

А.М. Пятигорский¹, Г.Э. Бркич²,
В.В. Береговых², Н.В. Пятигорская²



¹Научно-практический образовательный центр Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта

Результатом большей части выполненных в России НИР, ПНИЭР и НИОКТР является разработка технологий низкого уровня готовности к возможной интеграции в производственные циклы промышленных предприятий различных отраслей, что, с одной стороны демонстрирует недостаточное понимание разработчиками требований к жизненному циклу продукта, а с другой — возможно, является причиной низкой доли России в общем мировом экспорте высокотехнологичных товаров. Для создания научно-технического задела к заданному сроку в мировой практике используется шкала уровня готовности технологий — TRL. Этот подход применяется в различных отраслях, и опыт показал, что он дает возможность к заданному времени разработать технологии и начать производство инновационного продукта. Однако Министерство образования и науки РФ отмечает, что для определения уровней готовности химико-технологических процессов и фармацевтических технологий данный подход еще не используется. В статье рассматриваются основные научные проблемы, связанные с проведением комплексной оценки уровня технологической готовности инновационного проекта при разработке готового фармацевтического продукта, используя шкалу TRL и концепцию QbD для систематического и заблаговременного подхода к разработке, основанной на научном понимании процессов жизненного цикла лекарственного средства.

Ключевые слова: уровни технологической готовности, концепция «качество через разработку», разработка готового фармацевтического продукта

Для цитирования: Пятигорский А.М., Бркич Г.Э., Береговых В.В., Пятигорская Н.В. Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта. *Вестник РАМН*. 2023;78(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8349>

Введение

Программой фундаментальных научных исследований на долгосрочный период, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р, поставлены задачи развития приоритетных направлений

фундаментальных и поисковых научных исследований до 2030 г., включающих в том числе поиск и разработку инновационных лекарственных средств. Государство традиционно доминирует в финансировании фундаментальных и поисковых исследований, которые нацелены на получение новых знаний. Прикладные исследования

А.М. Pyatigorsky¹, G.E. Brkich², V.V. Beregovykh², N.V. Pyatigorskaya²

¹Scientific and Practical Educational Center of the V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Comprehensive Assessment of Technological Readiness of an Innovative Project during the Development of a Pharmaceutical Product

Most of R&D, technological and experimental works carried out in Russia result in the development of technologies with low-level readiness for possible integration into the production cycles of industrial enterprises, which, on the one hand, demonstrates a lack of understanding by developers of the requirements for the product life cycle, and on the other hand, it is the possible reason for the low share of Russia in the total world exports of high-technology goods. In order to create a scientific and technical reserve in a target time, the world practice uses the Technology Readiness Levels (TRL) scale. This approach is used in various industries and has shown the possibility to develop technologies and launch production of innovative product by a target time. However, the Ministry of Education and Science notes that this approach has not yet been used to determine the readiness levels of chemical-technological processes and pharmaceutical technologies. The article discusses main scientific problems associated with conducting a comprehensive assessment of technological readiness levels of an innovative project during the development of a pharmaceutical product, using the TRL scale and the QbD concept for a systematic and early approach to development, based on a scientific understanding of the drug life cycle processes.

Keywords: Technology Readiness Levels, Quality by Design, drug product development

For citation: Pyatigorsky AM, Brkich GE, Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV. Comprehensive Assessment of Technological Readiness of an Innovative Project during the Development of a Pharmaceutical Product. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8349>

ориентированы на практическое воплощение научных результатов в новых технологиях и продуктах. Они могут давать коммерчески перспективные результаты и характеризуются гораздо меньшими рисками.

Вывод на рынок лекарственных средств для медицинского применения — чрезвычайно дорогостоящий и ресурсоемкий процесс, связанный с длительной разработкой, высокими рисками, гарантией качества конечного продукта, безопасностью и эффективностью, при этом ограниченный жесткими регуляторными требованиями [1].

Научные исследования больше не изолированы — они живут на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства или процесса в рамках системы управления знаниями. Это обеспечивает комплексный подход к разработке, производству и качеству как для промышленности, так и для регулирующих органов. На каждом этапе разработки, исследования, производства и реализации лекарственных средств принимаются специфические для этого этапа меры по недопущению ошибок и отклонений, которые могут отрицательно повлиять на качество лекарственного средства. В последние десятилетия содержание понятия «качество фармацевтических продуктов» расширилось. Если раньше оно сводилось в основном к соответствию фармакопейным или иным официальным стандартам, то в настоящее время под качеством фармацевтических продуктов понимают их соответствие всем условиям регистрации по составу, условиям производства и свойствам [2, 3].

