

글로벌 희귀질환 치료제 최신 동향

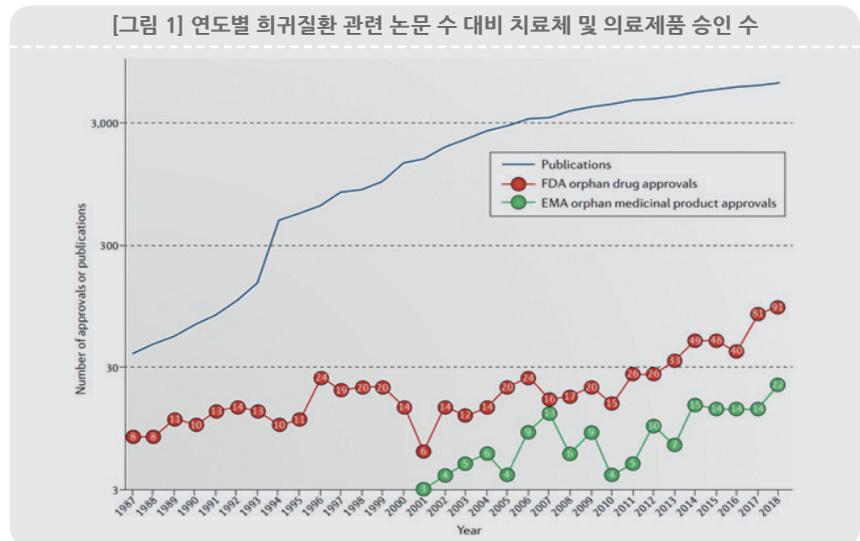
주예령 대리 정진국제특허법률사무소
 임신혁 대표이사 이뮤노바이옴(주)
 교수 포항공과대학교

희귀질환은 소수의 환자에게 영향을 미치는 질환이지만, 전 세계적으로 후천성 면역 결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) 및 암 환자 수를 합한 수의 두 배 이상인 3억 5천만 명의 환자가 희귀질환에 시달리고 있는 것으로 추정됨.

지난 수십 년 동안 희귀질환에 대한 치료법 개발을 촉진하기 위한 많은 노력을 해왔지만 약 7,000개 이상으로 추정되는 대부분의 희귀질환은 여전히 치료법이 필요한 상태임.

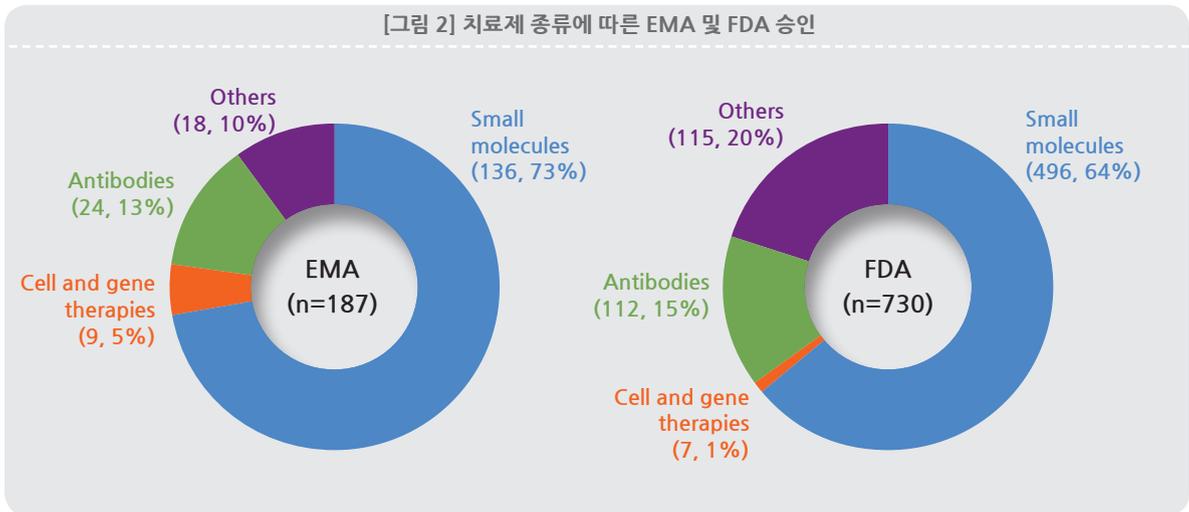
대부분의 희귀질환은 멘델의 유전법칙에 따라 발생하는 것으로 최근 진화 및 유전자 분석(시퀀싱) 기술의 발전으로 많은 희귀질환의 원인을 밝혀냄으로 질환을 선별 및 치료하는 기술이 빠르게 발전하고 있으나 치료제 또는 의료제품의 발전이 더디게 진행되고 있음. 또한, 비유전적 요인 규명, 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용에 의한 질병 발생의 원인에 대한 규명은 여전히 미진한 상황이며, 이를 해결하는 것이 치료제 개발에 매우 필요한 상황임.

