

**Сведения о ходе выполнения проекта по Соглашению № 14.607.21.0041 от 22.07.2014г.**

**(Руководитель проекта, доктор ф.-м. наук Д.Ю. Чувилин)**

В ходе выполнения проекта по Соглашению Минобрнауки России о предоставлении субсидии №14.607.21.0041 «Разработка радиоиммунного препарата с бета-излучающим радиоизотопом лютеций-177 для терапии злокачественных новообразований, гиперэкспрессирующих на поверхности клетки онкомаркер HER/2neu» от 22.07.2014 г. в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы» в период с 01.01.2016 г. по 30.06.2016 г. на этапе № 4 выполнялись следующие работы:

1. Нарботка экспериментальных образцов РФП и анализ их качества.
2. Исследование общей токсичности РФП:
  - исследования острой токсичности РФП.
3. Исследование специфической токсичности РФП:
  - исследования алергогенности РФП;
  - исследование канцерогенности РФП.
4. Подведение итогов этапа и разработка отчетной документации.

Нарботаны экспериментальные образцы РФП с  $\beta$ -излучающим радионуклидом  $^{177}\text{Lu}$ . Работы выполнены на уникальных научных установках (УНУ) – исследовательском реакторе ИР-8 (Центр коллективного пользования), электромагнитном сепараторе С-2 и комплексе исследовательских материаловедческих защитных камер.

В общей сложности на этапе 4 было изготовлено 5 образцов состава «ЧСА – мини-антитело – хелатор –  $^{177}\text{Lu}$ » (далее «РФП- $^{177}\text{Lu}$ ») и 5 образцов состава «ЧСА – мини-антитело – хелатор – природный лютеций» (далее «РФП-Lu»). Препарат «РФП-Lu» по содержанию МА-ЧСА-ДОТА, содержанию лютеция в массовом соотношении, а также качественному и количественному содержанию вспомогательных веществ идентичен препарату «РФП- $^{177}\text{Lu}$ ».

Исследование острой токсичности и алергогенности РФП выполнено с использованием препарата «РФП-Lu», включающего в свой состав стабильный лютеций (нерадиоактивный) природного изотопного состава. Исследование выполнено при однократном

внутривенном и внутрибрюшинном введении препарата «РФП-Lu» мышам и крысам. Изучение алергогенности «РФП-Lu» выполнено на морских свинках.

Исследование канцерогенности РФП выполнено с использованием препарата «РФП-<sup>177</sup>Lu» с радионуклидом лютеций-177.

Выполнено исследование совместимости «РФП-Lu» с кровью.

В результате выполнения 4-го этапа работ по Соглашению № 14.607.21.0041 и Дополнительному соглашению №4 получены следующие результаты.

1. Показано, что однократное (или дробное) внутривенное и внутрибрюшинное введение «РФП-Lu» мышам (самцам и самкам) в дозах от 1,5 мг/кг до 30 мг/кг и крысам (самцам и самкам) в дозах от 0,75 мг/кг до 7,5 мг/кг удовлетворительно переносится животными. Гибель от токсичности отсутствует. Различий в переносимости самцами и самками мышей и крыс действия препарата «РФП-Lu» при его внутривенном или внутрибрюшинном применении не выявлено.

Максимальная доза «РФП-Lu», введенная мышам, составила 30 мг/кг и превышала расчетную терапевтическую дозу для мышей в 20 раз и расчетную эквитерапевтическую дозу (ЭТД) для человека – в 230 раз.

Максимальная доза «РФП-Lu», которая была введена крысам, составила 7,5 мг/кг. Эта доза превышала расчетную эквитерапевтическую дозу для крыс в 10 раз и расчетную ЭТД для человека – в 58 раз.

2. «РФП-Lu» в концентрациях 0,5 мг/мл и ниже по содержанию векторной конструкции совместим с кровью и не обладает гемолитической активностью. Противопоказаний для внутривенного введения «РФП-Lu» в концентрации 0,5 мг/мл или ниже не выявлено.

3. В исследованиях алергогенной активности в тестах «Реакция активной анафилаксия у морских свинок» и «Конъюнктивальная проба у морских свинок» установлено, что «РФП-Lu» в дозах, равных 0,8 мг/кг (соответствует ЭТД векторной конструкции для морских свинок, ЭТДмс) и 8,0 мг/кг (доза 10 ЭТДмс), при парентеральном применении не приводит к развитию у животных острой аллергической реакции немедленного типа – анафилактического шока, и не приводит к развитию местной аллергической реакции.

4. Исследованы канцерогенные свойства РФП *in vitro* с использованием теста Эймса. В качестве тест-систем для исследования канцерогенности РФП использованы штаммы *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA1535 и TA 1537. Исследован препарат «РФП-<sup>177</sup>Lu» с пятью последовательно увеличивающимися объемными активностями: 0,5, 2,5, 12,5, 62,5 и 312,5 кБк/мл. Показано, что РФП не обладает канцерогенными свойствами, что подтвержда-

ется отсутствием статистически достоверного зависимого от дозы увеличения количества ревертантов, тогда как в присутствии положительного контроля канцерогенный эффект отмечен для всех тестерных штаммов.

Все работы проведены в соответствии с действующими руководствами и регламентирующими стандартами по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

В рамках внебюджетного финансирования для обеспечения выполнения работ на этапе 4 был выполнен комплекс регламентных, профилактических, пуско-наладочных мероприятий; методических и метрологических работ на электромагнитном сепараторе С-2, лаборатории химического анализа, реакторе ИР-8 и защитных камерах, работ по стерилизации помещения и оборудования для проведения исследований канцерогенности РФП.

Область применения - ядерная медицина, радиоиммунотерапия, терапия микрометастазов, биохимия.

Подана заявка № 2016122117 РФ от 03.06.2016 г. на изобретение «Способ получения радионуклида лютеций-177».

Таким образом, все задачи этапа 4 работ выполнены в полном объеме и в соответствии с планом-графиком исполнения обязательств и Техническим заданием Соглашения № 14.607.21.0041 о предоставлении субсидии от 22 июля 2014 г. и Дополнительного соглашения №4.