В результате деятельности Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) на базе документов, известных в настоящее время как «QbD трио» — ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10, была выработана концепция QbD (Quality-by-Design), которая базировалась на понятии «качество, запланированное при разработке» («качество путем разработки» или «качество через дизайн») и представляла собой систематический и заблаговременный подход к разработке, основанный на научном понимании процессов жизненного цикла лекарственного средства [4, 5].

Концепция QbD появилась в фармацевтической отрасли вследствие выработки концептуального подхода, ставящего задачу превращения отрасли в эффективный, динамичный, гибкий сектор промышленности, производящий высококачественные лекарственные средства. Накопление информации о готовом продукте и углубленное понимание технологического процесса помогают значительно снизить уровень риска для пациентов. Концепция QbD может служить основой, связывающей исследование и разработку, производство и соответствие нормативным требованиям с помощью общего базового языка, сформировавшегося при применении научных подходов и учете рисков для качества [4, 5].

Основным инструментом реализации поставленных целей является R&D (Research&Development). Особенно важен и непредсказуем для компании — организатора исследований именно I этап, цель которого — найти новые соединения. Этот этап состоит из ряда последовательных действий, таких как: понимание механизмов развития заболевания; идентификация терапевтической цели (геномика/протеомика/биоинформатика); разработка модели болезни *in vitro* (*in silico*); химический синтез активных фармацевтических субстанций (АФС); их химическое тестирование *in vitro* (высокоскоростной скрининг). Этап

занимает от двух до четырех лет, в процессе которых анализируется до 500 тыс. соединений. При этом до II этапа (доклинических исследований) и III этапа (клинических исследований) доходит не более 5 кандидатов в лекарственные препараты, а общие затраты достигают порой 1 млрд долл. Весь процесс продолжается 10–15 лет. Понимание природы продукта, технологии и управление рисками имеют решающее значение для успеха разработки инновационных продуктов и технологий. Проработанные программы R&D позволяют существенно снизить неопределенность на всех следующих этапах жизненного цикла продукта.

В практике оценки развития технологий и систем с их применением, а также обеспечивающих систем (в том числе производственных) используется понятие зрелости, характеризующее их продвижение по жизненному циклу — от замысла до применения. Оценка достижения той или иной зрелости осуществляется с применением шкал, так называемых уровней готовности. Национальный стандарт ГОСТ Р 58048-2017 «Трансфер технологий. Методические указания по оценке уровня зрелости технологий и систем с их применением через соответствующие уровни готовности вновь разрабатываемых или приобретаемых технологий и компонентов сложных технических систем [6, 7].

Дискуссия и обсуждения

Результатом большей части выполненных в России НИР, ПНИЭР и НИОКТР является разработка технологий низкого уровня готовности к возможной интеграции в производственные циклы промышленных предприятий различных отраслей, что, с одной стороны демонстрирует недостаточное понимание разработчиками требований к жизненному циклу продукта, а с другой — возможно, является причиной низкой доли России в общем мировом экспорте высокотехнологичных товаров [11]. Указанные проблемы являются серьезным вызовом, который требует осмысления и выработки соответствующих путей по их решению [2, 3].

Для решения этих проблем была предложена методология TPRL (Technology Project Readiness Level), разработанная ФГБНУ «Дирекция НТП», основанная на создании специфических механизмов и инструментов для комплексной оценки проектов [7], в рамках которой степень готовности инновационного научно-технологического проекта оценивается по следующим унифицированным параметрам:

- технологическая готовность — TRL (Technology Readiness Levels);
- производственная готовность — MRL (Manufacturing Readiness Levels);
- инженерная готовность — ERL (Engineering Readiness Levels);
- организационная готовность — ORL (Organisation Readiness Levels);
- преимущества и оценка рисков — B&RRL (Benefit&Risk Assessment Readiness Levels);
- рыночная готовность — CRL (Commercial Readiness Level).

Научно-технологический проект должен пройти ряд стадий, на которых исполнители проекта решают задачи, связанные с проведением исследований в рамках одного из шести приведенных параметров — TRL, MRL,

ERL, ORL, B&RRL, CRL. К каждому из этих параметров предъявляются определенные требования, связанные с последовательностью решения задач, что позволяет осуществлять процедуры планирования выполнения проектов полного цикла, в том числе и при координации их выполнения на различных этапах жизненного цикла на протяжении всей инновационной цепочки в рамках различных институтов развития.

Для сбалансированного управления развитием проекта и его рисками в целом в рамках коммерциализации необходимо применение всех параметров методологии TPRL, которые характеризуют ценность проекта. На сегодняшний день основным средством определения уровня готовности научно-технологических проектов являются экспертные оценки как результат работы соответствующих экспертных систем [8–10]. В табл. 1 приведены примеры основных характеристик, используемых в методологии TPRL унифицированных параметров [7].

