

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»  
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ

« \_\_\_\_\_ »

**КРАТКИЙ ПАСПОРТ**

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Разработка препаратов для доставки к клеткам-мишеням диагностических и терапевтических средств с использованием технологии на основе рН-чувствительных пептидов
<i>Период исполнения проекта</i>	2013-2020 г.г.
<i>Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)</i>	<p><b>Цель:</b> Создание линейки инновационных лекарственных средств на основе стратегии целенаправленной доставки биологически активных соединений, необходимых для диагностики и терапии опухолей, с использованием рН-чувствительных пептидов.</p> <p><b>Задачи на ближнюю перспективу – 2-3 года.</b>                  Разработка линейки технологических процессов получения лекарственных средств на основе рН-чувствительных пептидов для диагностики и терапии опухолей, отработка методов контроля качества препаратов, доклинические испытания препаратов: оценка специфической активности и токсичности препаратов (mini-toxi).</p> <p><b>Задачи на среднюю перспективу – 4-7 лет.</b>                  Полный комплекс доклинических испытаний препаратов; получение фармакокинетических характеристик препаратов у животных; масштабирование производства препаратов до опытно-промышленных партий с формированием регламента производства препаратов и наработка препаратов для клинических испытаний, формирование досье на препараты, проведение 1, 2 и 3 фаз клинических испытаний препаратов.</p> <p><b>Задачи на долгосрочную перспективу – 8- 20 лет</b>                  Масштабирование производства препаратов до промышленных партий, регистрация препаратов для клинического применения, промышленный выпуск препаратов для распространения и продажи на территории Российской Федерации, проведение пострегистрационных испытаний препаратов, широкое внедрение в клиническую практику учреждений онкологического профиля.</p>
<i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта -400 000 000 рублей, в том числе:</i></p> <p><i>на 2013 год – 59 000 000 рублей</i></p> <p><i>на 2014 год – 58 000 000 рублей</i></p> <p><i>на 2015 год – 65 000 000 рублей</i></p>
<i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i>	<p>Целенаправленная доставка лекарственных средств к клеткам-мишеням играет принципиальную роль в повышении точности диагностики и в обеспечении эффективности терапии во многих областях медицины, в первую очередь – в онкологии. Это обуславливает развитие различных систем доставки, среди которых – липосомы, полимеры и другие виды наночастиц. Однако эти системы доставки в большинстве своем действуют по принципу пассивного переноса током крови или лимфы, поступление препаратов в клетки происходит за счет повышенной проницаемости клеточных мембран, и, соответственно, эти системы оказываются мало эффективными в случае слабой васкуляризации опухолей или их некротизации. Поэтому были разработаны стратегии, направленные на специфическое связывание с определенными сайтами на</p>