[그림 1] 연도별 희귀질환 관련 논문 수 대비 치료제 및 의료제품 승인 수



과거 산업계는 저분자 약물을 주로 개발해왔으나 이후 단백질 기반 치료제(단백질, 펩타이드, 항체)를 개발해왔고, 최근에는 안티센스올리고뉴클레오타이드(Antisense oligonucleotides; ASOs), siRNAs (small interfering RNAs) 및 유전자 또는 세포 치료제의 개발이 활발히 이루어지고 있음.

[그림 2] 치료제 종류에 따른 EMA 및 FDA 승인



약물은 저분자 화합물, 항체, 대체 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 유전자 및 세포, 약물 및 타겟 재창출 약물로 구분되며, 미국 식품의약국(FDA) 및 유럽의약품청(EMA)에서 2000년~2018년 사이 각각 770건과 187건의 희귀질환 치료제가 승인됨.

저분자 화합물

희귀질환의 치료에서 타겟선별 및 질환모델링은 저분자 화합물의 성공을 주도함. 예를 들어, 낭포성 섬유증 막 관통 조절인자(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 돌연변이로 발생하는 낭포성 섬유증(Cystic Fibrosis)의 경우 in vitro 스크리닝을 통해 치료용 저분자 물질인 CFTR 강화제 이바카프터(ivacaftor)를 발견하였으며, 이후 CFTR의 접힘 및 처리과정 분석을 통해 F508del 돌연변이 낭포성 섬유증(Cystic Fibrosis) 환자를 위한 CFTR 수송촉진제인 lumacaftor를 개발함. 최근 전환자의 90%를 차지하는 2개 이하의 F508del 대립 유전자가 있는 환자를 위해 3가지 약물을 조합이 FDA 임상 3상에서 효능을 입증하였으며, 이러한 병용요법은 치료하는 것이 아니라 각각 다른 돌연변이 표현형의 발현을 타겟팅함으로 임상학

적으로 유용하게 활용됨. 낭포성 섬유증(Cystic Fibrosis) 장 오가노이드를 이용한 in vitro 분석은 특정 병용요법이 다양한 CFTR 기능 결함을 갖는 환자군에서 효과적인지 알 수 있도록 돕고 이러한 분석 결과 및 약물 안전성 정보를 기반으로 FDA는 환자, 후원단체, 산업 및 학계와 협력하여 기존 임상과 달리 작은 모집단에서 약물의 사용을 허가함으로써 향후 특정 돌연변이에 대응하는 약물을 찾기 위해 노력하고 있음.