Оценка сбалансированности проекта и ранняя диагностика проблемных зон делаются на основании индексов всех шести параметров. Если оценка включает более одного уровня технологии, которые предназначены для дальнейшей работы, необходимо оценивать как отдельные технологии на каждом уровне по их

собственным достоинствам, так и несколько уровней в совокупности для возможности управления знаниями на всех уровнях [7].

Разработка лекарственного средства должна происходить при участии большого количества междисциплинарных групп. Каждая команда отвечает за один или несколько аспектов трансфера знаний при разработке лекарственного средства на этапе всего жизненного цикла [12]. Эти направления включают общие базовые темы, такие как химия, биология, доклиническая разработка, фармацевтическая разработка, клиническая разработка, аналитические и биоаналитические исследования, регуляторная наука, промышленное производство, обеспечение качества и коммерциализация. Алгоритм разработки готового фармацевтического продукта необходим для оптимизации процесса и отслеживания всех его ключевых этапов (рис. 1).

Процессы научного обоснования и управления рисками для качества используются для получения знаний о том, что такое критические характеристики качества и критические параметры процесса для данного лекарственного средства. При этом стратегия контроля качества обеспечивается воспроизводимостью процесса и соблюдением критериев приемлемости во время ис-

Таблица 1. Примеры основных характеристик, используемых в методологии TPRL унифицированных параметров [7]

Параметр	Основные характеристики
Технологическая готовность TRL	Определяет подуровни изготовления и проверки объекта разработки от идеи до серийного образца, изготовленного последовательно по лабораторной, опытной, промышленной полномасштабной технологии. Отражает статус испытаний объекта последовательно от проверки единичных критических функций до полной проверки работоспособности с полномасштабной интеграцией во внешнюю систему как в условиях, максимально воспроизводящих окружающую среду в лабораторной, так и в реальных условиях функционирования системы. Подтверждается готовностью лабораторного стенда, который может представлять собой на уровнях 3–4 единичные приборы, комбинацию из подручных средств и нескольких специализированных компонентов, которые нужно обслуживать в ручном режиме, калибровать и подстраивать для совместной работы. На последующих уровнях 5–6 стенд представляет максимально возможную в лабораторных условиях модель системы и окружающей среды. На уровнях 7–9 экспериментальный образец испытывается в составе системы [7]
Инженерная готовность ERL	Характеризуется доступным набором научных и инженерных компетенций, необходимых для разработки технологии, наличием/отсутствием конкурентных решений. Включает анализ воздействия технологии на архитектуру и характеристики конечной системы, отражает принятие стратегии разработки технологии. Отражает согласование единых средств инженерной разработки. Фиксирует результат сопоставления индивидуальных функций/модулей продукта с функциональной организацией и финальной инфраструктурой конечной системы. Отражает оценку воздействия технологии на технологический процесс изготовления партнеров и их поставщиков. Включает план снижения рисков по возможной применимой сертификации, проведение внутренней верификации технологии инженерами партнеров. Демонстрирует технологический процесс изготовления модели/макета/образца от отдельных операций до промышленной технологической линии, гармонизацию с существующими технологиями и процессами [7]
Производственная готовность MRL	Определяет готовность создания производства продукта от уровня макета до промышленного образца. Отражает степень интеграции производственного процесса в существующие производственные цепочки (процессы, материалы, оборудование, инфраструктура), демонстрации готовности базовых средств производства партнеров. Определяется детальной экономической оценкой стоимости перестройки производства, повышения квалификации рабочих, перестройки системы поставок, сопоставлением с внутренними затратами, решением вопроса: производить или заказывать. Демонстрирует создание эффективного производства (экспериментального, опытного, серийного), включая систему контроля качества и поставок материалов и компонентов [7]
Организационная готовность ORL	Включает все основные организационные меры поддержки разработки и производства. Отражает статус формулировки, обсуждения и согласования концепции применения технологии со всеми вовлеченными лицами, отделами исполнителя, внешними организациями — поставщиками, заказчиками. Определяет прогресс многоступенчатых согласований технических характеристик объекта потенциальными заказчиками, демонстрацию критических преимуществ макета/модели/образца заказчиком. Отражает завершение стадий изменений и корректировок, внесенных в объект по результатам испытаний и переговоров с заказчиками, подписание документов по мягким обязательствам на состав и объем закупок с заказчиками. Подтверждает принятие базовых решений, разработку операционных планов, демонстрацию системы оказания сервисной поддержки объекта. Фиксирует готовность плана по участию разработчика в TPRL7–9, проводимых в основном силами и на площадях заказчика. Показывает результат обучения персонала партнеров для передачи технологии заказчику. Демонстрирует решения по интеллектуальной собственности. Подтверждает выбор модели коммерциализации, подачу соответствующих патентных заявок [7]

