

**Сведения о ходе выполнения проекта
по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии
от «27» июня 2014 г. № 14.604.21.0072
на этапе № 5**

Руководитель проекта, к. х.н., Е.А. Воронцов

По Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 14.604.21.0072 от «27» июня 2014 г. «Разработка технологии получения полимерных форм препаратов для лечения онкологических заболеваний», (уникальный идентификатор — RFMEFI60414X0072) в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» завершены работы по этапу № 5 в период с 01.07.2016 по 31.12.2016 и по проекту в целом.

1. Работы, выполненные в отчетный период:

1.1. Работы, выполненные за счет средств субсидии:

1) Проведено сравнительное исследование основных параметров фармакокинетики субстанций (этопозида и никлозамида) и полимерных форм этопозида и никлозамида.

2) Проведено исследование стабильности полимерных форм этопозида и никлозамида в условиях хранения.

3) Подготовлен план доклинических исследований лекарственного средства.

4) Выполнены обобщение и оценка полученных результатов.

5) Подготовлен заключительный отчет о ПНИ и документы в соответствии с техническим заданием.

1.2. Работы (мероприятия), выполненные за счет внебюджетных средств:

1) Разработаны рекомендации по реализации результатов ПНИ в реальных секторах экономики.

2) Разработан проект технического задания на проведение НИОКР.

2. Основные результаты, полученные в отчётный период:

- Фармакокинетическое исследование основных параметров (C_{max} ; T_{max} ; $AUC_{(0\rightarrow48)}$; k_{el} ; $T_{1/2}$; Cl ; V_d ; MRT ; $C_{max}/AUC_{(0\rightarrow48)}$) субстанций и полимерных форм этопозида и никлозамида были проведены на крысах популяции Wistar. Установлено, что внутрибрюшинное введение Этопозид-ПФ приводит к изменению фармакокинетического профиля препарата в плазме крови по сравнению с субстанцией этопозид: увеличивается период полувыведения ($T_{1/2} = 2,77 \pm 0,19$ ч) и среднее время удерживания лекарственного вещества в организме ($MRT = 4,0 \pm 0,28$ ч), снижается скорость элиминации ($k_{el} = 0,25 \pm 0,02$ ч⁻¹) и клиренс ($Cl = 3,74 \pm 0,26$ л/(ч×кг)), увеличивается площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» ($AUC_{(0\rightarrow48)}$) до значения, равного $2670,90 \pm 186,96$ нг×ч/мл; относительная биодоступность этопозида из полимерной формы Этопозид-ПФ по отношению к препарату сравнения субстанции Этопозид составила $161 \pm 11,27$ %. Внутривенное введение Этопозид-ПФ приводит к изменению фармакокинетического профиля препарата в плазме крови по сравнению с субстанцией этопозид: примерно в 2 раза увеличивается период полувыведения ($T_{1/2} = 1,39 \pm 0,1$ ч) и среднее время удерживания лекарственного вещества в организме ($MRT = 2,0 \pm 0,14$ ч), снижается скорость элиминации ($k_{el} = 0,5 \pm 0,04$ ч⁻¹). Представленные данные со значениями фармакокинетических параметров свидетельствуют о более длительном (продолжительном) нахождении в кровяном русле полимерной формы Этопозид-ПФ по сравнению с субстанцией при внутрибрюшинном и внутривенном способе введения, что позволяет предположить пролонгацию терапевтического противоопухолевого действия разработанного препарата при данных способах введения. Исследование фармакокинетики Никлозамид-ПФ показало, что внутрибрюшинное введение приводит к изменению фармакокинетического профиля препарата в плазме крови по сравнению с субстанцией никлозамид: увеличивается период полувыведения ($T_{1/2} = 11,95 \pm 0,84$ ч) и среднее время удерживания лекарственного вещества в организме ($MRT = 17,09 \pm 1,2$ ч), снижается скорость элиминации ($k_{el} = 0,058 \pm 0,004$ ч⁻¹). Представленные данные

свидетельствуют о более длительном (продолжительном) нахождении в кровяном русле полимерной формы Никлозамид-ПФ по сравнению с субстанцией при внутрибрюшинном способе введения. Полученные данные позволяют предположить пролонгацию терапевтического противоопухолевого действия разработанного препарата при в/б введении.

