

УДК 616-092

Фундаментальные исследования в контексте разработки лекарственных веществ и технологий

Кузнецова Л.В.¹, Бахтина Л.Ю.², Малышев И.Ю.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В кратком обзоре обсуждаются задачи фармацевтических компаний, и вопросы о наиболее рациональном соотношении скорости, стоимости и качества процесса разработки лекарств и технологий (DDD). Делается заключение, что экспериментальный дизайн и методы медико-фармакологических исследований должны разрабатываться на основании современных принципов и представлений о содержании этапов DDD, с особым акцентом на высокое качество научных исследований на этапе открытия.

Ключевые слова: фармацевтическая компания; лекарства; стоимость разработки.

Для цитирования: Кузнецова Л.В., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю. Фундаментальные исследования в контексте разработки лекарственных веществ и технологий. Патогенез. 2018; 16(3): 84–86

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.84-86

Для корреспонденции: Кузнецова Лариса Вячеславовна. E-mail: lorakuznetsova@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Министерства здравоохранения РФ по теме «Обоснование и экспериментальная разработка клеточной биотехнологии программирования M3 фенотипа переключения макрофагов для терапии рака предстательной железы человека» на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.09.2018

Basic research in the context of the development of medical substances and technologies

Kuznetsova L.V.¹, Bakhtina L.Yu.², Malyshev I.Yu.^{1,2}

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

This brief review discusses challenges of pharmaceutical companies and issues of the most rational relationship between the speed, cost, and quality of the process for drug and technology development (DTD). It was concluded that the experimental design and methods of medical and pharmacological research should be developed on the basis of modern principles and ideas about the essence of DTD stages with a particular emphasis on the high quality of scientific research at the stage of discovery.

Key words: pharmaceutical company; drugs; cost; development.

For citation: Kuznetsova L.V., Bakhtina L.Yu., Malyshev I.Yu. [Basic research in the context of the development of medical substances and technologies]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 84–86 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.84-86

For correspondence: Kuznetsova Larisa Vyacheslavovna, e-mail: lorakuznetsova@gmail.com

Funding. The study was supported by the State Task of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation on the topic «Justification and Experimental Development of Cell Biotechnology for Programming the M3 Switch Macrophage Phenotype for Treatment of Human Prostate Cancer» for 2018–2020.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.09.2018

Сегодня перед исследователями, работающими над созданием новых лекарственных препаратов и медицинских технологий, и фармацевтическими компаниями стоит ряд вопросов, требующих серьезного обсуждения. Одним из важных, является вопрос о наиболее рациональном соотношении скорости, стоимости и качества процесса разработки лекарств и технологий (Drug, Discovery and Development — DDD) или о том, как выбор показате-

лей производительности разработчиков влияет на качество DDD [1].

Основная задача фармацевтических компаний — разработка эффективных и безопасных лекарственных средств и технологий, которые улучшают качество жизни больных. Однако также предполагается, что новые лекарства будут дешевле существующих. Кроме того, фармацевтические компании должны получить прибыль на инвестиции. Поэтому скорость, качество и расходы играют

огромную роль в разработке лекарств. Некоторые компании пытались улучшить все три показателя, но это не привело к повышению продуктивности и эффективности разработки новых лекарств. Количество новых лекарств, одобряемых Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) ежегодно, остается на постоянном уровне в течение последних 10 лет, несмотря на все попытки понять причины низкой эффективности процесса DDD [2].

Сегодня общепризнанной является точка зрения, что попытки сократить сроки и расходы на DDD снижают качество и, следовательно, прибыльность процесса, тогда как повышение качества DDD может ускорить процесс и повысить прибыльность вложенных инвестиций.

Действительно, фармацевтические и биотехнологические компании стремятся иметь в разработке большое количество веществ и технологий. Однако в последние десятилетия они столкнулись с тем, что линейка потенциальных лекарств и технологий становится все короче и все менее прибыльной. Наиболее популярными стратегиями выхода из этой ситуации являются бесконечные слияния и поглощения фармацевтических компаний, а также ускорение и удешевление DDD за счет параллельной разработки нескольких лекарств или технологий с использованием меньших человеческих ресурсов (за счет привлечения роботов) и высокопроизводительных методов [3]. Такие стратегии, хотя и приводят к ускорению и удешевлению процесса определения перспективных веществ и технологий, но одновременно, в результате упрощенного (поверхностного) и недостаточного научного исследования свойств веществ кандидатов и технологий, повышают риск не подтверждения свойств найденных кандидатов в клинических исследованиях.

Таким образом, ускорение и удешевление процесса разработки, может привести к замедлению процесса вывода препарата или технологии на рынок и увеличению затрат и издержек. Напротив, меры, направленные на повышение качества науки и более тщательное изучение и документирование свойств кандидатов, приводят к повышению качества разработки и, соответственно, ускорению и удешевлению DDD за счет раннего обнаружения негодных кандидатов. Примерами повышения качества DDD на ранних этапах являются использование гуманизированных (очеловеченных) мышей для подтверждения принципиальной возможности применения на людях технологий, разрабатываемых на экспериментальных мышьях, или использование современных 3D-3 методов культивирования клеток *in vitro* для более точного воспроизведения микросреды патологического процесса. В этом случае временные и финансовые затраты начальных этапов DDD, хотя и возрастают за счет применения более современ-

ных и дорогостоящих методов научных исследований, но качество конечного результата — клинически успешная форма лекарства или технологии и, следовательно, прибыльность бизнеса DDD — могут существенно увеличиться.