Таблица 1. Окончание

Параметр	Основные характеристики
Преимущества и риски B&RRL	Суммирует факты проведения исследования патентного ландшафта и динамики патентования, определения перспективности технологии, наличия конкурентных преимуществ. Идентифицирует факторы (опасности), влияющие на качество продукции, воспроизводимость технологии, бизнес и возможности влияния на них. Создает основу для принятия научно обоснованных решений. Поощряет превентивный подход, использует предупреждающий контроль рисков и неопределенности. Определяет критические факторы успеха, очевидные конкурентные/критические преимущества объекта разработки, факт готовности предложений по поэтапной коррекции технического задания с учетом анализа рисков и формулировки преимуществ. Управляет рисками (системными и технологическими, рисками качества и безопасности) для получения преимуществ [7]
Рыночная готовность и коммерциализация CRL	Рыночная готовность и коммерциализация начинают разрабатываться с уровня TRL2. Определяет рыночную готовность технологии, суммирует результат оценки рынка с учетом ценовых и потребительских качеств выводимых на рынок и разрабатываемых продуктов конкурентов. Отражает стадию разработки бизнес-модели коммерциализации. Подтверждает наличие и развитие необходимых компетенций в команде проекта. Фиксирует организацию двустороннего обмена информацией с потенциальными клиентами с целью получения обратной связи по заинтересованности и уточнению характеристик объекта разработки. Фиксирует приближение модели ценообразования и соответствующие корректировки производственных технологий с учетом ограничения по цене продукции [7]



Рис. 1. Алгоритм разработки готового фармацевтического продукта

пытаний, т.е. в большей степени с применением подхода «Качество путем тестирования» [2].

Результаты

После проведения обзора шести унифицированных параметров готовности проекта полного цикла нами выбраны два параметра, наиболее подходящие для разработки готового фармацевтического продукта, — технологическая готовность (TRL), преимущества и оценка рисков (B&RRL).

Параметр TRL представляет собой метрику качества, оценивающую готовность технологии на каждом этапе жизненного цикла продукта, подтвержденную отчетными документами, иллюстрирующими выполнение данных критериев, — шкала от 1 до 9. В качестве оценки поуровневой были использованы баллы 0 или 1, что соответствует полностью выполненной или невыполненной работе. Преимуществом TRL является то обстоятельство, что при оценке уровня готовности проектов используются не только критерии, характеризующие тот или иной уро-

вень готовности, но и документы, на основании которых подтверждается выполнение данных критериев, причем такой подход может быть сделан не только независимыми экспертами [14], но и командой разработчиков-исследователей. TRL — полезный инструмент для практического применения, устанавливающий согласованную терминологию и единообразную оценку текущего уровня зрелости технологий для различных объектов, как инновационных, так и воспроизведенных [13].

Параметр преимущества и оценка рисков B&RRL выявляет и идентифицирует факторы (риски), которые могут оказать влияние на качество продукции и воспроизводимость технологии, создает основу для принятия научно обоснованных решений и обеспечивает преимущества при своевременной оценке этих факторов для возможности влияния на них.

Для проведения оценки технологической готовности на любом уровне необходимо изучить одни и те же типы информации, чтобы установить, что данный уровень был или не был достигнут. Поскольку каждый уровень имеет определенные целевые индикаторы, их достижение фиксируется конкретными документами, например про-

токолами, актами, отчетами, включая требования по их оформлению.

В табл. 2 представлены основные виды исследований, выполняемых на каждом уровне TRL (от молекулы до лекарственного препарата) через уровень готовности технологий, из которой видно, что для проведения оценки технологической готовности на любом уровне жизненного цикла лекарственного препарата необходимо предварительно изучить основные виды исследований и увязать оценку TRL с фактическим использованием по уже проделанной работе [2].

При переходе от разработки состава и технологии к разработке готового фармацевтического продукта риски возрастают, если уровень готовности низкий. Что касается фармацевтических технологий, то изменение параметра B&RRL не является линейным по всем уровням TRL. Уровень риска может быть снижен при раннем использовании соответствующих инструментов управления рисками в случае систематической оценки, контроля, информирования и анализа рисков для качества лекарственного средства на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Таблица 2. Основные виды исследований, выполняемых на уровнях TRL при разработке лекарственного препарата