- Анализ содержания этопозид в опухолевой ткани после однократного внутрибрюшинного введения Этопозид-ПФ и препарата сравнения субстанции этопозид на мышцах с привитой аденокарциномой молочной железы мыши Ca755 показал, что концентрация этопозид через 1 и 24 часа после введения Этопозид-ПФ была выше в 4 и 2 раза соответственно, по сравнению с введением субстанции этопозид. Определение содержания никлозамида в опухолевой ткани после однократного внутрибрюшинного введения Никлозамид-ПФ и препарата сравнения субстанции никлозамид показало, что концентрация никлозамида через 1 час после введения Никлозамид-ПФ была выше в 3 раза по сравнению с введением субстанции никлозамид. Полученные результаты позволяют предположить, что применение полимерных форм может привести к увеличению эффективности лечения опухолевых заболеваний.

- При исследовании стабильности полимерных форм этопозид и никлозамида в условиях хранения было показано, что опытные образцы полимерной формы этопозид и никлозамида выдержали испытание на стабильность после долгосрочного хранения при температуре 5 ± 3 °C по утверждённым показателям качества.

- Проведены дополнительные патентные исследования для определения патентоспособности разработки и целесообразности правовой охраны. Показано, что объект разработки является патентоспособным и рекомендуется к правовой охране.

- За счёт внебюджетных средств индустриальным партнером проведена разработка рекомендаций по реализации результатов ПНИ в реальных секторах экономики и проект технического задания на проведение НИОКР.

- По результатам проекта опубликованы четыре публикации в научных журналах, индексируемых в базе данных Scopus/WEB of Science. Статья «Характеристика противоопухолевой активности полимерной формы этопозида в составе биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот» опубликована в журнале «Химико-фармацевтический журнал», 2016, N 8.-С.45-49. Статья «Антипролиферативная активность никлозамида в отношении клеток меланомы и колоректального рака» опубликована в журнале «Химико-фармацевтический журнал», 2016.-N 7.-С.40-43. Статья «Получение полимерных частиц, содержащих полусинтетическое производное подофиллотоксина, с помощью микрофлюидной технологии» опубликована в журнале "Биофармацевтический журнал" 2017, Vol. 9, №3, стр. 9-16. Статья «Молекулярные механизмы противоопухолевой активности полимерной формы никлозамида в отношении клеток колоректального рака» опубликована в журнале «Биомедицинская химия», 2017 том 63, вып. 2, с. 132-138.

- Демонстрация и популяризация промежуточных результатов проекта осуществлена путем участия в четырех конференциях.

- На этапе №5 получены охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД). По результатам выполнения работы подана заявка на патент, в которой описывается способ получения фармацевтических композиций на основе полимерных наночастиц методом микрофлюидной технологии.

На этапе №5 роль индустриального партнёра заключалась в софинансировании проекта в необходимом объёме – проведение работ № 5.6 и 5.7 плана-графика исполнения обязательств: «Разработка рекомендаций по реализации результатов ПНИ в реальных секторах экономики» (№ 5.6) и «Разработка проекта технического задания на проведение НИОКР» (№ 5.7).

Все задачи этапа работ №5 и проекта в целом выполнены в полном объеме и в соответствии с Планом-графиком исполнения обязательств и Техническим заданием Соглашения № 14.604.21.0072 о предоставлении субсидии от 27 июня

2014 г. и Дополнительными соглашениями №1 от 05 мая 2015 г. и №2 от 19 мая 2016 г.

Комиссия Минобрнауки России признала обязательства по Соглашению на отчетном этапе исполненными надлежащим образом.