



ПЕПТИДНЫЙ ИНГИБИТОР ЦИКЛИНА D (RR-P16)

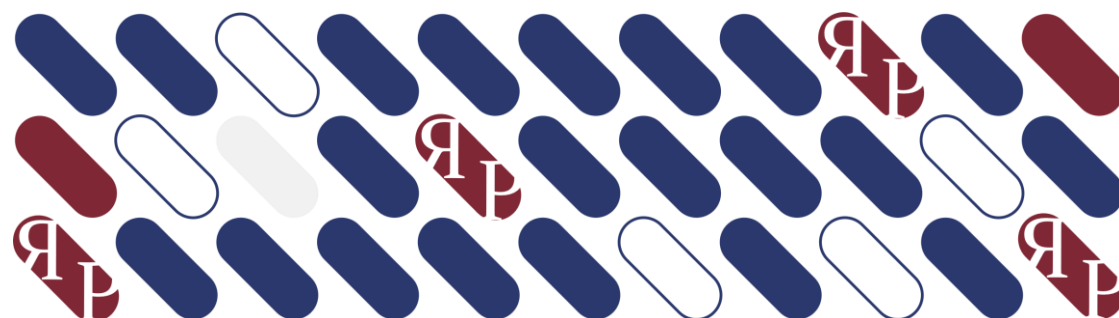
Кулинич Татьяна Михайловна

Заведующий лабораторией иммунологии и цитологии

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

ЯР
ЯРМАРКА РАЗРАБОТОК

**Ярмарка продуктовых разработок
в сфере медицины и здравоохранения**

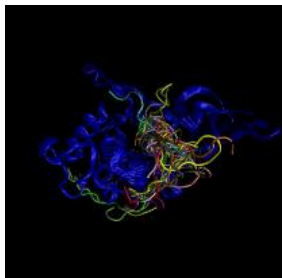


АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗРАБОТКИ

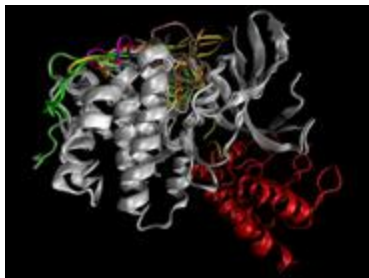
- **Мишень - циклин-D зависимые киназы CDK4, CDK6.**
Циклин-зависимые киназы (ЦЗК, CDK) являются ключевым звеном контроля цикла пролиферации, вступая во взаимодействия с различными циклинами, ЦЗК активируются и за счет фосфорилирования, регулируют прохождение клеточного цикла.
- **P16INK4a – белок, ингибитор CDK4,6 и комплекса CDK4(6)+CyclinD.**
P16 мутации обнаруживаются в 80% при раке поджелудочной железы, меланоме, раке мочевого пузыря, глиоме. P16 гиперметилирован в 50% при колоректальном раке, раке молочной железы. Гиперэкспрессия циклина D отмечается при раке молочной железы, колоректальном раке, раке мочевого пузыря, саркоме, меланоме и др.
- **Разработанный препарат – RR-P16 (MM-D37K)** представляет собой химерный пептид, состоящий из цитотоксического фрагмента p16 и транспортного фрагмента Antr, обладает ингибирующей активностью в отношении циклиновых киназ (ЦЗК). Проявляет выраженную цитостатическую и цитотоксическую активность в отношении опухолей различных локализаций.
- **Рак мочевого пузыря (РМП)** составляет около 5% в структуре солидных новообразований. Главной проблемой являются частые рецидивы, особенно в течение первого года после операции, и непрерывное прогрессирование процесса. На сегодняшний день внутрипузырная химиотерапия и внутрипузырная иммунотерапия являются основными методами профилактики рецидивов при поверхностном РМП. Однако, поиск и разработка новых лекарственных препаратов, способных снизить риск прогрессирования и рецидивирования при РМП остается актуальной клинической задачей.



ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕПТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ



Исследуемые точки докинга для полученных последовательностей

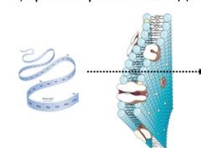


Сравнение минимизированных последовательностей с исходной молекулой p16INK4a

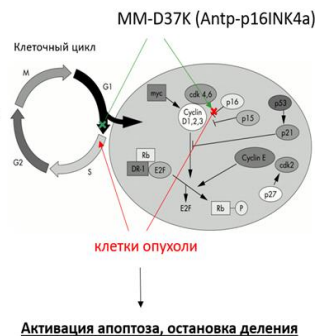
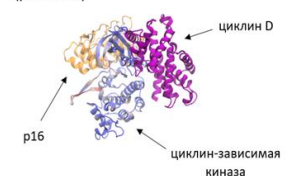
ПРИНЦИП СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТА – ТРАНСПОРТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ+ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

В целях эффективной внутриклеточной доставки пептидных последовательностей нами используется технология интернализуемых пептидов (cell penetrating peptides, CPP), CPP способны транспортировать достаточно крупные молекулы, в том числе и пептиды

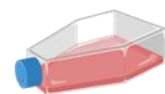
1) Транспортная последовательность (CPP Antp)



2) Цитотоксическая последовательность (p16INK4a)



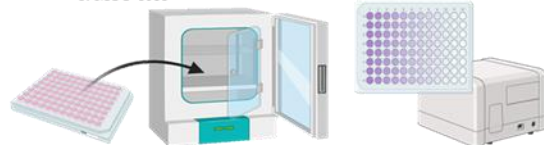
ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ IN VITRO



Клетки культур инкубировались с исследуемыми пептидными последовательностями в течении 24 часов.

Анализ цитотоксических эффектов проводился с помощью:

1. MTT-тест



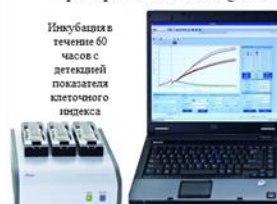
Анализ оптической плотности образцов на планшетном ридере SpectraMax (Molecular Devices, USA)

2. Проточная цитофлуориметрия, оценка уровня апоптоза и некроза (Annexin-V/PI)



После 24-часовой инкубации отбирали окрашивание клеток. Анализ уровня апоптоза и некроза (клеточный цитометр сортер Sony SH8000)

3. Оценка пролиферации в режиме «реального времени» с помощью прибора RTCA iCELLigence

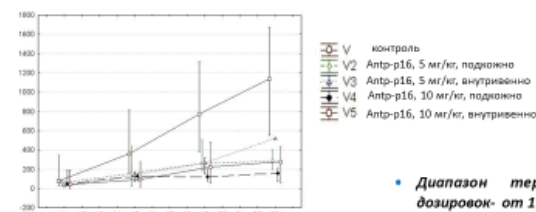


Инкубация в течение 60 часов с детекцией показателя клеточного impedance

В условиях in vitro были оценены цитотоксический, проапоптотический и цитостатические эффекты

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ IN VIVO

Влияние пептида Antp-p16 на рост опухолей

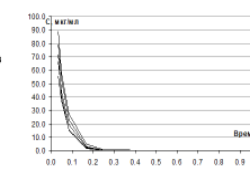


- Модель мышинные ксенографты (HCT116, A549);
- Индуцированные опухоли (рак желудка, рак мочевого пузыря)
- Исследованы пути введения - внутривенный; подкожный; локальный/внутриполостной (внутрипузырный, внутрибрюшинный)

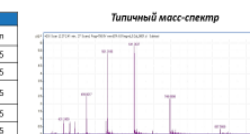
Фармакокинетика

Фармакокинетика:

- Преимущественное распределение в васкуляризованных органах;
- Быстрое выведение из кровотока;
- Режим введения — внутривенный/внутрипузырный
- Метод детекции- LC-MS (ESI-TOF)



