



## Исследование фармакокинетики биотехнологических препаратов на примере моноклональных антител

В.В. Смирнов<sup>1,2,✉</sup>, О.А. Петухова<sup>1</sup>, А.В. Филатов<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>1,2</sup>, М.Р. Хаитов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Смирнов Валерий Валерьевич; [vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru)

### Резюме

Терапевтические моноклональные антитела (МкАт) являются одним из самых быстро развивающихся классов лекарственных средств, которые разрабатываются для лечения многих патологий, включая рак, аутоиммунные и инфекционные заболевания. Учитывая большое количество находящихся в настоящее время в разработке МкАт и сохраняющийся интерес со стороны фармацевтических компаний, ожидается, что рынок МкАт будет продолжать расти и в последующие годы. Для максимизации как терапевтической пользы, так и безопасности препаратов этого класса крайне важно, чтобы их фармакологические свойства были тщательно охарактеризованы.

**Цель работы** – анализ литературных данных о подходах в изучении фармакокинетических параметров моноклональных антител.

Представлены данные об основных физико-химических и фармакологических свойствах МкАт. Проведен сравнительный анализ характеристик МкАт и низкомолекулярных лекарственных веществ. Показано влияние на фармакокинетические параметры МкАт различных факторов, таких как способ введения, гидрофильность и заряд МкАт, индивидуальные особенности пациентов (масса тела, уровень альбумина в плазме крови, генетические особенности и др.), совместное применение с другими лекарственными средствами. Оценена роль межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров МкАт. Сделан вывод о том, что в условиях стремительных темпов разработки препаратов данной группы и появления новых перспективных молекул особо важное значение приобретает необходимость подробного изучения и оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических свойств для повышения как терапевтической пользы, так и безопасности препаратов класса МкАт.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела; МкАт; фармакокинетические параметры; биоподобный препарат; молекулярная мишень; биотехнология

**Для цитирования:** Смирнов В.В., Петухова О.А., Филатов А.В., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Исследование фармакокинетики биотехнологических препаратов на примере моноклональных антител. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(2):173–180. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-173-180>

## Studying the pharmacokinetics of biotechnological medicinal products on the example of monoclonal antibodies

V.V. Smirnov<sup>1,2,✉</sup>, O.A. Petukhova<sup>1</sup>, A.V. Filatov<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>1,2</sup>, M.R. Khaitov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NRC Institute of Immunology of the FMBA of Russia, 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115522, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Valery V. Smirnov; [vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru)

### Abstract

Therapeutic monoclonal antibodies (mAbs), which are developed to treat many pathologies, including cancer, autoimmune and infectious diseases, are one of the fastest growing classes of medicinal products. Given the large number of mAbs in the pipeline and continued interest from pharmaceutical companies, the mAb market is expected to continue to grow in the coming years. To maximise both the therapeutic benefit and the safety of medicinal products in this class, it is essential that their pharmacological properties be carefully characterised and understood.

**The aim of the study** was to analyse literature data on approaches to studying the pharmacokinetics of mAbs. This review presents data on the main physicochemical and pharmacological properties of mAbs and compares them with small molecules. The article describes the influence of various factors on mAb pharmacokinetics.

For example, such factors include the method of administration, hydrophilicity, and charge of the mAb, individual characteristics of the patient (body weight, plasma albumin levels, genetic characteristics, etc.), and concurrent administration of other medicinal products. The authors evaluated the role of intra- and inter-individual variability of pharmacokinetic parameters. The rapid development of this group of medicinal products and the emergence of new promising molecules are indicative of the need to study the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mAbs in detail and to maximise both the therapeutic benefit and the safety of the medicinal products in this class.

### Key words:

monoclonal antibodies; mAbs; pharmacokinetic parameters; biosimilar medicinal products; molecular target; biotechnology

### For citation:

Smirnov V.V., Petukhova O.A., Filatov A.V., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Studying the pharmacokinetics of biotechnological medicinal products on the example of monoclonal antibodies. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(2):173–180. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-173-180>

### Введение

В XX веке лекарственные препараты изготавливали на основе методов синтетической химии или получали из природных источников (например, инсулин). В ходе фармакологических исследований изучали процессы фармакодинамики, включая механизмы действия лекарственных средств, взаимодействие с рецепторами, транспортерами и ферментами, и фармакокинетику – всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств [1]. Многие из низкомолекулярных лекарственных веществ были разработаны таким образом, чтобы свести

к минимуму нежелательные и непредсказуемые эффекты. В последние три десятилетия с появлением рекомбинантных молекулярно-биологических технологий и углубленным изучением иммунологических механизмов резко увеличилось количество белковых терапевтических средств, представленных на фармацевтическом рынке [2]. За это время накопилось достаточно информации об особенностях фармакокинетики моноклональных антител.

