

## Николай ЛОБАНОВ: “Инновационный препарат Пакликал® открывает новую страницу в лечении онкологических заболеваний”



**– Николай Александрович, по мнению экспертов, создание инновационного препарата Пакликал® является “прорывным” открытием в лечении онкологических заболеваний. В чем заключается новизна и оригинальность этого лекарственного препарата?**

– Уникальный препарат Пакликал® создан шведской компанией Oasmia Pharmaceutical AB. Компания имеет опыт работы в области разработки и производства онкологических препаратов более 15 лет. За это время Oasmia Pharmaceutical AB разработала новое поколение препаратов на основе известных и хорошо себя зарекомендовавших цитостатиков для лечения различных видов рака.

Известно, что различные химические соединения – как малые молекулы, так и биологические макромолекулы – широко используются при химиотерапевтическом лечении онкологических заболеваний. Вместе с тем многие активные фармацевтические субстанции – основные компоненты современных лекарственных средств обладают низкой растворимостью в воде. Это существенно затрудняет их использование в фармации. Казалось бы, нужно просто изменить химическую структуру молекулы

Весной 2015 года в Российской Федерации был зарегистрирован инновационный онкологический препарат Пакликал®, разработанный шведской компанией Oasmia Pharmaceutical AB. На выставке, прошедшей в рамках XIX Российского онкологического конгресса в ноябре прошлого года в Москве, практикующие онкологи из ведущих медицинских учреждений страны ознакомились с преимуществами Пакликала в лечении онкологических заболеваний, а также обратили внимание на высокий профиль безопасности этого препарата.

Об истории создания препарата, его новизне и уникальности, а также об эффективности применения Пакликала в онкологической практике в беседе с корреспондентом всероссийского журнала “ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ – новая стратегия” рассказал руководитель отдела доклинических исследований шведской компании Oasmia Pharmaceutical AB Николай Александрович Лобанов.

лекарства, чтобы сделать ее более растворимой. Однако на практике осуществить это практически невозможно или очень сложно. Как только мы начинаем модифицировать структуру малой молекулы, заменять функциональные группы, изменяется и ее биологическая активность и, соответственно, ее лекарственные свойства.

Многочисленные научные исследования показали, что решением этой проблемы является включение лекарственной молекулы в “средство доставки”, другими словами, создание комплексного препарата, состоящего из плохо растворимой лекарственной субстанции и дополнительного биосовместимого вещества, которое обладает хорошей растворимостью в воде. Такой подход позволяет управлять растворимостью лекарственного средства и контролировать его транспорт к целевым мишеням в организме человека.

Необходимо также подчеркнуть, что вспомогательные вещества оказывают существенное влияние на фармакотерапевтические характеристики препаратов и технологические свойства лекарственной формы, причем вспомогательные вещества должны обладать биологической безвредно-

стью и не оказывать токсического, раздражающего, алергизирующего действия и других побочных эффектов.

Не менее важно, чтобы данные вещества были достаточно стабильными как в процессе изготовления, так и при хранении лекарственных форм. Таким образом, для создания инновационной лекарственной формы требуется не только использовать эффективное вспомогательное вещество (эксципиент), но и разработать новую технологию для ее производства.

Инновационным продуктом компании Oasmia Pharmaceutical AB является новый уникальный эксципиент XR-17 – модифицированные молекулы витамина А, обладающие низкой токсичностью и идеально подходящие для получения растворимых лекарственных форм различных активных фармацевтических субстанций в виде наночастиц. Если пользоваться терминологией физической химии, то такие наночастицы называются смешанными мицеллами. Важным является тот факт, что для образования смешанных мицелл в водном растворе требуется крайне малое количество эксципиента XR-17 по сравнению с известными в настоящее время другими медицинскими эксципиентами.

Компания Oasmia Pharmaceutical AB синтезировала новый эксципиент и разработала на его основе технологию получения наночастиц с включенной в них активной лекарственной субстанцией. Пакликал® – инновационный лекарственный препарат на основе паклитаксела с применением технологии производства XR-17.

### **– В чем заключается отличие Пакликала от имеющихся на фармацевтическом рынке препаратов паклитаксела?**

– Растительный алкалоид паклитаксел уже на протяжении 20 лет является одним из самых важных лекарственных препаратов, используемых для лечения различных видов рака у человека. Поскольку паклитаксел является гидрофобным веществом, практически нерастворимым в водных растворах, создание лекарственной формы паклитаксела, пригодной для парентерального введения, потребовало применения специальных эксципиентов.