Уровень TRL	Общие определения уровня готовности технологии	Комментарии по составу уровня технологической готовности
1	Сформулирована фундаментальная идея продукта, обоснована полезность продукта для лечения или профилактики	Разработан дизайн исследования. Определено целевое назначение продукта и предварительно определены целевые показатели качества. Выявлены механизмы возникновения заболевания, определены молекулярные мишени. Проведено изучение библиотек данных с целью выбора потенциального кандидата прототипа молекулы. Докинг / скрининг / программное прогнозирование с целью выбора кандидата. Определены потенциальные характеристики качества прототипа АФС. Оценена возможность публикации и/или получения патента
2	Определены целевые области применения продукта и критические элементы. Поиск потенциального партнера	Сформулирована концепция будущей технологии получения АФС. Оценена возможность получения с использованием различных сырьевых источников. Начато выявление критических характеристик исходных материалов, критических параметров процесса, потенциальных характеристик качества готового продукта и выявлены ключевые преимущества технологии. Разработаны лабораторная технология и регламент получения АФС. Рассчитаны критические характеристики и риски для бизнеса
3	Начата фармацевтическая разработка. Проведен первый этап доклинических исследований	Наработаны опытные серии образцов с целью изучения физико-химических, биофармацевтических, микробиологических, технологических и других характеристик, допустимых примесей, стабильности в процессе хранения и проведения первого этапа доклинических исследований. Разработан проект опытно-промышленного регламента на АФС. Проведены доклинические исследования первичной и вторичной фармакодинамики, острой токсичности и фармакокинетики. Определены критические характеристики качества, стратегия контроля, аналитический требуемый профиль, разработаны и предварительно валидированы методики анализа. Разработан проект спецификации, оценена возможность публикации и/или получения патента
4	Проведена фармацевтическая разработка лекарственного препарата. Проведены доклинические исследования	Проведена фармацевтическая разработка: выбраны лекарственная форма и вспомогательные вещества, разработан состав и технология получения лекарственного препарата. Выбраны модели для определения пространства проектных параметров. Разработан лабораторный регламент и проект опытно-промышленного регламента на лекарственный препарат, выбрана стратегия контроля. Наработаны опытные серии образцов с целью изучения стабильности в процессе хранения и для проведения второго этапа доклинических исследований. Проведены доклинические исследования хронической токсичности, фармакокинетики, специфической токсичности. Изучены микробиологические характеристики, подобрана система упаковки/укупорки
5	Разработана опытно-промышленная технология и оценена возможность масштабирования	Определены критические характеристики качества лекарственного препарата, разработаны и предварительно валидированы методики анализа. Разработан проект мастер-файла АФС. Разработан проект нормативного документа по качеству на лекарственный препарат. Проведен анализ рисков. Разработан опытно-промышленный регламент на лекарственный препарат. Проведено масштабирование технологии с целью переноса на производственную площадку. Оценена возможность публикации и/или получения патента. Подана заявка на получение патента
6	Разработан дизайн клинических исследований. Осуществлена защита интеллектуальной собственности и проведено лицензирование (при необходимости)	Разработан дизайн клинических исследований. Разработана брошюра исследователя (включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных). Разработан проект инструкции по медицинскому применению. Подготовлено досье на исследуемый препарат. Определена производственная площадка для производства лекарственного препарата для клинических исследований в условиях GMP. Выполнен трансфер аналитических методик и технологий. Получен патент
7	Клинические исследования I и II фаз	Получено разрешение на проведение и выполнены клинические исследования I и II фаз, определена безопасность и эффективность лекарственного препарата. Разработана инструкция по медицинскому применению. Подготовлены отчеты о клинических исследованиях. Проведено масштабирование технологии. Выполнен трансфер аналитических методик и технологий, проведены валидационные испытания. Наработаны серии лекарственного препарата для клинических исследований I и II фаз. Подготовлен проект досье на регистрацию

Таблица 2. Окончание

Уровень TRL	Общие определения уровня готовности технологии	Комментарии по составу уровня технологической готовности
8	Клинические исследования III фазы	Получено разрешение на проведение клинических исследований III фазы. Нароботан лекарственный препарат для клинических исследований III фазы. Проведены клинические исследования III фазы и/или исследования биоэквивалентности. Подготовлены отчеты о клинических исследованиях (биофармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических, исследованиях эффективности и безопасности). Доработана инструкция по медицинскому применению. Закончены исследования стабильности. Разработан промышленный регламент. Проведены валидационные испытания. Начало регистрации лекарственного препарата
9	Регистрация лекарственного препарата	Выбрана производственная площадка для производства лекарственного препарата в условиях GMP. Осуществлена подготовка производства. Закончены валидационные испытания, закончено освоение производства. Получена лицензия на производство и сертификат GMP. Получено регистрационное удостоверение и разрешено медицинское применение лекарственного препарата

Оценка рисков должна основываться на научных знаниях, связанных с потребностями пациентов, механизмом действия будущего лекарственного препарата, будущей лекарственной формы, т.е. раннего целевого профиля качества готового продукта. Полученные знания позволят провести анализ рисков для принятия решения о том, что из этих атрибутов оказывает наиболее существенное влияние на критические характеристики качества и в целом на процесс QbD.