Цель работы – анализ литературных данных о подходах в изучении фармакокинетических параметров моноклональных антител (МкАт).

## Основные характеристики моноклональных антител

Антитела (Ат) являются гетеродимерными белками с молекулярной массой около 150 кДа, состоящими из двух легких и двух тяжелых цепей, каждая из которых состоит из нескольких доменов. Существуют пять классов антител, выделяемых на основе структуры их тяжелых цепей: IgM, IgD, IgG, IgE и IgA. IgG имеют длительный период полувыведения, их производство отличается относительной легкостью, поэтому все используемые в настоящее время терапевтические МкАт принадлежат к классу IgG [3].

Антигенсвязывающий фрагмент Ат (Fab-фрагмент) состоит из переменных участков тяжелых и легких цепей. Последовательность CDR (complementarity-determining region) переменных участков определяет место связывания этого МкАт (паратоп) с эпитопом на антигене [4]. Паратоп уникален для каждого МкАт и является основой их целевой специфичности. Участки МкАт с постоянной структурой (Fc-фрагменты) обеспечивают реализацию ряда эффекторных функций.

Fc-фрагменты МкАт, связавшиеся с клеткой-мишенью, приводят к активации комплемента и инициации комплементзависимой цитотоксичности (КЗТ). Fc-фрагменты антител изотипов IgG1 и IgG3 являются наиболее мощными активаторами комплемента по классическому пути [5]. Связывание Fc-фрагментов МкАт с Fcγ-рецепторами (FcγR) на иммунных клетках инициирует процесс антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) [6]. Антитела изотипа IgG1 особенно эффективны в индукции АЗКЦ, что опосредует лизис клеток, связанных с IgG1. Антитела субкласса IgG1 широко используются в терапии рака, вызывая цитотоксический эффект [4, 7]. Антитела субклассов IgG2 и IgG4 обладают более низкой эффекторной функцией [8], в связи с чем менее представлены на фармацевтическом рынке [9]. Однако их использование является более предпочтительным при иммуноопосредованных заболеваниях, при которых эффекты АЗКЦ или КЗТ нежелательны. Эффекторная функция IgG2 и IgG4 может быть еще более снижена с помощью генно-инженерной модификации [8].

Различия в физико-химических свойствах и характеристиках МкАт и низкомолекулярных лекарственных веществ (табл. 1) позволяют рассматривать МкАт в качестве перспективного объекта экспериментальной фармакологии.

Наиболее очевидным различием между низкомолекулярными лекарственными веществами и МкАт является размер молекулы. Большие размеры МкАт ограничивают их терапевтический

потенциал, что связано с рядом факторов: МкАт не имеют доступа к внутриклеточным мишеням, распределение МкАт по тканям происходит медленнее, чем низкомолекулярных лекарственных веществ. В частности, МкАт не преодолевают гематоэнцефалический барьер, и для обеспечения доступа к клеткам мозга должны применяться другие стратегии, например внутриназальная или таргетная доставка [11–13]. Однако это свойство МкАт позволяет избежать серьезного воздействия на ЦНС.

В отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, производимых путем химического синтеза и представляющих собой гомогенные продукты высокой чистоты, МкАт являются биотехнологическими продуктами, получаемыми с помощью клеток-продуцентов, что предопределяет их большую гетерогенность, в том числе связанную с наличием посттрансляционных модификаций.

На свойства МкАт оказывает влияние используемая для их получения клеточная линия. Например, профиль гликозилирования экспрессирующихся рекомбинантных белков различается в случае применения в качестве клеток-продуцентов культуры клеток эмбриональной почки человека (линия HEK293) и клеток яичников китайского хомячка (линия CHO) [14]. Таким образом, состав препарата МкАт может быть достаточно гетерогенным. От процесса производства МкАт зависят характеристики и свойства рекомбинантного белка, такие как посттрансляционные модификации, особенности гликозилирования, присутствие производственных примесей и др. Вследствие этого биоподобные препараты МкАт схожи по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным препаратом в такой же лекарственной форме.