До настоящего времени в России были доступны два лекарственных препарата на основе паклитаксела – Таксол® и Абраксан®. Лекарственный препарат Таксол®, как и его дженерики, представляет собой смесь паклитаксела, Cremophor EL и этилового спирта. Растворитель Cremophor EL – это модифицированное касторовое масло, которое уже давно используется для получения лекарственной формы паклитаксела в виде эмульсии. Однако высокое весовое содержание Cremophor EL в такой эмульсии является причиной нежелательных побочных эффектов, в частности Cremophor EL вызывает ряд анафилактических и аллергических реакций у пациентов. Поэтому во избежание реакций гиперчувствительности на Cremophor EL лечение Таксолом требует премедикации кортикостероидами и антигистаминными препаратами, а также длительного времени вливания препарата.

В препарате Абраксан® в качестве эксципиента используется белок – человеческий сывороточный

альбумин. Препарат Абраксан® вводится пациентам в виде коллоидного раствора (наносuspension) с размером частиц 130 нанометров. Поскольку альбумин не является токсичным веществом, то препарат Абраксан® не имеет побочных эффектов, присущих Таксолу.

Препарат Пакликал®, как и Абраксан®, не содержит Cremophor EL. Растворимость паклитаксела в Пакликале обеспечивает новый, запатентованный компанией Oasmia Pharmaceutical AB эксципиент XR-17, являющийся нетоксичным вспомогательным веществом. В растворе для парентерального введения молекулы XR-17 и паклитаксел образуют наночастицы с размером от 20 до 40 нм. Количество эксципиента в составе Пакликала значительно меньше (1,3 : 1), чем в Таксоле (88 : 1) или в Абраксане (9 : 1), что дает возможность использования более высоких доз препарата Пакликал® без существенного увеличения нежелательных побочных эффектов и позволяет значительно снизить частоту применения премедикации. Как Абраксан®, так и Пакликал® в отличие от Таксола вводятся пациенту в виде одночасовой инфузии и не требуют специальных систем для внутривенного введения.

Существуют два пути улучшения лекарства – повысить активность или снизить токсичность. Повышая дозу, мы повышаем активность и можем убивать раковые клетки лучше. Снижая токсичность, мы сохраняем здоровые клетки организма, позволяя ему использовать собственные защитные механизмы для поддержания нормального функционирования. Улучшенные терапевтические свойства препарата Пакликал® вполне отвечают этим требованиям.

### **– Расскажите, пожалуйста, о результатах клинических испытаний Пакликала и преимуществах препарата с позиции доказательной медицины?**

– Клинические испытания Пакликала (фаза III) проводились в 81 европейском центре в 16 странах, включая Россию, в которой количество пациентов составило 44%

от общего числа пациентов, включенных в данное исследование. Руководителем исследования являлся известный специалист в области онкогинекологии – Игнес Вергот (Ignac Vergote) из Бельгии.

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности Пакликала (250 мг/м<sup>2</sup>) по сравнению с Таксолом (175 мг/м<sup>2</sup>), применяемых в комбинации с карбоплатином для лечения больных морфологически подтвержденным распространенным раком яичников.

Ответ опухоли на лечение изучался централизованно с использованием биомаркера CA 125, согласно критериям GCIg (Международной группы по исследованиям злокачественных опухолей женской репродуктивной системы). Данные компьютерной томографии также использовались для оценки эффективности Пакликала по сравнению с Таксолом в отношении частоты ответов и продолжительности периода выживаемости без прогрессирования заболевания. Оценка безопасности основывалась на регистрации нежелательных явлений, включая реакции гиперчувствительности.

Проведенные клинические испытания продемонстрировали меньшую эффективность комбинации Пакликал® + карбоплатин по сравнению с комбинацией Таксол® + карбоплатин в отношении частоты ответов в обеих исследуемых группах, а также меньшую потребность в премедикации в группе Пакликала. Кроме того, период выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость были несколько продолжительнее в группе Пакликала, и в этой же группе имелось большее число пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания после завершения исследования. Была отмечена более высокая степень миелосупрессии в группе Пакликала, но это могло быть обусловлено более высокой дозой (250 мг/м<sup>2</sup>) паклитаксела в группе Пакликала. Усиление эффекта в отношении частоты ответа не наблюдалось, поскольку он был уже очень высоким в группе Таксола (94%).

По результатам клинического исследования III фазы, Пакликал® показал достаточно высокий профиль безопасности по сравнению с терапией Таксолом. Нежелательные явления, связанные с осложнениями при терапии Таксолом, например нейропатия, встречались несколько реже в группе Пакликала, несмотря на увеличенную дозу паклитаксела. Таким образом, совокупность результатов, полученных в ходе клинических испытаний, подтвердили благоприятное соотношение польза/риск для препарата Пакликал®.