저분자 화합물은 잠재적으로 모든 조직을 표적으로 삼을 수 있으나 조직의 노출은 화학적 구조에 따라 달라지며, 예를 들어 리소좀 효소의 결함으로 생기는 리소좀축적질환(Lysosomal Storage Disease; LSD)의 경우, 중추신경계(Central Nervous System; CNS)라는 병리학적 부위에 효소의 침투가 어렵고 제조비용이 높은 효소 대체요법(ERT)에 비하여 저분자 화합물의 활용이 적합한 희귀질환임. 고셔병(Gaucher disease) 치료를 위해 결함이 있는 효소 기질의 생합성을 억제하는 미글루스타트(miglustat) 및 엘리글루스타트(eliglustat)와 파브리병(fabry disease) 치료를 위해 돌연변이 효소를 안정화시키고 기능을 회복시키는 사페론 역할의 미갈라스타트(migalastat)는 임상 후보물질로 CNS(중추신경계) 투과 물질인 ibiglustat와 함께 저분자 리소좀축적질환(LSD) 치료제로 승인받음.

정지 코돈 판독을 촉진하는 저분자 물질은 특정 유전자 돌연변이로 인해 발생하는 희귀질환에 대한 약물의 개발에 유망함. 일 예로, 디스트로핀을 코딩하는 유전자에 정지 코돈 돌연변이가 있는 13% 이하의 근육 소모성 질환인 듀시엔형 근이영양증 (Duchenne muscular dystrophy; DMD) 환자군에서 정지 코돈 판독을 촉진하는 저분자인 아탈루렌(ataluren)이 듀시엔형 근이영양증(DMD) 마우스 모델인 mdx에서 효능을 입증하였으나 판독률이 낮아 환자로의 판별이 어려웠고, 그 결과 아탈루렌(ataluren)은 현재 유럽연합(EU)에서는 승인받았지만 미국에서는 승인받지 못함.

저분자 약물은 체내 단백질 수준을 높이는 데 활용 할 수 있으며, 디스트로핀(dystrophin) 관련 단백질인 우트로핀(utrophin)의 발현 증가는 DMD33의 mdx 모델에서 병리를 예방하는 것으로 나타났으나 우트로핀(utrophin) 수준을 증가시키는 소분자는 현재까지 임상 승인을 받지 못함. 듀시엔형 근이영양증(DMD)에서 염증 및 섬유증과 같은 다운스트림 효과를 다루는 여러 저분자 물질 또한 임상에서 효능을 보이고 있으며 병용하여 사용할 수 있으며, 리소좀축적질환(LSD) 치료를 위해 스트레스에 대한 내인성 세포 반응을 증가시키고 단백질 폴딩을 촉진하기 위해 사페론 열충격단백질 70 (Hsp70)을 증가시키는 저분자 단백질 항상성 조절제가 개발되고 있음.

항체 치료제

종양학 분야 이외의 희귀질환에 대해 승인된 단클론항체(mAb) 기반 치료제의 수는 현재까지 매우 한정적이지만, 질환 관련 단백질의 고도로 특화된 타게팅 플랫폼으로서의 잠재력이 실현되고 있음. 항체요법은 주로 대규모 적응증을 위하여 개발된 후 용도를 변경하여 몇몇 희귀질환에 대해 초기에는 오프라벨¹⁾ 처방으로 적용함

말단 보체 단백질 C5를 표적으로 하는 단클론항체(mAb)인 에쿨리주맙(Eculizumab)은 발작성 야간혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal H[a]emoglobinuria; PNH)에 대해 첫 승인을 받았으며, 이후 희귀질환인 비정형 용혈요독증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome; aHUS) 및 중증 근무력증(Myasthenia Gravis; MG)에 대해 승인 받음. 원래 류마티스 관절염을 위해 개발된 중추 염증성 사이토카인 IL-1 β 를 표적으로 하는 단클론항체(mAb)인 Canakinumab은 용도가 변경되어 2009년 크리오피린 관련 주기적 증후군(Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome; CAPS)에 대해 승인받음. 이후 IL-1 β 와 관련된 3가지 주기성발열증후군(periodic fever syndrome)에 대한 승인의 기간이 된 '우산형 임상시험²⁾'을 포함한 다른 질병에 대해 테스트됨. 또한 IL-1 β 는 인간 IL-1 수용체 성분의 세포외 부분의 리간드 결합 도메인과 인간 IgG1의 Fc 부분에 연결된 IL-1 수용체 보조 단백질로 구성된 융합 단백질인 릴로나셉트(rilonacept)의 표적으로 2008년 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS)에 대해 승인받음