	<p>опухолевых клетках. Многие виды опухолевых клеток экспрессируют на своей поверхности специфические молекулы – опухолевые биомаркеры (ферменты, рецепторы), однако основным препятствием для эффективной работы сайт-специфических систем доставки является высокая гетерогенность опухолей. Это приводит к тому, что только часть опухолевых клеток оказывается уничтоженной, а остальные продолжают пролиферировать, то есть эффективность терапии оказывается очень низкой.</p> <p>Таким образом, проблема целенаправленной доставки лекарственных средств к опухолевым клеткам остается нерешенной, а разработка способов специфического связывания диагностических и терапевтических препаратов селективно с опухолевыми клетками крайне актуальной.</p> <p>Известно, что быстро пролиферирующие клетки обладают особыми потребностями в питательных веществах и особыми путями метаболизма. Это приводит к более низким значениям рН в межклеточном пространстве в опухолевой ткани по сравнению с таковым в нормальной ткани (рН 6,0-7,0 и 7,2-7,4, соответственно).</p> <p>Наблюдаемые различия в рН нормальной и опухолевой ткани могут служить основой для разработки рН-чувствительных систем доставки биологически активных веществ, предназначенных для последующего выявления (диагностика) или уничтожения (терапия) опухолей. Действительно, были синтезированы рН-чувствительные пептиды (рНЧП), которые состоят из 30-40 аминокислот, растворимы в воде и связываются с поверхностной клеточной мембраной при нейтральных значениях рН в виде неструктурированного мономера. При попадании рН-чувствительных пептидов в кислое микроокружение запускается процесс внедрения этих пептидов в клеточную мембрану, при котором один специфический конец пептида проходит в цитоплазму, тогда как другой конец остается во внеклеточном пространстве. То есть, такие пептиды занимают трансмембранное положение и оказываются прочно связанным с опухолевой клеткой. Если пептид с такой структурой нагрузить предварительно различными соединениями, необходимыми для целей диагностики и терапии, он может сыграть роль «повозки», которая доставит требуемые соединения точно по назначению.</p> <p>Таким образом, актуальной является разработка способов конъюгации рН-чувствительных пептидов с диагностически и терапевтически перспективными соединениями для создания линейки лекарственных средств, целенаправленно доставляемых к опухолевым клеткам.</p> <p>В настоящее время в мировой фармацевтической промышленности отсутствует производственная технология получения лекарственных средств на основе рН-чувствительных пептидов. Поскольку такие лекарственные средства будут востребованы в онкологической клинической практике, создание производственной линии для получения препаратов на основе рН-чувствительных пептидов является актуальным.</p>
<p><i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>Будут разработаны лекарственные средства на основе рН-чувствительных пептидов для целенаправленной доставки активных соединений к опухолевым клеткам различного генеза, перспективные для диагностики и терапии опухолей:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Агенты для позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на основе изотопов (<sup>99m</sup>Tc, <sup>18</sup>F и т.д.);</li> <li>2. Препараты фотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики и</li> </ol>

	<p>фотодинамической терапии опухолей;</p> <p>3. Радиомодификаторы и термосенсибилизаторы на основе золотых и ферро-магнитных наночастиц;</p> <p>4. Генно-терапевтические препараты на основе невирусных систем доставки.</p>
<p><i>Организации-участники проекта и управление проектом</i></p>	<p>ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России</p> <p>ФГУП «НПЦ «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» (НИОПИК)</p> <p>ФГБУН Институт биологии гена РАН (ИБГ РАН)</p> <p>Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН (ИБХ РАН)</p> <p>ФГУЗ «Московский государственный университет тонких химических технологий им.М.В.Ломоносова» (МГУТХТ им. М.В.Ломоносова)</p> <p>The University of Rhode Island, USA</p>
<p><i>Наличие Соглашения о Консорциуме</i></p>	<p>Имеется проект соглашения о Консорциуме</p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</i></p>	<p><b>Ближняя перспектива – 2-3 года.</b></p> <p>1. Разработка схем конъюгации рН-чувствительных пептидов с диагностически и терапевтически активными компонентами, экспериментальная оценка специфической активности субстанций конъюгатов для диагностики и терапии опухолей и оценка безопасности субстанций конъюгатов по программе «мини-токсис».</p> <p>2. Разработка лекарственных форм препаратов на основе конъюгатов рН-чувствительных пептидов с активными компонентами: отработка методов контроля качества препаратов, оценка стабильности при хранении. Доклинические испытания препаратов: оценка безопасности препаратов («острой», «хронической» и специфической токсичности, канцерогенности), фармакодинамики и фармакокинетики препаратов. Создание опытных линий производства препаратов на основе конъюгатов рН-чувствительных пептидов с диагностически и терапевтически активными компонентами.</p> <p><b>Средняя перспектива – 4-7 лет.</b></p> <p>Оформление Фармакопейных статей предприятия на препараты. Оформление досье на препараты и подача их в Минздрав России. Масштабирование производства препаратов до наработки опытно-промышленных партий для клинических испытаний. Клинические испытания препаратов (1-3 фазы). Регистрация препаратов.</p> <p><b>Долгосрочная перспектива – 8-20 лет</b></p> <p>Масштабирование производства препаратов до наработки промышленных партий для реализации. Проведение пострегистрационных испытаний препаратов.</p>
<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ</i></p>	<p>Настоящий Проект состоит из четырех крупных фрагментов по созданию различных препаратов для диагностики и терапии опухолей, объединенных единой идеей использования рН-чувствительных пептидов для целенаправленной доставки активных компонентов лекарственных средств к опухолевой клетке. В результате реализации КППЦ будут разработаны:</p> <p>I. Препарат для радионуклидной диагностики опухолей.</p> <p>II. Препарат для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований.</p> <p>III. Препарат для гипертермии опухолей.</p> <p>IV. Препарат для генной терапии рака.</p>