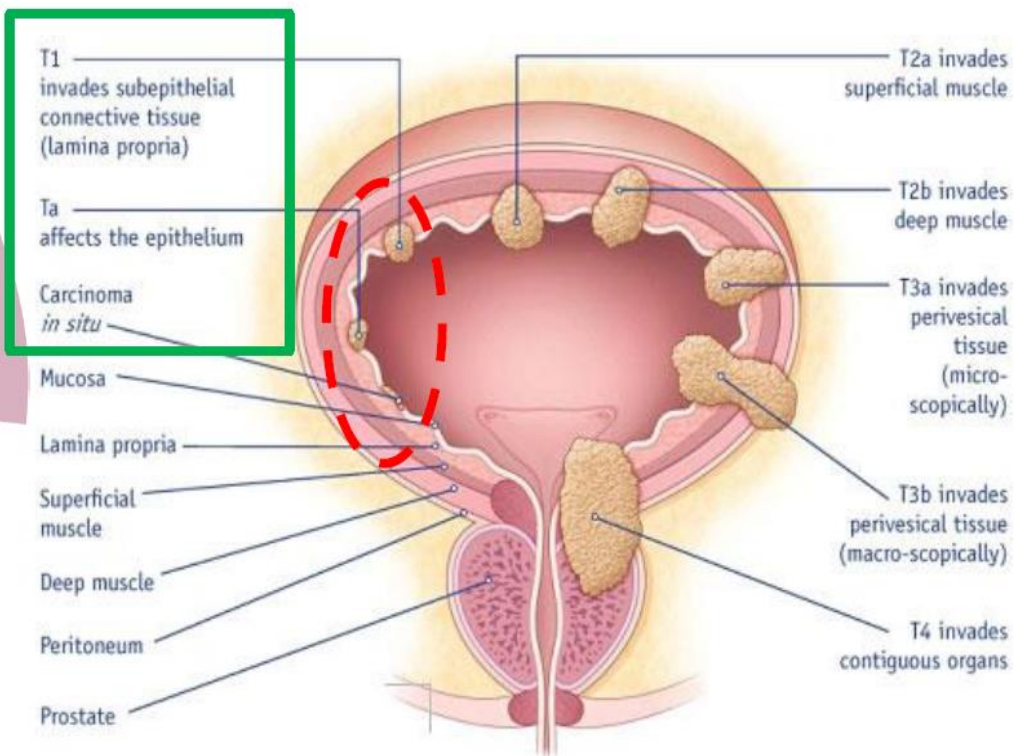
Параметры	10 мг/кг (рыбы)	Стандартное отклонение	n
C _{max} (мг/мл)	72.36	12.62	5
t _{1/2} (мин.)	4.79	0.29	5
AUC ₀₋₂₄ (μг*мин/мл)	4.31	0.88	5
Cl (мл/кг/ч)	2.51	0.68	5
V _{ss} (мл/кг)	158.09	43.76	5



Острая и хроническая токсичность; Специфическая токсичность (иммунотоксичность, аллергенность, пирогенность)

Проведена фармацевтическая разработка состава лекарственного средства и отработаны этапы производственного процесса

ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА ПАЦИЕНТОВ



www.actionbladdercancer.org



ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА В ЛЕЧЕНИИ РМП: ЧАСТЫЕ РЕЦИДИВЫ

Независимо от стадии, при наличии низкодифференцированной опухоли (G3) рецидивы встречаются в 70% случаев, а риск прогрессирования в течение 3 лет составляет 45%



ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА:

Пациенты с впервые выявленным РМП составляет около 16 тыс. человек в год в РФ. Коды МКБ-11: 2C94.0-2C94.2



ОТСУТСТВИЕ ПРЯМЫХ АНАЛОГОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Ряд препаратов - ингибиторов циклиновых киназ (Плабоциклиб, Рибоциклиб, Абемациклиб), внедрено в клиническую практику и показана их высокая эффективность. Однако, данные препараты являются низкомолекулярными соединениями, что обуславливает ряд проблем, связанных, с неспецифичностью воздействия и относительно невысокой биодоступностью, что требует высоких доз и проявляется в виде нежелательных эффектов.



ОТСУТСТВИЕ АНАЛОГОВ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ

Внутрипузырная химиотерапия и иммунотерапия являются основными методами профилактики рецидивов при поверхностном РМП. К наиболее изученным препаратам для внутрипузырной химиотерапии относятся: Эпирубицин, Доксорубицин, Митомицин С. Однако, применяемые для внутрипузырной ХТ препараты не вполне соответствуют предъявляемым требованиям и имеют ряд недостатков.



ОБЛАСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Внедрение в клиническую практику нового противоопухолевого препарата Antp-p16 (MM-D37K) в специализированные медицинские учреждения онкологического и урологического профиля, позволит снизить частоту рецидивирования рака мочевого пузыря, что будет способствовать снижению смертности и инвалидизации, улучшению качества жизни пациентов данной группы. Позволит снизить расходы на оказание медицинской помощи.

СВЕДЕНИЯ О РАЗРАБОТКЕ

1

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАЗРАБОТКИ

Новый лекарственный препарат - пептидный ингибитор CDK 4/6 (RR-P16, MM-D37K) для лечения рака мочевого пузыря

2

СТЕПЕНЬ ЗАВЕРШЕНИЯ РАЗРАБОТКИ

Полностью завершен комплекс доклинических исследований, проведена оценка эффективности и безопасности при разных способах введения;

Проведены клинические исследования I фазы по оценке безопасности при внутривенном введении.