Таким образом, биоподобный препарат МкАт должен быть клинически охарактеризован, чтобы быть эквивалентным референтному препарату МкАт. Это соответствие подтверждается контролем качества готового продукта, а также в процессе сравнительных доклинических и клинических исследований с оригинальным препаратом.

Следует отметить, что высокое сродство и селективность МкАт в отношении молекулярной мишени делает их особенно удобными в качестве инструментов для изучения роли мишени в патогенезе заболевания, особенно в экспериментальных моделях. Подобно низкомолекулярным лекарственным веществам, МкАт могут обладать активностью полных/частичных агонистов или аллостерически изменять рецептор [15, 16]. В качестве примера можно привести

**Таблица 1.** Сравнение свойств низкомолекулярных лекарственных веществ и моноклональных антител (по M.S. Castelli с соавт. [10] с изменениями)**Table 1.** Comparison of properties of small molecules and monoclonal antibodies (adapted from M.S. Castelli et al. [10])

Наименование параметра <i>Parameters</i>	Низкомолекулярные лекарственные вещества <i>Small molecules</i>	Моноклональные антитела <i>Monoclonal antibodies</i>
Происхождение <i>Origin</i>	Химический синтез или природное происхождение <i>Synthetic or natural origin</i>	Белковая молекула <i>Protein molecule</i>
Молекулярная масса <i>Molecular weight</i>	<700 Да <i>&lt;700 Da</i>	~146000 Да <i>~146000 Da</i>
Получение <i>Production</i>	Химический синтез <i>Chemical synthesis</i>	Методы биотехнологии <i>Biotechnology methods</i>
Гомогенность <i>Homogeneity</i>	>99%	Гетерогенны <i>Heterogeneous</i>
Аффинность <i>Affinity</i>	Умеренная (нмоль/л – мкмоль/л) <i>Moderate (nmol/L–μmol/L)</i>	Высокая (фмоль/л – пкмоль/л) <i>High (fmol/L–pmol/L)</i>
Селективность <i>Selectivity</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Очень высокая <i>Very high</i>
Сайт связывания <i>Binding site</i>	Ядерные, внутриклеточные и внеклеточные мишени <i>Nuclear, intracellular, and extracellular targets</i>	В основном внеклеточные мишени или поверхностные антигены клеток <i>Mostly extracellular targets or cell surface antigens</i>
Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Различные (индукция и ингибирование ферментов, агонисты или антагонисты рецепторов и др.) <i>Various (induction and inhibition of enzymes, agonism or antagonism at receptors, etc.)</i>	Ингибирующая активность различных молекул вне клеток, белок-белковые взаимодействия, связывание с мембранными рецепторами и др. <i>Inhibition of various molecules outside cells, protein-protein interactions, binding to membrane receptors, etc.</i>
Мультитаргетность <i>Multitargeting</i>	При увеличении количества одновременно применяемых препаратов эффективность и безопасность снижаются <i>An increase in the number of simultaneously used medicinal products reduces the efficacy and safety</i>	Возможно совместное применение с другими лекарственными средствами без существенного изменения аффинности <i>Monoclonal antibodies can be used with other medicinal products without significant changes in affinity</i>
Способ введения <i>Method of administration</i>	Различные <i>Various</i>	В основном внутривенное или подкожное <i>Mainly intravenous or subcutaneous</i>
Всасывание и распределение <i>Absorption and distribution</i>	Сильно зависят от химического строения и способа введения <i>Strongly dependent on the chemical structure and route of administration</i>	Лимфатическая и кровеносная система <i>Lymphatic and blood systems</i>
Период полувыведения <i>Half-life</i>	В основном до 24 ч <i>Mostly, up to 24 h</i>	Недели <i>Weeks</i>
Клиренс <i>Clearance</i>	Печеночный, почечный <i>Hepatic, renal</i>	Внутриклеточная лизосомная деградация <i>Intracellular lysosomal degradation</i>

препарат обинтузумаб (Gazyva®, Genentech), анти-CD20-МкАт с повышенным сродством к FcγR и повышенной специфической иммуномодулирующей активностью по сравнению с антителами первого поколения, например ритуксимабом [17].