### **– Сколько времени требуется, чтобы лечение Пакликалом стало доступным для российских пациентов?**

– Первая страна, где был зарегистрирован Пакликал® – Россия. Это может показаться необычным – препарат, разработанный и производимый в Европе, поступил в клиники России раньше, чем в страны Евросоюза. Дело в том, что основная часть клинических испытаний препарата Пакликал® была проведена в России, и российские онкологи смогли оценить терапевтические свойства этого препарата исходя из собственного опыта.

Кроме того, процедура регистрации лекарственных препаратов в Евросоюзе занимает больше времени, чем в России. От начала процедуры регистрации нового лекарства до его появления на аптечных полках нередко проходит в лучшем случае два года, а иногда и больше. Однако многие онкологические больные не могут столько ждать – на промедление с лечением у них нет времени.

В России пациенты уже имеют доступ к лечению Пакликалом – первые партии препарата отправлены в российские медицинские учреждения в конце 2015 года.

### **– А что Вы можете сказать о стоимости лечения пациентов препаратом Пакликал®?**

– В мировой фармацевтике давно сложилось правило: стоимость препарата нового поколения

выше стоимости предыдущего. В цену нового препарата заложена стоимость научных исследований, доклинических и клинических испытаний, разработки технологии для его производства и ряд дополнительных издержек. С другой стороны, улучшенные свойства препарата позволяют получать больший терапевтический эффект и снижать количество нежелательных побочных явлений, обеспечивая более комфортную жизнь пациента. Немаловажно и то, что при использовании Пакликала снижается стоимость лечения вследствие уменьшения количества препаратов, назначаемых для вспомогательной терапии и сокращения времени пребывания пациента в стационаре. Учитывая все эти факторы, можно сделать вывод, что использование Пакликала для лечения онкологических заболеваний представляется более целесообразным, несмотря на его более высокую стоимость.

### **– Расскажите, пожалуйста, где производится Пакликал®, и кто будет обладать правом на распространение этого лекарственного препарата на фармацевтических рынках России и стран СНГ?**

– В настоящее время препарат Пакликал® производится на двух производственных площадках: компанией Oasmia Pharmaceutical AB на собственном производстве в Швеции и по контракту с компанией “Бакстер Онкология ГмбХ” в Германии.

В России и странах СНГ эксклюзивные права на продажу Пакликала принадлежат российской компании “Фармасинтез”.

### **– Николай Александрович, как Вы оцениваете перспективы применения препарата Пакликал®? Сможет ли этот препарат занять прочные позиции среди аналогичных химиотерапевтических препаратов на мировом рынке?**

– Любая фармацевтическая компания, продвигающая новый лекарственный препарат, ставит своей целью занять часть рынка. По мнению экспертов, Пакликал® обладает большим потенциалом. В настоящее время Пакликал® рекомендован для лечения эпителиального рака яичников, первичного перитонеального рака или рака фаллопиевых труб в комбинации с карбоплатином, но в недалекой перспективе планируется оптимизация схемы комбинированной химиотерапии Пакликалом и расширение спектра применения препарата для лечения других онкологических заболеваний. Мы получили ряд убедительных результатов, подтверждающих высокую эффективность лечения Пакликалом рака молочной железы. Это позволяет нам с уверенностью прогнозировать, что Пакликал® вполне может заменить Таксол® при лечении онкогинекологических заболеваний и рака молочной железы. Инновационный препарат Пакликал® открывает новую страницу в лечении онкологических заболеваний.

*Записал А. Кузнецов*

#### **Для справки:**

**Николай Лобанов в 1973 году закончил биологический факультет Белорусского Государственного Университета по специальности “Биохимия”, затем аспирантуру в Москве, в Институте биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова. В 1981 году успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук. С 1980 по 2000 год работал в Институте биоорганической химии Национальной Академии наук Беларуси (г. Минск), в Институте Биохимии и Молекулярной биологии Университета г. Берн (Швейцария), в Институте Экспериментальной биологии имени М. Ненского в г. Варшава (Польша). В 2000 году получил персональное приглашение на работу в компании Oasmia Pharmaceutical AB (Швеция), в которой и работает в настоящее время.**





# Пакликал®

Паклитаксел 60 мг

Рег. номер: ЛП-002952

С инновационной молекулой XR-17

**Шведское качество -  
высокий профиль безопасности**

- Не требует премедикации
- Время инфузии 1 час
- Меньшая частота нежелательных явлений в виде нейропатий
- Дозировка до 250 мг/м<sup>2</sup> для химиотерапии рака яичников



PHARMA  
SYNTEZ

**ФАРМАСИНТЕЗ**  
ОНКОЛОГИЯ