Уровень TRL1 начинается с разработки дизайна исследования, чтобы оценить возможные риски в процессе проведения данного исследования. Определение целевого профиля качества лекарственного препарата необходимо для формулировки фундаментальной идеи продукта и обоснования его для лечения или профилактики конкретного заболевания. После проведения скрининга молекул определяют потенциальные характеристики выбранного прототипа.

Для определения целевой области применения продукта и его критических характеристик еще на уровне TRL2 по QbD необходимо «запланировать» качество будущей АФС. Важно придерживаться систематизированного подхода к управлению знаниями как о субстанции, так и о процессе ее производства на протяжении всего жизненного цикла. Во время разработки процесса синтеза АФС следует учитывать свойства исходных и сырьевых материалов, реагентов, растворителей, вспомогательных материалов, технологических добавок и промежуточных продуктов. Все примеси определяются и оцениваются после каждой стадии проведения химического синтеза на уровне TRL2.

Родственные примеси в АФС изучаются и определяются с помощью разработанных аналитических методик на уровне TRL3. На уровне TRL3 также начинается и фармацевтическая разработка, которая базируется на комбинации ранее полученных знаний. Стратегия контроля микробиологических параметров для субстанции осуществляется на уровне TRL3, а для разработанного лекарственного препарата — на уровне TRL4.

Доклиническая фармацевтическая разработка начинается на уровне TRL1 и включает выбор потенциальных кандидатов АФС по свойствам, необходимым для будущих лекарственных препаратов. Эти данные используют в дальнейшем уже на уровне TRL3 для определения исходной безопасной дозы и диапазона доз для будущих клинических исследований, а также для установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных эффектов. Результаты проведения первого этапа доклинических исследований по изучению свойств

новой субстанции на уровне TRL3 используются на следующем этапе доклинических исследований на уровне TRL4 для уже разработанной лекарственной формы.

На уровне TRL4 продолжается фармацевтическая разработка с целью выбора лекарственной формы. Как правило, выбор вспомогательного вещества основывается на дозе, лекарственной форме, физико-химических свойствах, химической совместимости с субстанцией, пути доставки, частоте введения, способе производства, технологичности и контейнере или системе укупорки и обеспечивает желаемый целевой профиль качества лекарственного препарата. Качество продукта определяется одновременно правильными значениями всех измеренных свойств, т.е. качество продукта — это признак, характеризующийся многими переменными. Большую часть времени эти переменные сильно взаимосвязаны одна с другой, и ни одна из них в достаточной степени не определяет качество продукта по отдельности. Изучение стабильности требуется для определения влияния различных факторов окружающей среды на лекарственное средство, а также установления рекомендуемых условий его хранения.

Начиная с уровня TRL5 уже необходимо продемонстрировать работоспособность проведенных ранее исследований и разработок и оценить применимость модели в пределах всего диапазона изменений, допускаемых пространством проектных параметров. После этапа разработки состава и технологии получения лекарственного препарата и его апробации следует опытно-промышленная отработка процесса. Главные задачи во время отработки — разработка оптимального технологического процесса производства, его масштабирование и расчет всех технико-экономических данных, необходимых для проектирования производства заданной мощности и трансфера технологии.

На уровне TRL6 должны быть разработаны дизайн клинических исследований и брошюра исследователя, подготовлен проект инструкции по медицинскому применению. Также на уровне TRL6 определяется возможная площадка для производства в условиях GMP, выполняется трансфер аналитических методик в контрольно-аналитическую лабораторию и технологий на производственный участок фармацевтического предприятия, получается патент на готовый продукт.

На уровне TRL7 получают разрешение на проведение и выполняют клинические исследования I и II фаз, определяют безопасность и эффективность лекарственного препарата, разрабатывается инструкция по медицинскому применению; проводят масштабирование технологии

и выполняют трансфер аналитических методик и технологии, проводят валидационные испытания; разрабатывают проект промышленного регламента и на его основе — серии образцов для клинических исследований I и II фаз, а также подготавливают проект досье на регистрацию.

На уровне TRL8 получают разрешение и выполняют клинические исследования III фазы и/или исследования биоэквивалентности; подготавливают отчеты о клинических исследованиях (биофармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических, исследованиях эффективности и безопасности); дорабатывают инструкцию по медицинскому применению; заканчивают изучение стабильности; разрабатывают промышленный регламент; проводят валидационные испытания. Препарат подается на регистрацию.

На последнем уровне — TRL 9 — выбирают производственную площадку для производства лекарственного препарата в условиях GMP; проводят окончательные валидационные испытания; получают лицензию на производство и сертификат GMP; регистрационное удостоверение и разрешение на медицинское применение лекарственного препарата.