지금까지 승인된 두 가지 이중항체 (Bispecific antibody; BsAb) 중 하나는 희귀질환에 대한 것으로 혈액병 치료제 에미시주맙(emicizumab)은 제 9인자 및 제 10인자에 결합하여 작용하여 각 단백질을 끌어당겨 혈액 응고 캐스케이드를 형성함. 폰 빌레브란트(von Willebrand) 인자를 표적으로 하는 나노바디 치료제 카플라시주맙(caplacizumab)은 최근 유럽과 미국에서 혈전성 혈소판감소성 자반(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)에 대해 승인됨.

대체 단백질 치료제

일부 리소좀축적질환(LSD)에 대한 효소대체요법(ERT)의 출현으로 치료제를 개발하였으며, 재조합 ERT는 현재까지 고셔병(Gaucher disease), 파브리병(fabry disease), 점막다당류증 I형(Mucopolysaccharidosis type I; MPS I), 헌터병(Mucopolysaccharidosis type II; MPS II), 폼페병(Pompe Disease), 마로토-라미병(Mucopolysaccharidosis VI; MPS VI), 리소좀 산 리파제 결핍증(Lysosomal Acid Lipase Deficiency; LALD 또는 Wolman병), 바텐병(neuronal ceroid lipofuscinosis; NCLs), 모르퀴오 A 증후군(Morquio A syndrome 또는 MPS IVA) 및 최근 슬

1) 의약품이 규제당국으로부터 허가를 받았으나, 적응증, 용량, 투여경로 중 어느 하나라도 허가사항에 기재되어 있지 않은 용도로 사용되는 경우를 의미.

2) 다양한 유전자 변이에 의해 발생한 단일 암종에 대해 여러 가지 항암제를 처방하는 임상시험

라이드 증후군 (Sly syndrome 또는 mucopolysaccharidosis type VII; MPS VII) 및 α -만노시드 증(α -mannosidosis)을 포함하여 전 세계적으로 11개의 다른 리소좀축적질환(LSD) 치료제에 대해 개발 및 승인됨³⁾. 일부 리소좀축적질환(LSD) 치료제의 경우 여러 개의 상용 ERT를 사용할 수 있으며, 대표적으로 산필리포 A 증후군(mucopolysaccharidosis IIIA; MPS IIIA) 및 산필리포 B 증후군(mucopolysaccharidosis IIIB; MPS IIIB)을 포함하여 추가 리소좀축적질환(LSD) 치료에 대한 여러 ERT가 개발 중임. 리소좀축적질환(LSD) 분야 외 천연 효소를 사용한 알파1항트립신(α 1-antitrypsin; A1AT) 증대 요법 및 아데노신 디아미네이즈(adenosine deaminase; ADA) 결핍 관련 중증 복합 면역결핍 질환(Severe combined immunodeficiency disease; SCID)에 대해 몇 가지 ERT가 승인되었으며, 저인산혈증(미국, 유럽) 및 페닐케톤뇨증(미국)에 대해 재조합 ERT가 승인됨.

올리고뉴클레오타이드 치료제

올리고뉴클레오타이드 치료제는 1998년에 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 최초의 FDA 승인, 고아 상태인 후천성 면역 결핍증(AIDS) 환자를 포함한 면역 저하 환자의 거대 세포 바이러스 망막염(Cytomegaloviral diseases)에 대한 포미비르센(fomivirsen)과 함께 여러 인간 질병의 치료에 대한 임상 효능을 입증했고 포미비르센(fomivirsen)은 이후 철회되었지만 2013년에 가족성 동형 접합 고콜레스테롤혈증에 대해 승인된 안티센스올리고뉴클레오타이드(ASO) 미포멀슨(mipomersen)과 같은 다른 안티센스올리고뉴클레오타이드(ASO)가 뒤따랐음. 이 ASO는 저밀도 지방단백질(low density lipoprotein; LDL) 및 이의 대사 전구체인 초저밀도 지질단백질(very-low-density lipoprotein; VLDL)의 주요 아포지단백질인 아포지단백질 B-100에 대한 mRNA를 표적함.