<i>(не более 0,5 стр)</i>	
<i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i>	<p>В результате реализации проекта будут созданы препараты, которые обеспечат более высокую эффективность методов диагностики и терапии в онкологии за счет использования конъюгатов биологически активных соединений с рН-чувствительными пептидами. Эти пептиды способствуют целенаправленной доставке диагностических и терапевтических агентов к опухолевой клетке за счет физиологически обусловленной разницы рН нормальной и опухолевой ткани, активации в кислой среде и прочному связыванию с опухолевыми клетками.</p>
<i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i>	<p>Проект направлен на создание новых препаратов для лечения больных онкологическими заболеваниями. Востребованность исследований по созданию инновационных противоопухолевых препаратов постоянно увеличивается, что обусловлено возрастанием заболеваемости и смертности от ряда злокачественных новообразований.</p> <p>Важнейшую роль в борьбе со злокачественными процессами играют профилактика, ранняя диагностика и радикализм лечения на возможно более ранних стадиях процесса. Поэтому развитие высоко чувствительных методов диагностики является необходимым звеном в онкологии. К ним относятся методы позитрон-эмиссионной томографии (PET) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT). Это - методы ядерной медицины, в которых используют радиофармпрепараты для визуализации различных органов, и которые помимо изображения определенной области организма позволяют также получить определенную информацию о процессах метаболизма в этом органе (области). Эти методы будут развиваться в ближайшие десятилетия, и для них необходимы контрастные вещества, специфически накапливающиеся в опухолевой ткани.</p> <p>Физические методы терапии достигли больших успехов к настоящему времени, однако сейчас видны пути их совершенствования. Это – создание новых модификаторов для лучевой терапии, сенсibilизаторов – для гипертермии и фотосенсibilизаторов, поглощающих в длинноволновой области, и обеспечивающих терапевтический эффект при глубоко залегающих новообразованиях, для фотодинамической терапии. Особую роль, как для диагностики, так и для терапии будут играть препараты с большей тропностью к опухолевой ткани. Во всех этих направлениях создания инновационных препаратов могут сыграть важную роль рН-чувствительные пептиды как векторные средства доставки диагностически и терапевтически активных соединений.</p>
<i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i>	<p>Медицинские учреждения онкологического профиля, диагностические центры.</p> <p>В результате выполнения запланированных работ по проекту предполагается разработать 4 инновационных лекарственных средства – 2 для диагностики и 2 – для терапии рака. В соответствии с календарным планом работ выполнение проекта должно завершиться регистрацией этих препаратов, но до 2020 года не планируется начать их розничную продажу, поэтому в настоящий момент не представляется возможным оценить количество реализованной продукции и ее стоимости. Предварительные данные о возможном объеме продаж можно делать только на основании имеющихся сведений о числе диагностируемых онкологических заболеваний, их структуре и методах лечения.</p>

<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Проект направлен на расширение ассортимента лекарственных средств для диагностики и терапии злокачественных новообразований. В результате реализации Проекта будет создана линейка оригинальных препаратов на основе рН-чувствительных пептидов, которые обеспечат важное свойство препаратов: способность к селективному связыванию с опухолевыми клетками. Уникальная способность доставки диагностически и терапевтически активных компонентов к зоне опухоли значительно повысит эффективность диагностики и терапии. Это, в свою очередь, положительно скажется на экономических показателях лечения.</p>
<p><i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Для внедрения разработки должны быть применены методы, используемые при внедрении любых лекарственных препаратов. Оптимальный вариант – госзаказ на производство разработанных препаратов с последующей реализацией в лечебных учреждениях онкологического профиля.</p>
<p><i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i></p>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Минздрава России, Заместитель директора по науке Бутенко Алексей Владимирович, +7 (495) 945-86-49, <a href="mailto:mnioi.boutenko@mail.ru">mnioi.boutenko@mail.ru</a></p>