### Получение моноклональных антител

Гибридомная технология получения МкАт была разработана G. Köhler и C. Milstein в 1975 г. [18], что было отмечено Нобелевской премии

ей. Антитела генерируются в процессе иммунизации животных с оценкой титров в течение нескольких месяцев с последующим отбором субпопуляций В-клеток селезенки и получением гибридом. Каждое МкАт продуцируется единственным клоном В-клеток, что делает их моноспецифичными и однородными [19].

Применение методов генной инженерии позволило получить химерные (мышь/человек), гуманизированные и полностью человеческие МкАт [20]. Гуманизацию МкАт проводили пу-

тем клонирования генов вариабельного региона или участка CDR, определяющего комплементарность. Альтернативой трансгенным животным является использование библиотек Ат, комбинаторный скрининг которых позволяет отбирать Ат, обладающие умеренно высоким сродством, и полностью человеческие МкАт [4]. Полученные МкАт применяются при лечении иммунных, онкологических и инфекционных заболеваний [9].

Существуют три основных способа получения биспецифических МкАт: химическая конъюгация, слияние двух клеточных линий гибридом и генная инженерия [21]. Биспецифические МкАт имеют ряд преимуществ относительно моноспецифических МкАт, в том числе более высокую специфичность связывания антитела при взаимодействии с двумя различными антигенами и повышенную клеточную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток [21]. Так, препарат катумаксомаб (Removab®, Trion Pharma) связывается с CD3 на цитотоксических Т-клетках и с ЕрсАМ на опухолевых клетках аденокарциномы человека [17]. В последнее десятилетие Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило для терапевтического использования два препарата биспецифических антител: блинатумомаб (Blincyto®, Amgen), используемый для лечения В-клеточных опухолей, и катумаксомаб, применяемый для лечения карциноматозного асцита у пациентов с ЕрсАМ-положительными злокачественными опухолями [21].

МкАт могут быть также конъюгированы с цитотоксическими агентами путем химического связывания (antibody–drug conjugate, ADC). ADC могут применяться для эффективной терапии рака, обеспечивая селективную доставку цитотоксических препаратов к опухолям и создавая условия для расширения «терапевтического окна» по сравнению с использованием только цитотоксических агентов [22]. Примером ADC является препарат трастузумаб-эмантанзин (Kadcyla®, F.Hoffmann–La Roche), который нацелен на рецептор HER2 и доставляет эмантанзин в опухолевые клетки при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы [22].

### Особенности фармакокинетики моноклональных антител

Учитывая большой размер и высокую полярность молекул МкАт, а также их ограниченную способность проникать через клеточные мембраны, слабую стабильность в желудочно-кишечном тракте, препараты МкАт не обладают

высокой биодоступностью при пероральном применении (<1%) [3, 23]. По этой причине их обычно не вводят перорально, а парентеральный прием в основном осуществляют с помощью внутривенных, подкожных и внутримышечных инъекций. При внутримышечных или подкожных инъекциях процесс всасывания из места инъекции происходит через интерстициальное пространство и лимфатическую систему с последующим попаданием в системный кровоток [3]. Несмотря на то что внутримышечный и подкожный пути введения обеспечивают более низкую биодоступность, чем внутривенный, из-за деградации под действием протеолитических ферментов интерстициальной жидкости или лимфы [23], подкожный путь наиболее широко используется благодаря удобству и возможности самостоятельного введения пациентом [17]. При этих двух способах введения максимальная концентрация МкАт в плазме крови после приема одной дозы достигается через 3–7 сут после введения вследствие медленной абсорбции из места введения в системный кровоток [17, 23]. Другими возможными способами введения МкАт являются интравитреальное, внутрибрюшинное и внутрилегочное введение [23].

По сравнению с низкомолекулярными лекарственными веществами МкАт имеют более длительный период полувыведения из кровяного русла (как правило, 11–30 сут), и, следовательно, требуют гораздо более низкой периодичности введения [17]. Fc-фрагмент IgG имеет домен связывания с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), что обеспечивает защиту IgG от лизосомальной деградации, способствует рециркуляции, в результате чего увеличивается период полувыведения МкАт [24]. Важно отметить, что используемые терапевтические концентрации МкАт далеки от насыщающей концентрации [24], что способствует увеличению периода полувыведения МкАт [24].