Заключение

Анализ существующих проблем трансформации результатов научно-исследовательских проектов в инновационные продукты и технологии показал необходимость использования критериев, характеризующих уровни готовности и определяющих зрелость научно-технологического проекта при разработке лекарственных препаратов.

Для определения комплексной оценки уровней технологической готовности инновационного проекта были выбраны два параметра, наиболее подходящие для разработки готового фармацевтического продукта, — это технологическая готовность (TRL), преимущества и оценка рисков (B&RRL). Параметр TRL представляет собой метрику качества, оценивающую готовность технологии на каждом этапе жизненного цикла продукта, подтвержденную отчетными документами, иллюстрирующими выполнение данных критериев по шкале от 1 до 9. В качестве оценки подуровней были использованы баллы 0 или 1, что соответствует полностью выполненной или невыполненной работе. Преимуществом TRL является то обстоятельство, что при оценке уровня готовности проектов используются не только критерии, характеризующие тот

или иной уровень готовности, но и документы, на основании которых подтверждается выполнение данных критериев, причем такой подход может быть осуществлен не только независимыми экспертами, но и командой разработчиков-исследователей.

Параметр преимущества и оценки рисков B&RRL выявляет и идентифицирует факторы (риски), которые могут оказать влияние на качество продукции и воспроизводимость технологии, создает основу для принятия научно обоснованных решений и обеспечивает преимущества при своевременной оценке этих факторов для возможности влияния на них.

Для проведения оценки технологической готовности на любом уровне необходимо изучить одни и те же типы информации, чтобы установить, что данный уровень был или не был достигнут. Поскольку каждый уровень имеет определенные целевые индикаторы, их достижение фиксируется конкретными документами, например протоколами, актами, отчетами, включая требования по их оформлению.

Подход к исследованиям инновационных лекарственных средств должен быть направлен на использование концепции «Качество, запланированное при разработке» — QbD, являющейся гарантией обеспечения эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, при этом жизненный цикл фармацевтического продукта должен обеспечиваться системным подходом к качеству, учитывающим уровни готовности.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.М. Пятигорский — сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи; Г.Э. Бркич — разработка концепции, написание текста рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В.В. Береговых — вклад в концепцию, критический пересмотр текста; Н.В. Пятигорская — критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период (2021–2030 гг.)».
2. Бркич Г.Э. Методологическое и экспериментальное обоснование реализации концепции «Качество, запланированное при разработке» для лекарственных средств: дис. ... д-ра фарм. наук. — М., 2023. [Brkich GE. Metodologicheskoe i eksperimentalnoe obosnovanie realizatsii kontseptcii “Kachestvo, zaplanirovanное pri razrabotke” dlia lekarstvennykh sredstv: dissertation. Moscow; 2023. (In Russ.)]
3. Распоряжение Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. № 1950-р «Об утверждении перечня государственных программ Российской Федерации» (в ред. 01.07.2022) // *Собрание законодательства РФ*. — 2010. — № 47. — Ст. 6166. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 11 noyabrya 2010 g. No. 1950-r “Ob utverzhdenii perechnya gosudarstvennyh programm Rossijskoj Federatsii” (v red. 01.07.2022). *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2010. No. 47. St. 6166. (In Russ.)]
4. Уотсон Т.Дж., Носаль Р. Научный подход при внедрении принципа QbD — «качество, запланированное при разработке» // Дэвид Дж. ам Энде (ред.). *Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства*: пер. с англ. / под ред. В.В. Береговых. — СПб.: Профессия, 2015. — С. 106–110. [Uotson TDzh, Nosal' R. Nauchnyy podhod pri vnedrenii principa QbD — “kachestvo, zaplanirovanное pri razrabotke”. Devid Dzh. am Ende (red.). *Proizvodstvo lekarstvennykh sredstv. Himicheskaya tekhnologiya ot R&D do proizvodstva*: per. s angl.; pod red. VV. Beregovykh. Sankt-Peterburg: Professiya; 2015. S. 106–110. (In Russ.)]
5. Гэд Ш.К. *Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство*: пер. с англ.;