그러나, 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 치료제의 적용은 아마도 최근 몇 년 동안 몇 가지 선구적인 승인으로 이어진 희귀 신경학적 조건에서 가장 유망하며, 승인된 두 제품은 유전성 트랜스티레틴(Transthyretin, TTR) 매개 아밀로이드증((Amyloidosis) 치료를 위해 서로 다른 플랫폼을 활용함. lipid-conjugated siRNA인 파티시란(Patisiran)은 안티센스올리고뉴클레오타이드(ASO) 테그세디(Tegsedi, inotersen)의 FDA 승인 직후 2018년 FDA 승인을 받은 최초의 siRNA 치료제가 됨. 두 약제 모두 TTR을 인코딩하는 mRNA를 분해하여 조직에서 혈청 TTR 및 TTR 침착을 감소시키고 유전성 TTR 매개 아밀로이드증의 신경학적 징후에서 임상적으로 개선시킴.

3) FDA 승인 10개, EMA 승인 9개

2개의 추가 RNA 차단 올리고뉴클레오타이드 치료제는 희귀한 신경 질환에 대해 승인받음. 뉴시너

센(Nusinersen)은 생존운동신경세포(Survival Motor Neuron; SMN) 결핍으로 이어지는 염색체 arm 5q의 돌연변이로 인한 척수성 근위축증(Spinal muscular atrophy; SMA)를 치료하도록 설계됨. 이는 SMN2 mRNA 전사체에 엑손 7 포함을 증가시켜 작용하여 전장 SMN을 생성하였으며 미국 및 유럽 연합에서 승인됨. 에테플러센(Eteplirsen)은 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51에 혼성화하여 스플라이싱 동안 건너뛰게 하여 번역 판독 프레임을 수정하고 뒤센 근디스트로피(Duchenne muscular dystrophy; DMD) 환자에서 단축되었지만 기능적인 디스트로핀 단백질 생성하도록 설계됨. 하지만 지금까지 진행된 임상시험에서 에테플러센(Eteplirsen)을 투여하면 디스트로핀 기능이 어느 정도 회복되는지에 대한 논란이 있었고, 2016년 FDA가 에테플러센(Eteplirsen)을 승인했지만, 2018년 EMA에 시판허가 신청은 거절됨.

유전자 및 세포 치료

아데노관련바이러스(Adeno-associated virus; AAV) 기반 치료법은 척수근육위축(Spinal muscular atrophy; SMA), 혈우병 A(Hemophilia A) 및 혈우병 B(Hemophilia B), 방향족 L-아미노산 탈탄산효소(Aromatic L-amino acid decarboxylase; AADC) 결핍 및 망막 색소 상피 특이적 65-kDa 단백질(RPE65) 매개 망막 변성을 비롯한 여러 인간 질병의 치료에 대한 임상 효능을 입증하였고 현재까지 3가지 AAV 기반 유전자 치료법이 유전자 기능 상실로 인한 희귀 질환 치료로 승인받음. Alipogene tiparvec은 근육주사로 투여되는 lipoprotein lipase 유전자를 발현하는 AAV-1 vector로서, 2013년 EMA로부터 지단백 리파아제 결핍증 치료제로 승인되면서 주요 시장에 도입된 최초의 유전자 치료제가 되었지만, 상업적인 문제로 2017년에 철회됨. 최근 RPE65 유전자를 발현하는 AAV-2 벡터인 보레티진 네파보벡(voretigene neparvec)이 2017년 RPE65 돌연변이 관련 유전성 망막 이영양증 치료제로 FDA 및 유럽연합에서 승인을 받았고, 2019년에는 SMN(SMN1)을 코딩하는 유전자를 발현하는 AAV-9 벡터인 onasemnogene abeparvec으로 추가되어 미국에서 SMA 치료제 승인을 받았으며 직후 유럽연합에서는 규제 검토 중임.