После введения происходит распределение МкАт в ткани и интерстициальное пространство в основном за счет пассивного переноса, в том числе транцитоза через сосудистые эндотелиальные клетки [3]. Препараты МкАт имеют низкие объемы распределения в равновесном состоянии (3–8 л), что указывает на их преимущественное присутствие в системном кровотоке [17]. В том случае если мишени МкАт находятся в тканях, медленное распределение из системного кровотока может препятствовать клиническому эффекту. Одним из способов решения этой проблемы является использование Fab-фрагментов МкАт или одноцепочечных ва-

риабельных фрагментов Ат, которые лучше проникают в ткани [23].

На процессы распределения МкАт в тканях влияют такие показатели, как сродство к целевым антигенам, скорость интернализации, гидрофильность и заряд МкАт. Для улучшения распределения МкАт в органах-мишенях может быть проведена оптимизация этих показателей [17]. При изучении распределения может быть использован подход физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования для описания процесса переноса МкАт в зависимости от скорости потока лимфы. В качестве критерия оценки фармакологической эффективности может выступать величина кажущегося объема распределения МкАт наряду с иммунохимическими показателями [3].

Из-за высокой молекулярной массы фильтрация и выведение МкАт почками снижены, а имеющиеся фрагменты МкАт, как правило, реабсорбируются [3]. Однако есть некоторые исключения, например, применение тоцилизумаба (Actemra®, F. Hoffmann–La Roche) вызывает повышение экспрессии изоферментов цитохрома P450 (CYP), что приводит к увеличению клиренса лекарственных препаратов, которые метаболизируются этими ферментами [23]. В элиминации МкАт задействованы механизмы, связанные с клеточным поглощением молекул путем пиноцитоза и эндоцитоза и последующей лизосомальной деградацией [3].

Фармакокинетические параметры терапевтических МкАт демонстрируют большую индивидуальную вариабельность. В многочисленных исследованиях сообщается о существовании взаимосвязи между концентрацией и выраженностью эффекта МкАт при различных заболеваниях. Причины межиндивидуальной вариабельности могут быть условно разделены на три группы [26]:

- индивидуальные факторы, связанные с полом, массой тела, генетическими особенностями, уровнем альбумина в плазме крови;
- факторы, связанные с молекулярной массой антигена, с большим количеством антигена, приводящим к более высокому мишень-опосредованному распределению препарата, нелинейным клиренсом;
- факторы, связанные с иммуногенностью МкАт (было показано влияние щелочной фосфатазы на клиренс МкАт).

## Литература/References

1. Kenakin TP. *A Pharmacology Primer: Theory, Applications, and Methods*. 2nd ed. Vol. XVIII. Burlington, MA; London: Academic Press; 2006.
2. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(1):21–39. <https://doi.org/10.1038/nrd2399>

Существуют также другие причины вариабельности параметров фармакокинетики, например сродство МкАт к рецептору FcRn и способность неспецифического связывания [27, 28]. Кроме того, при анализе показателей фармакокинетики МкАт следует учитывать фактор совместного применения препаратов, например кортикостероидов или иммуномодуляторов. Все эти факторы могут быть ответственны за серьезные внутрииндивидуальные вариации фармакокинетики МкАт в дополнение к уже существующей межиндивидуальной вариабельности.

При проведении фармакокинетических исследований основным методом количественного определения МкАт является твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Однако в настоящее время для количественного определения МкАт, помимо ИФА, также используют высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), например, в случае таких препаратов, как бевацизумаб [29], ниволумаб [30], пембролизумаб [31] и трастузумаб [32]. Следует отметить, что сравнение данных, полученных с использованием ИФА и ВЭЖХ-МС/МС, показало отличие результатов между собой на 20% [33]. Важно отметить, что для получения достоверных результатов при изучении фармакокинетики МкАт должны быть использованы только валидированные методы.