- под ред. В.В. Береговых. — СПб.: Профессия, 2013. — 960 с. [Ged ShK. *Proizvodstvo lekarstvennykh sredstv. Kontrol' kachestva i regulirovanie. Prakticheskoe rukovodstvo*: per. s angl.; pod red. VV. Beregovykh. Sankt-Peterburg: Professiya; 2013. 960 s. (In Russ.)]
6. Комаров А.В., Слепцова М.А., Четчин Е.В., и др. Оценка команды исполнителей научно-технологического проекта // *Экономика науки*. — 2017. — Т. 3. — № 4. — С. 250–261. [Komarov AV, Slepцова MA, Chechetkin EV, et al. Performance evaluation of the scientific-technical project's executive team (Directorate of State Scientific and Technical Programmes, Moscow, Russia). *Economics of Science*. 2017;3(4):250–261. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2017-3-4-250-261>
 7. Петров А.Н., Сартори А.В., Филимонов А.В. Комплексная оценка состояния научно-технических проектов через уровень готовности технологий // *Экономика науки*. — 2016. — Т. 2. — № 4. — С. 244–250. [Petrov AN, Sartory AV, Filimonov AV. Comprehensive assessment of the status scientific and technical projects using Technology Project Readiness Level. *Economics of Science*. 2016;2(4):244–260. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2016-2-4-244-260>
 8. Стукало Ю.Е., Артёмов В.Б., Нестеров Д.В. Подход к оценке уровня готовности результатов интеллектуальной деятельности для их практического внедрения в образцы техники военного и гражданского назначения // *Межотраслевая информационная служба*. — 2012. — № 3. — С. 21–29. [Stukalo YuE, Artyomenko VB, Nesterov DV. Podhod k ocenke urovnya gotovnosti rezul'tatov intellektual'noj deyatel'nosti dlya ih prakticheskogo vnedreniya v obrazyz tekhniki voennogo i grazhdanskogo naznacheniya. *Mezhotraslevaya informacionnaya sluzhba*. 2012;3:21–29. (In Russ.)]
 9. Бухарин С.Н., Гукасов В.М., Лазаренко Н.Е. Теоретические и методические основы экспертизы фундаментальных и прикладных научно-технических проектов // *Инноватика и экспертиза*. — 2011. — № 2 (7). — С. 58–66. [Buharin SN, Gukasov VM, Lazarenko NE. Teoreticheskie i metodicheskie osnovy ekspertizy fundamental'nykh i prikladnykh nauchno-tekhnicheskikh proektov. *Innovatika i ekspertiza*. 2011;2(7):58–66. (In Russ.)]
 10. Плетнев К.И., Лазаренко Н.Е. Экспертиза в научно-технической сфере: методология и организация. — М.: Изд-во РАГС, 2003. [Pletnev KI, Lazarenko NE. *Ekspertiza v nauchno-tekhnicheskoy sfere: metodologiya i organizatsiya*. Moscow: Izd-vo RAGS; 2003. (In Russ.)]
 11. Хаматханова А.М. Готовность к промышленному внедрению как индикатор выбора приоритетных технологических направлений // *Экономика науки*. — 2016. — Т. 2. — № 1. — С. 23–34. [Khamatkanova AM. Criteria for choosing priority technological fields for development – viability of technological inventions for industrial implementation. *Economics of Science*. 2016;2(1):23–34. (In Russ.)]
 12. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Демина Н.Б., и др. *Промышленная фармацевтика. Путь создания продукта*: монография / под ред. А.Л. Хохлов, Н.В. Пятигорская. — М.: Изд-во РАН, 2019. — 394 с. [Aladysheva ZhI, Beregovykh VV, Demina NB, i dr. *Promyshlennaya farmatsiya. Put' sozdaniya produkta*: monografiya / pod red. AL. Hohlov, NV. Pyatigorskaya. Moscow: Izd-vo RAN; 2019. 394 s. (In Russ.)]
 13. Mankins JC. Technology readiness levels / Advanced Concepts Office of Space Access and Technology NASA, 1995. Available at: http://www.artemisinnovation.com/images/TRL_White_Paper_2004-Edited.pdf
 14. Комаров А.В., Петров А.Н., Сартори А.В. Модель комплексной оценки технологической готовности инновационных научно-технологических проектов // *Экономика науки*. — 2018. — Т. 4. — № 1. — С. 47–57. [Komarov AV, Petrov AN, Sartory AV. The model of integrated assessment of technological readiness of innovative scientific and technological projects. *Economics of Science*. 2018;4(1):47–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2017-4-1-47-57>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пятигорская Наталья Валерьевна, д.фарм.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Natalia V. Pyatigorskaya*, PhD of Pharmaceutical Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес**: 119048, Москва, ул. Трубцевская, д. 8, стр. 2 [**address**: 8-2, Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russia]; **e-mail**: pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru, **SPIN-код**: 8128-1725, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Пятигорский Александр Михайлович, заведующий научно-производственного отдела [*Alexander M. Pyatigorsky*]; **e-mail**: apyatigorsky@yandex.ru, **SPIN-код**: 3852-4330, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-6671-5832>

Бркич Галина Эдуардовна, д.фарм.н., доцент [*Galina E. Brkich*, PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor]; **e-mail**: brkich_g_e@staff.sechenov.ru, **SPIN-код**: 6677-0344, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

Береговых Валерий Васильевич, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD of Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: beregovykh_v_v@staff.sechenov.ru, **SPIN-код**: 5940-7554, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>