아데노신탈아미노효소(Adenosine deaminase, ADA) 결핍 관련 중증 복합 면역결핍 질환(SCID)에 대한 감마레트로바이러스 벡터(gamma-retroviral vector)와 X-연관 중증 복합 면역결핍 질환(SCID), 위스콧-알드리치 증후군(Wiskott - Aldrich syndrome) 및 β -지중해빈혈(β -thalassemia, BT)을 포함한 다른 혈액학적 장애에 대한 자가 비활성화 렌티바이러스(Lentivirus) 벡터를 사용한 연구에서 악성종양이 없는 임상 효능의 명백한 증거가 관찰되었음. 아데노신탈아미노효소(ADA)를 발현하는 레트로바이러스인 스트림벨리스(Strimvelis)는 2016년 EMA가 아데노신탈아미노효소(ADA) 결핍 관련 중증 복합 면역결핍 질환(SCID) 치료에 대해

최초 희귀질환 체외 유전자 요법으로 승인받음. 렌티바이러스 플랫폼은 X-연관 부신백질이영양증(X-linked Adrenoleukodystrophy, X-ALD), 변색성 부신백질이영양증 및 대뇌 부신백질이영양증의 세 가지 신경 질환을 치료하는데 임상적 성공을 보임.

2017년 미국에서는 급성 림프모구성 백혈병에 대한 티사젠렉류셀(Tisagenlecleucel)과 거대 B 세포 림프종에 대한 예스카타(Yescarta, 성분명 axicabtagene ciloleucel)이라는 두가지 CAR-T 세포 치료제가 승인됨. 이러한 치료법은 2상 ZUMA-1 연구에서 axicabtagene ciloleucel과 ELIANA 연구에서 tisagenlecleucel을 각각 투여받은 전체 환자의 72% 및 83%에서 효과를 보여 혈액암에서 높은 치료효과를 보여줌. CAR-T 세포 치료제 다양한 적응증에서 파이프라린이 빠르게 성장하고 있으며, 세포 치료제에 대한 프로세스 및 규제 요건을 보다 광범위하게 확립하는데 도움을 줌.

최종적으로, 2019년 6월에는 β A-T87Q-globin 유전자를 코딩하는 자가 CD34+ 세포를 기반으로 한 (β -thalassemia, BT) 치료제가 EMA로부터 조건부 승인을 받음.

약물 및 타겟 재창출

기존 적응증의 재창출 및 확장은 종종 성공적으로 타 플랫폼에서 유래한 약물이 첫 승인 이후 희귀질환 적응증에 대해 추가 허가를 받은 대표적인 예시로는 실데나필(sildenafil)과 아달리무맙(adalimumab)이 있음. 실데나필(sildenafil)은 저분자 인산디에스테르가수분해효소 5 저해제로, 기존 적응증인 협심증에서 1998년 임상 개발 중 재창출하여 발기부전에 대해 처음 승인을 받고 이후 혈관 생물학에 대한 효과를 기반으로 2005년 희귀질환인 폐동맥 고혈압에 또한 재창출하여 승인받음. 아달리무맙(adalimumab)은 중추 염증성 사이토카인 종양 괴사 인자(TNF)를 표적으로 하는 단클론항체(mAb)이며 2002년 류마티스 관절염에 대해 처음 승인되었으며, 2008년 다수 관절형 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)과 2014년 비감염성 매개 후포도막염 및 전체포도막염을 비롯한 여러 염증성 질환에 대해 승인받음.

기존에 설정된 약물재창출 프로그램을 지원하기 위해 여러 재창출 후보물질이 임상 시험에 진입함. 희귀질환을 위한 이니셔티브로는 IRDiRC(International Rare Disease Research Consortium) 및 유럽 연합의 E-Rare가 있음. 2016년 유럽연구 지역 네트워크는 약물 재창출 필요성을 강조한 제안을 요청하였고 IRDiRC는 희귀질환에서 기존 화합물의 재창출 기회를 식별하기 위한 예비 보고서를 출간했으며 재창출은 2027년까지 1,000개의 희귀질환 신규 치료제 개발이라는 목표를 달성을 위한 핵심 메커니즘이라고 발표함.