## Заключение

Терапевтические МкАт стали одним из самых быстроразвивающихся классов лекарственных средств в истории медицины. Дальнейшее совершенствование терапевтических МкАт будет зависеть от развития технологий, позволяющих идентифицировать новые мишени и усовершенствовать структуру МкАт для повышения эффективности, оптимизации фармакокинетических/фармакодинамических свойств и минимизации потенциальных побочных эффектов. Особую роль приобретает изучение влияния межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров. Для повышения как терапевтической пользы, так и безопасности препаратов класса МкАт крайне важно, чтобы их фармакологические свойства были тщательно изучены и охарактеризованы.

3. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–88.  
<https://doi.org/10.1002/psp4.12224>
4. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*. 2000;355(9205):735–40.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)01034-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)01034-5)
5. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):317–27.  
<https://doi.org/10.1038/nri2744>
6. Geng X, Kong X, Hu H, Chen J, Yang F, Liang H, et al. Research and development of therapeutic mAbs: an analysis based on pipeline projects. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2769–76.  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1074362>
7. Kinder M, Greenplate AR, Strohl WR, Jordan RE, Brezski RJ. An Fc engineering approach that modulates antibody-dependent cytokine release without altering cell-killing functions. *MAbs*. 2015;7(3):494–504.  
<https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1022692>
8. An Z, Forrest G, Moore R, Cukan M, Haytko P, Huang L, et al. IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. *MAbs*. 2009;1(6):572–9.  
<https://doi.org/10.4161/mabs.1.6.10185>
9. Strohl WR. Current progress in innovative engineered antibodies. *Protein Cell*. 2018;9(1):86–120.  
<https://doi.org/10.1007/s13238-017-0457-8>
10. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00535.  
<https://doi.org/10.1002/prp2.535>
11. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(2):207–22.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.2014.952627>
12. Cooper PR, Ciambrone GJ, Kliwinski CM, Maze E, Johnson L, Li Q, et al. Efflux of monoclonal antibodies from rat brain by neonatal Fc receptor, FcRn. *Brain Res*. 2013;1534:13–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.08.035>
13. Karaoglu Hanzatian D, Schwartz A, Gizatullin F, Erickson J, Deng K, Villanueva R, et al. Brain uptake of multivalent and multi-specific DVD-Ig proteins after systemic administration. *MAbs*. 2018;10(5):765–77.  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1465159>
14. Wang W, Soriano B, Chen Q. Glycan profiling of proteins using lectin binding by surface plasmon resonance. *Anal Biochem*. 2017;538:53–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.09.014>
15. Hinke SA, Cieniewicz AM, Kirchner T, D'Aquino K, Nanjunda R, Aligo J, et al. Unique pharmacology of a novel allosteric agonist/sensitizer insulin receptor monoclonal antibody. *Mol Metab*. 2018;10:87–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.014>
16. Kang JC, Poovassery JS, Bansal P, You S, Manjares IM, Ober RJ, Ward ES. Engineering multivalent antibodies to target heregulin-induced HER3 signaling in breast cancer cells. *MAbs*. 2014;6(2):340–53.  
<https://doi.org/10.4161/mabs.27658>
17. Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. *Clin Transl Sci*. 2018;11(6):540–52.  
<https://doi.org/10.1111/cts.12567>
18. Köhler G, Milstein C. Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion. *Eur J Immunol*. 1976;6(7):511–9.  
<https://doi.org/10.1002/eji.1830060713>
19. Levene AP, Singh G, Palmieri C. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *J R Soc Med*. 2005;98(4):146–52.  
<https://doi.org/10.1177/014107680509800403>
20. Yamashita M, Katakura Y, Shirahata S. Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology*. 2007;55(2–3):55–60.  
<https://doi.org/10.1007/s10616-007-9072-5>
21. Sedykh SE, Prinz VV, Buneva VN, Nevinsky GA. Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:195–208.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S151282>
22. Sau S, Alsaab HO, Kashaw SK, Tatiparti K, Iyer AK. Advances in antibody–drug conjugates: a new era of targeted cancer therapy. *Drug Discov Today*. 2017;22(10):1547–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.011>
23. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):493–507.  
<https://doi.org/10.2165/11531280-000000000-00000>
24. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(9):715–25.  
<https://doi.org/10.1038/nri2155>
25. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M, Kobayashi T, Kanayasu-Toyoda T, Kawanishi T, Yamaguchi T. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol*. 2010;184(4):1968–76.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903296>
26. Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):633–59.  
<https://doi.org/10.2165/11535960-000000000-00000>
27. Kelly RL, Yu Y, Sun T, Caffry I, Lynaugh H, Brown M, et al. Target-independent variable region mediated effects on antibody clearance can be FcRn independent. *MAbs*. 2016;8(7):1269–75.  
<https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1208330>
28. Datta-Mannan A, Lu J, Witcher DR, Leung D, Tang Y, Wroblewski VJ. The interplay of non-specific binding, target-mediated clearance and FcRn interactions on the pharmacokinetics of humanized antibodies. *MAbs*. 2015;7(6):1084–93.  
<https://doi.org/10.1080/19420862.2015.1075109>
29. Chiu HH, Tsai IL, Lu YS, Lin CH, Kuo CH. Development of an LC-MS/MS method with protein G purification strategy for quantifying bevacizumab in human plasma. *Anal Bioanal Chem*. 2017;409(28):6583–93.  
<https://doi.org/10.1007/s00216-017-0607-0>