Проведена фармацевтическая разработка, включая отработку технологии производства препарата, разработку опытно-промышленного регламента и масштабирование производства.

3

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора 100 мг (растворяется в 5 мл воды для инъекций). Пептидная последовательность RR-P16 (37 аминокислотных остатков), функциональная группа - аналог фрагмента белка p16INK4a, транспортная последовательность (CPP) – фрагмент белка Antennapedia (pAntp).

4

ОХРАНА РИД, ПОЛУЧЕНЫ ПАТЕНТЫ РФ И МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПАТЕНТЫ:

RU 2456297 C1, RU 2435783 C1,
RU 2369402 C1,
EP 2712621 DE 602011050958;
JP5852731 US 8 969 515 B2

Патентообладатель: ФГБУ РНЦРР Минздрава России

5

ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕНИЯ ЦЕЛЕВОЙ ГРУППЫ:

С учетом широкого спектра проведенных доклинических исследований, доказана эффективность ЛС в отношении ряда онкологических заболеваний, в том числе рака легкого, рака яичника и колоректального рака. Для данных нозологий одним из наиболее серьезных осложнений является канцероматоз плевры и брюшины, внутриполостная химиотерапия с использованием пептидного ингибитора CDK 4/6 (RR-P16, MM-D37K), может быть использована для снижения риска развития канцероматоза.

1

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ЗАРУБЕЖНЫЕ / ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ АНАЛОГИ

Аналоги отечественного производства отсутствуют.

Зарубежные аналоги (плабоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), являются низкомолекулярными соединениями, что во многом объясняет их недостаточную специфичность в отношении опухолевых клеток. Данные ЛС малоэффективны в качестве монотерапии и имеют ограниченную клиническую значимость. Поэтому в настоящее время активно разрабатываются схемы применения синтетических ингибиторов циклин-зависимых киназ в комбинации с цитотоксическими препаратами. Возможная проблема при подобных схемах лечения – это развивающаяся лекарственная химиорезистентность, для предотвращения которой потребуются оптимизация схем лечения

2

НОВИЗНА РАЗРАБОТКИ / ОТЛИЧИЕ (ЭКОНОМИЧЕСКОЕ/РЫНОЧНОЕ) ОТ АНАЛОГОВ

Использование технологии интернализуемых пептидов СРР, в качестве векторов доставки ЛС, активно изучается в настоящее время, проводится ряд доклинических и клинических исследований по возможности использования ЛС на основе СРР для терапии и диагностики широкого спектра заболеваний, в том числе и онкологии. Доказана перспективность использования СРР и низкая токсичность таких векторов. Однако, до настоящего времени, не существует зарегистрированных лекарственных препаратов, включающих интернализирующую последовательность.

Разрабатываемое ЛС – пептидный ингибитор CDK4/6, включающий СРР, способен эффективно и специфически воздействовать на молекулярную мишень, обладает высокой биодоступностью и низкой токсичностью.

Предполагается полностью российское производство.

Снижение рыночной стоимости по сравнению с аналогами.

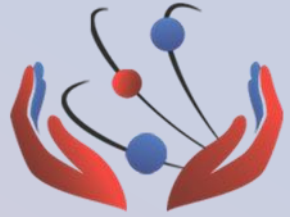
3

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕДЛАГАЕМОЙ РАЗРАБОТКИ

Предполагаемое снижение смертности составит 15%. Непрерывное прогрессирование опухолевого процесса приводит к высокому уровню летальных исходов. Летальность от РМП по данным мировой статистики и статистики РФ составляет порядка 30% (5040 случаев ежегодно в РФ). Внедрение в клиническую практику разрабатываемого лекарственного препарата, таргетного ингибитора одной из основных мишеней канцерогенеза, сочетающего два основных качества: высокую противоопухолевую активность по отношению к уротелиальному РМП и низкую системную и местную токсичность, позволит снизить процент летальных случаев, увеличить сроки безрецидивной и общей выживаемости пациентов целевой группы. Использование пептидного ингибитора CDK 4/6 (RR-P16, MM-D37K) при внутривезикулярной химиотерапии, позволит снизить риск рецидивирования с 11200 до 9520 (на 15% ,1680 случаев в год), при этом прогнозируемое снижение смертности составит 15 % (около 950 случаев в год)).



Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Российский научный центр рентгенорадиологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России



Кулинич Татьяна Михайловна, к.м.н.

Телефон +7(926)137-20-35

E-mail: sobral@mail.ru

ЯР
ЯРМАРКА РАЗРАБОТОК

Спасибо за внимание!

