

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» июля 2016 г. по «31» декабря 2016 г на этапе № 5 выполнялись следующие работы:

1. Проведена наработка экспериментальных образцов РФП и анализ их качества.
2. Проведено исследование общей токсичности РФП:
 - проведено исследование хронической токсичности РФП.
3. Проведено исследование специфической токсичности РФП:
 - проведено исследование иммунотоксичности РФП;
 - проведено исследование репродуктивной токсичности РФП.
4. Проведены испытания РФП с целью наблюдения терапевтического эффекта от применения РФП у лабораторных животных (nude mouse) с привитыми опухолями, гиперэкспрессирующими онкомаркер HER2/neu (исследования in vivo).
5. Проведена расчетная оценка прогнозируемых значений лучевых нагрузок при использовании РФП у человека по данным фармакокинетики испытываемого РФП на здоровых живых и животных с привитыми опухолями, гиперэкспрессирующими онкомаркер HER2/neu.
6. Проведена расчетная оценка прогнозируемых значений эффективной и поглощенной доз бета-излучения радиоизотопа ^{177}Lu в органах, тканях и опухолевом очаге при внутривенном введении РФП.
7. Разработаны рекомендации по возможности использования полученных результатов ПНИ в реальном секторе экономики.
8. Разработан проект ТЗ на проведение ОТП по теме: "Разработка промышленной технологии получения радиоиммунного препарата с бета-излучающим радиоизотопом Lu-177 для терапии злокачественных новообразований, гиперэкспрессирующих на поверхности клетки онкомаркер HER/2neu".
9. Проведено обобщение и оценка результатов ПНИ. Разработана отчетная документация.

В результате выполнения работ по Соглашению № 14.607.21.0041 получены следующие результаты:

1. Разработан радиоиммунный препарат с бета-излучающим радиоизотопом ^{177}Lu для противоопухолевой терапии злокачественных новообразований, гиперэкспрессирующих на поверхности клетки онкомаркер HER/2neu:

- в исследовательском ядерном реакторе ИР-8 наработаны экспериментальные образцы радиоизотопа ^{177}Lu по реакции радиационного захвата $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}\rightarrow^{177}\text{Lu}$;

- на автоматизированном модуле синтеза в соответствии с Лабораторным технологическим регламентом наработаны образцы РФП состава «Человеческий сывороточный альбумин - мини-антитело - хелатор - радиоизотоп Lu-177»;

- проведены эксперименты для подтверждения стабильности РФП в физиологических средах, которые показали, что исследуемый РФП стабилен в физиологическом растворе - радиохимическая чистота препарата находится в пределах 92-97%, РФП стабилен в растворе сыворотки крови человека - РХЧ препарата находится в пределах 91-97 %.

2. Исследована функциональная пригодность РФП:

- проведена оценка цитостатического эффекта РФП. Показано, что образцы РФП в области терапевтических доз оказывают интенсивное, близкое к 100%, токсическое воздействие;

- продемонстрирована доставка и удержание РФП в опухоли;

- на модели ксенографта ВТ-474 у мышей показано, что при внутривенном введении РФП мышам nude с ксенографтом HER2-положительного РМЖ человека препарат в течение 7 суток удерживается в опухолевой ткани. Концентрация радиоактивной метки в опухоли на протяжении времени наблюдения составляла $\approx 3\%$ ID/г.

3. Исследован терапевтический эффект от применения РФП:

- показано, что однократное внутривенное введение РФП в дозах 100 мкКи/мышь и 200 мкКи/мышь приводит к задержке роста ортотопического ксенографта HER2-положительного РМЖ человека (опухоль ВТ-174) у мышей nude. Эффект прямым образом зависит от введенной дозы РФП. По сравнению с контрольной группой животных в группе животных, которым внутривенно вводили РФП в дозе 200 мкКи/мышь показатель торможения роста опухоли составил 52%, при дозе 100 мкКи/мышь - 34%.

4. Исследована безопасность РФП:

- показано, что однократное (или дробное) внутривенное и внутрибрюшинное введение РФП мышам (самцам и самкам) удовлетворительно переносится животными; гибель от токсичности отсутствует;

- РФП совместим с кровью и не обладает гемолитической активностью.

- при многократном внутривенном введении РФП не приводит к гибели животных, не оказывает токсического действия на периферическую кровь, почки, сердце, состояние системы гемостаза и ЦНС у животных.
 - по данным иммуноферментного анализа, при однократном внутривенном введении РФП животным не наблюдается изменения содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови.
5. Исследована репродуктивная токсичность РФП:
- РФП при внутривенном введении не оказал отрицательного влияния на морфологию семенников, фертильность у самцов, а также антенатальное развитие потомства, полученного перекрестным спариванием опытных самцов с интактными самками;
 - после внутривенного введения РФП крысам-самкам отсутствовали патологические изменения в яичниках, изменения эстрального цикла, оплодотворяемости и развития потомства, полученного от опытных самок и интактных самцов. Показано, что РФП не оказывает отрицательного влияния на генеративную функцию крыс-самцов и крыс-самок при внутривенном введении в двукратной терапевтической дозе.
6. Проведена расчетная оценка прогнозируемых значений лучевых нагрузок при использовании РФП у человека по данным фармакокинетики испытываемого РФП на здоровых животных и животных с привитыми опухолями, гиперэкспрессирующими онкомаркер HER2/neu.
7. Проведена расчетная оценка прогнозируемых значений эффективной и поглощенной доз бета-излучения радиоизотопа ^{177}Lu в органах, тканях и опухолевом очаге при внутривенном введении РФП.
8. Разработаны рекомендации по возможности использования полученных результатов ПНИ в реальном секторе экономики.
9. Разработан проект ТЗ на проведение ОТР по теме: "Разработка промышленной технологии получения радиоиммунного препарата с бета-излучающим радиоизотопом Lu-177 для терапии злокачественных новообразований, гиперэкспрессирующих на поверхности клетки онкомаркер HER/2neu".
10. Проведено обобщение и оценка результатов ПНИ. Разработана отчетная документация.

В рамках внебюджетного финансирования для обеспечения выполнения работ на этапе 5 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.

Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки:

Патент № 2594020 от 19.07.2016 г. «Способ получения радионуклида лютеций-177», РФ.

Заявка № 2016122117 от 03.06.2016 г. «Способ получения радионуклида лютеций-177», РФ.

Таким образом, все задачи этапа 5 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 № 5.