В целом, процесс DDD на сегодняшний день можно описать как «очень долго, очень много неудач и чрезвычайно дорого». В среднем, длительность процесса составляет 13,5 лет, а стоимость — 2,6 млрд долларов США [3, 4].

Как улучшить процесс DDD? Процесс DDD состоит из двух основных этапов: 1 — открытие новой сущности, и 2 — разработка новой сущности. Каждый из этих этапов состоит из нескольких стадий (рисунок). Для университетских исследовательских лабораторий особенно актуальным является этап открытие, так как именно на этом этапе генерируются и анализируются данные фундаментальных исследований.

Основными задачами этапа открытия являются:

- 1) определение и валидация мишени;
- 2) получение как можно большего числа молекулярных или биологических сущностей-кандидатов, для каждой из которых имеется достаточное количество доказательств ее биологической активности в отношении мишени, связанной с заболеванием [5].

Термин «мишень» означает молекулу в организме, обычно протеин, которая связана со специфическим процессом при заболевании, и на которую можно действовать при помощи лекарства для получения терапевтического эффекта. Термин «сущность-кандидат» означает химическое вещество или технологию, которые имеют потенциально полезную терапевтическую — фармакологическую или биологическую — активность, но которые, тем не менее, могут иметь субоптимальную структуру, нуждающуюся в доработке.

В настоящий момент не существует стандартного плана проведения работ на этапе открытия. Однако абсолютно понятно, что необходимо получить на этом этапе — это данные по валидации мишени. К таковым относятся данные по генетике заболевания, нарушениям физиологии мишени при заболевании, а также результаты исследования экспериментальной модели заболевания у животных. В частности, если речь идет, например, о разработке клеточной иммунотерапии рака, обязательными являются эксперименты на гуманизированных мышьях.

Интересно отметить, что фармацевтические компании находятся в постоянном поиске валидных мишеней и новых сущностей-кандидатов, описанных в научных публикациях, которые могли бы стать предметом DDD. В то же самое время, эти фармацевтические компании и разные инвесторы чрезвычайно скептически относятся к результатам, описанным в научной литературе. Поэтому существует острая необходимость проверки опубликованных ре-

Новая молекулярная сущность (малая молекула) или новая биологическая сущность (антитело, протеин, клеточная или генная технология и т.д.)



Этапы и стадии DDD.

зультатов, которая требует огромных инвестиций времени и средств в доработку новой мишени. Действительно, к сожалению, практически 90% результатов научных исследований, опубликованных даже в наиболее уважаемых журналах, воспроизвести не удастся. Причины этого широко обсуждаются научным сообществом, но нам важно отметить, что исследователи, утверждающие, что результаты их исследований могут быть использованы для инициации DDD, должны быть готовы к высокой степени скептицизма и тому, что их данные будут подвергнуты тщательной проверке независимыми лабораториями [6, 7].

Отсюда следует важный вывод, что в настоящий момент главной стратегией повышения качества и, следовательно, прибыльности DDD должно быть *повышение качества научных экспериментов на этапе открытия*.

Также важно отметить, что, как видно из опубликованных историй DDD, фармацевтические компании часто с целью снижения издержек опираются только на результаты, полученные на *in vitro* или *ex vivo* моделях, которые являются слишком упрощенными и не отражают все многообразие событий целого организма, что делает абсолютно закономерным тот факт, что львиная доля сущностей-кандидатов оказывается неэффективной на этапах доклинических и клинических исследований по причине их небезопасности. Это делает эксперименты на животных совершенно необходимыми.

Очевидно, что, с целью повышения эффективности трансляционных исследований, экспериментальный дизайн и методы исследований должны разрабатываться на

основании современных принципов и представлений о содержании этапов DDD, с особым акцентом на высокое качество научных исследований на этапе открытия.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что инвестиции в высококачественные научные исследования на этапе открытия намного важнее и эффективнее с точки зрения прибыльности DDD, чем хорошая организация большого потока исследований — быстрых, дешевых, но низкого научного качества.

References

1. Elebring T., Gill A., Plowright A.T. What is the most important approach in current drug discovery: Doing the right things or doing things right? *Drug Discov. Today*. 2012; 17(21-22): 1166-1169. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.04.009
2. Scannell J.W., Blanckley A., Boldon H., Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012; 11(3): 191-200. DOI: 10.1038/nrd3681
3. Empfield J.R., Leeson P.D. Lessons learned from candidate drug attrition. *IDrugs*. 2010; 13(12): 869-873.
4. DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ*. 2016; 47: 20-33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
5. Mohs R.C., Greig N.H. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement. (NY)*. 2017; 3(4): 651-657. DOI: 10.1016/j.trci.2017.10.005
6. Prinz F., Schlange T., Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2011;10(9): 712-715. DOI: 10.1038/nrd3439-c1
7. Begley C.G., Ellis L.M. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012;483(7391): 531-533. DOI: 10.1038/483531

Сведения об авторах:

Кузнецова Лариса Вячеславовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бахтина Лидия Юрьевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Малышев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»