

First-in-class

Инновационный ингибитор обратных АВС-транспортеров для химиотерапии рака (KFU-02)

Общая информация

- **Терапевтическая область:** антинеопластические препараты.
- **Тип препарата:** синтетическое соединение олигоэфирполиольной природы.
- **Лекарственная форма:** для внутривенного или перорального применения в комбинации с противоопухолевыми препаратами.
- **Стадия разработки:** доклинические исследования успешно завершены, инициированы клинические исследования.

Проблема

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) клеток опухолей является одной из наиболее сложных проблем в химиотерапии рака. Основным механизмом МЛУ является выброс молекул лекарств из клеток обратными АВС-транспортерами, что существенно снижает эффективность фармакотерапии. Большинство доступных противораковых средств являются субстратами для АВС-транспортеров.

Решение

KFU-02 – первый в классе ингибитор АВС-транспортеров, значительно улучшающий активность противоопухолевых препаратов. Данное средство представляет собой хиральный супрамолекулярный наноконъюгат олигоэфирполиольной природы. KFU-02 значительно усиливает эффективность противораковых препаратов, так как большинство из них являются субстратами АВС-транспортеров.

Фармакологический профиль

Комбинация KFU-02 с доксорубицином

На модели ксенографта рака молочной железы на мышах, противоопухолевый эффект комбинации докс/KFU-02 существенно выше, чем у доксорубидина в эквивалентной дозе (рис. 1).

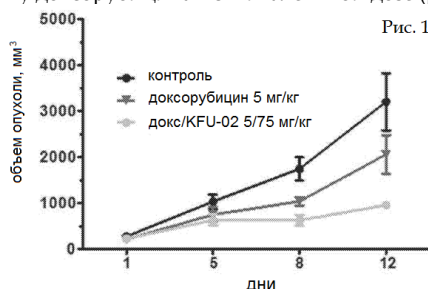


Рис. 1

На модели первичной микрофибросаркомы человека в передней камере глаза кролика, комбинация докс/KFU-02 полностью удаляет опухоль (рис. 2). Принципиально важно, что в отличие от доксорубидина, комбинация полностью уничтожает раковые клетки, что препятствует дальнейшему метастазированию (рис. 3).

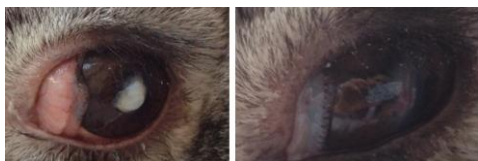


Рис. 2. Глаз кролика спустя 2 дня после ксенотрансплантации микрофибросаркомы (слева) и спустя 30 дней после начала лечения комбинацией докс/KFU-02 (справа). Следы опухоли отсутствуют.

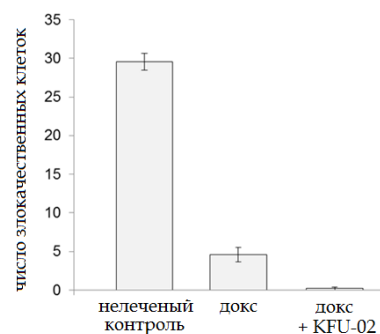


Рис. 3. Комбинация докс/KFU-02 полностью уничтожает злокачественные клетки в образце ткани, взятой из передней камеры глаза кролика.

Токсичность и фармакокинетика KFU-02

• Низкая острая токсичность: мыши внутривенно LD₅₀ = 1222 мг/кг; мыши перорально LD₅₀ > 5000 мг/кг; крысы внутривенно LD₅₀ = 1439 мг/кг; крысы перорально LD₅₀ > 5000 мг/кг.

• Низкая хроническая токсичность: KFU-02 хорошо переносится при хроническом введении в максимальной переносимой и терапевтической дозах (отсутствие падежа животных и токсических эффектов).

• Специфическая токсичность: не обладает алергизирующим действием; незначительная иммунотоксичность (слабое подавление иммунитета); отсутствие мутагенности и канцерогенности; имеется слабая репродуктивная токсичность.

• KFU-02 не увеличивает токсичность доксорубидина.

• Фармакокинетика линейная. В дозе 21 мг/кг: C_{макс} = 11.6 мкг/мл, T_{1/2} = 0.5 часа. KFU-02 выводится с мочой в неизменном виде. KFU-02 равномерно распределяется по органам и тканям животных, включая ЦНС.

Все исследования были проведены в Научно-образовательном центре фармацевтики Казанского федерального университета в соответствии с международными стандартами надлежащей лабораторной практики GLP.

По совокупности данных доклинических исследований, комбинация докс/KFU-02 перспективна для клинического исследования в качестве противоопухолевого препарата для лечения рака молочной железы, обладающего фенотипом МЛУ, микрофибросаркомы, рака легких, желудка, яичников, лимфогранулематоза и прочих лимфом, множественной миеломы, саркомы и прочих видов рака.

Технология производства

Разработан эффективный способ получения KFU-02 фармакопейного качества. Фармвещество синтезируется в одну стадию из коммерчески доступных исходных веществ.

Интеллектуальная собственность

- Патент РФ №2641304 (2018) «Ингибитор АТФ-зависимых обратных транспортеров клеток и способ его получения».
- Патент РФ №2680835 С1 (2019) «Противоопухолевая композиция доксорубидина с ингибитором АТФ-зависимых обратных транспортеров клеток».
- WO 2018/084749 A1; priority date 02.11.2016; PCT/RU2017/000809, application date 31.10.2017.

Разработка защищена патентами в ЕАЭС, Китае, Индии, Японии, ЕС и США. Исключительная лицензия принадлежит АО «Татхимфармпрепараты» (Казань, Россия).

Рынок

Глобальный рынок противоопухолевых лекарств: годовые продажи >\$130 млрд. (2017), темп роста 7%/год. Российский рынок противораковых препаратов: годовые продажи >\$1 млрд. в 2017 году, темп роста >10%/год. На рынке отсутствуют одобренные к применению ингибиторы АВС-транспортеров.

Экспертная оценка

Проект KFU-02 получил Золотую медаль 47-й Международной выставки изобретений (Женева, 10-14 апреля 2019 г.), а также стал абсолютным победителем ведущего российского конкурса Стартап-ралли (Геленджик, 2018) по числу выигранных номинаций.

План развития

2019-2023 – I-III фазы клинических исследований.
2023-2024 – начало производства и продаж в России.

Продажи

Продажа зарубежной лицензии. Общая стоимость сделки может достигать \$200 млн. в зависимости от стадии проекта.

Производство и продажи в России: через 3-4 года после начала продаж планируется занять до 2% локального рынка противораковых препаратов (комбинация KFU-02/доксорубидин).

Контактная информация

К. В. Балакин, Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет.
Тел. (моб.): +7 (966) 119-4454, e-mail: kvbalakin@gmail.com