для референтного. Если биоэквивалентность подтверждена, они признаются взаимозаменяемыми.

За время работы НПЦ «ХимФармСинтез» были проведены КИ одного оригинального препарата для лечения рассеянного склероза (лейковир) и 4 воспроизведенных противоопухолевых (азацитидин, бортезомиб, децитабин, клофарабин), а также биоэквивалентные исследования 5 средств онкологического профиля (индоксаниб, нилотиниб-НАН, пазопаниб, флударабел таблетки, флутриксан). КИ при участии пациентов с онкологическими диагнозами гематологического, а в случае лейковира – неврологического профиля проводились в аккредитованных государственных медучреждениях Минска и областных центров республики. Все члены исследовательских команд имели необходимую подготовку и проходили обучение по GCP.

Биоэквивалентность лекарственных препаратов Центра подтверждается на базе Национальной антидопинговой лаборатории, где начаты работы по таблеткам лапатиниба, в ближайшем будущем будет исследован иматиниб. КИ проводятся как за счет собственных средств Института биоорганической химии, так и благодаря финансированию научно-исследовательских, опытно-конструкторских и опытно-технологических работ в рамках государственных научно-технических программ по разработке фармацевтических субстанций и лекарственных средств.

КИ весьма продолжительны по времени. В случае с онкологическими заболеваниями увидеть, насколько медикament эффективен, можно только через месяцы, а то и годы. Набор пациентов для наблюдения может занять несколько лет, особенно если речь идет об испытании средства для лечения редкого (орфанного) заболевания. Не все страдающие тем или иным недугом могут быть задействованы в исследовании. После проверки на соответствие критериям включения или невключения необходимо получить информированное согласие человека на участие.

Не всегда легко найти подходящих людей, особенно когда им это не дает прямой выгоды (участие в КИ II–IV фазы не оплачивается; монотерапия препаратом может проигрывать стандартным протоколам лечения с помощью полихимиотерапии и пр.). В качестве преимуществ можно выделить доступ больных к углубленному обследованию с применением высокинформативных лабораторных тестов и аппаратных методик. В соответствии с международными стандартами при проведении КИ любого уровня в приоритете – безопасность и благополучие пациентов, о которых в первую очередь должен заботиться ученый, чьи бы ни требовали интересы науки.

Подводя итоги, можно отметить, что НПЦ «ХимФармСинтез» является примером успешного сочетания научных разработок и промышленного производства, обеспечивая импортозамещение и высокое качество фармацевтической продукции. В планах на ближайшее будущее – освоение новых биотехнологических направлений и создание оригинальных лекарственных средств. ■