30. Irie K, Okada A, Yamasaki Y, Kokan C, Hata A, Kaji R, et al. An LC-MS/MS method for absolute quantification of nivolumab in human plasma: application to clinical therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2018;40(6):716–24. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000558>
31. Chiu HH, Liao HW, Shao YY, Lu YS, Lin CH, Tsai IL, et al. Development of a general method for quantifying IgG-based therapeutic monoclonal antibodies in human plasma using protein G purification coupled with a two internal standard calibration strategy using LC-MS/MS. *Anal Chim Acta.* 2018;1019:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.02.040>
32. Willeman T, Jourdil JF, Gautier-Veyret E, Bonaz B, Stanke-Labesque F. A multiplex liquid chromatog-
- raphy tandem mass spectrometry method for the quantification of seven therapeutic monoclonal antibodies: application for adalimumab therapeutic drug monitoring in patients with Crohn's disease. *Anal Chim Acta.* 2019;1067:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.03.033>
33. Iwamoto N, Takanashi M, Shimada T, Sasaki J, Hamada A. Comparison of bevacizumab quantification results in plasma of non-small cell lung cancer patients using bioanalytical techniques between LC-MS/MS, ELISA, and microfluidic-based immunoassay. *AAPS J.* 2019;21(6):101. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0369-z>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **В.В. Смирнов, А.В. Филатов** – сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста рукописи; **О.А. Петухова** – редактирование и оформление текста рукописи; **Д.А. Кудлай, М.Р. Хаитов** – обоснование концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Благодарности.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** М.Р. Хаитов является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **V.V. Smirnov, A.V. Filatov** selected and analysed literature data, drafted and edited the manuscript. **O.A. Petukhova** edited and formatted the manuscript. **D.A. Kudlay, M.R. Khaitov** substantiated the study concept and approved the final version of the manuscript for publication.

**Acknowledgements.** This study was carried out with no external funding.

**Conflict of interest.** M.R. Khaitov is the Deputy Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Об авторах / Authors

**Смирнов Валерий Валерьевич**, д-р фарм. наук, доц.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>  
[vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru)

**Петухова Ольга Андреевна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3339-2608>  
[tashirik@mail.ru](mailto:tashirik@mail.ru)

**Филатов Александр Васильевич**, д-р биол. наук, проф.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-9427>  
[avfilat@yandex.ru](mailto:avfilat@yandex.ru)

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**, д-р мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
[D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)

**Хаитов Муса Рахимович**, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>  
[mr.khaitov@nrcii.ru](mailto:mr.khaitov@nrcii.ru)

**Valery V. Smirnov**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>  
[vall@mail.mipt.ru](mailto:vall@mail.mipt.ru)

**Olga A. Petukhova**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3339-2608>  
[tashirik@mail.ru](mailto:tashirik@mail.ru)

**Alexander V. Filatov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-9427>  
[avfilat@yandex.ru](mailto:avfilat@yandex.ru)

**Dmitry A. Kudlay**, Dr. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
[D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)

**Musa R. Khaitov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>  
[mr.khaitov@nrcii.ru](mailto:mr.khaitov@nrcii.ru)

Поступила 14.06.2022

После доработки 20.04.2023

Принята к публикации 07.06.2023

Received 14 June 2022

Revised 20 April 2023

Accepted 7 June 2023