일반적으로 약물 용도 변경을 지원하는 프로그램에는 미국 국립 보건원(National Institutes of Health; NIH) 산하 국립 중개 과학 연구 센터(National Center for Advancing Translational Sciences; NCATS)의 New Therapeutic Uses(NTU) 및 Bridging Interventional Development Gaps(BridGs) 프로그램과 영국의 의학연구협회와 및 AstraZeneca의 파트너십 프로그램이 있으며, 두 프로그램 모두 기존 적응증에 대해 임상 단계에서 개발이 중단된 화합물을 수집함. 임상 을 진행했던 화합물의 대부분은 일반적인 질병에 대한 것이지만 희귀질환에 대한 재창출 잠재력 이 높음.

예를 들어, 의학연구협회와 및 AstraZeneca의 파트너십 프로그램을 통해 11 β -하이드록시스테 로이드 탈수소효소 1형 억제제 AZD4017이 특발두개내압상승에 대해 임상 2상을 수행 중임. 마 지막으로, STAMP(Safe and Timely Access to Medicine for Patients)의 유럽 위원회 전문가 그룹은 최근 약물 재창출관련 비영리조직 지원 프레임워크에 대한 제안서 초안을 발표함.

마이크로바이옴 치료제

현재 마이크로바이옴은 치료제 개발은 장질환에서부터 시작해 다양한 질환에서 이뤄지고 있음. 임상시험이 진행 중인 파이프라인을 살펴보면, 주로 장 질환과 감염 질환 치료제 개발이 가장 많 으며, 이밖에 대사질환(당뇨병 등), 피부질환, 희귀질환(과옥살산노증, 페닐케톤증)을 대상으로 개발중임.

대표적으로 세레스테라퓨틱스(Seres Therapeutics)의 C. 디피실 감염증 치료제(SER-109) 와 옥스테라(OxThera)의 원발성 과옥살산노증 치료제(Oxabact)가 있음. 세레스 테라퓨틱스 (Seres therapeutics)가 개발한 C.difficile 감염 치료제(SER-109)는 FDA로부터 희귀질환치료 제(Orphan Drug Designation, ODD), 혁신치료제(breakthrough medicine)로 인정받았으며 마이크로바이옴 치료제로서 처음으로 미국 식품의약국(FDA) 품목허가를 앞둔 상태임. 옥스테라 의 원발성 과옥살산노증 치료제 'Oxabact'도 임상 3상 막바지에 있다는 점에서 조만간 허가 신청 예정임.

신로직(Synlogic)이 개발하던 고암모니아혈증 치료제 SYN1020은 전임상에서 효능을 확인하 고 임상 1상에서 독성이 없음을 확인하였지만 안타깝게도 임상 1b/2a상에서 환자의 증상이 개 선되지 않아 임상을 중단함. 그러나 신로직의 다른 파이프라인 중 하나인 페닐케톤노증 치료제 SYN1618은 현재 임상 2상에서 효능을 입증함.

< 참고자료 >

1. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead, Nature Reviews Drug Discovery, 2019
2. 마이크로바이옴, 프로바이오틱스 넘어 의약품으로, 히트뉴스, 2019
3. 마이크로바이옴, 뇌·신경 질환 치료제 활용 가능성 제시, 메디게이트뉴스, 2021
4. '열풍' 마이크로바이옴 "장질환부터 암까지 무한확장", 바이오스펙테이터, 2017
5. 난치성 자가면역질환 '쇼그렌증후군' 장내 세균으로 치료 가능성 제시돼, 헬스인뉴스, 2021
6. Seres Therapeutics, OxThera, Synlogic 홈페이지

Writer

주예령 경진국제특허법률사무소, 대리

Reviewer

임신혁 이뮤노바이옴(주), 대표이사
포항공과대학교, 교수

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 12월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002 96
ISSN 2508-6820