

First-in-
class

Средство для лечения осложнений, связанных с диабетом кандидат в лекарственные средства KFU-08

Общая информация

- **Терапевтическая область:** осложнения, связанные с сахарным диабетом, включая кардио-, нейро-, нефро-, и ретинопатии (ATC группа A10)
- **Тип:** синтетическое низкомолекулярное соединение.
- **Лекарственная форма:** для перорального применения.
- **Стадия разработки:** завершена исследовательская фаза, начаты доклинические исследования.

Проблема

Количество больных диабетом выросло со 108 млн. в 1980 году до 422 млн. в 2014. Глобальная распространенность диабета среди взрослых старше 18 лет увеличилась с 4.7% в 1980 году до 8.5% в 2014. Диабет является основной причиной слепоты, отказа почек, сердечных приступов, инсультов и ампутаций нижних конечностей. По оценкам, в 2016 году около 1,6 млн. смертей было напрямую вызвано диабетом. Источник: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Решение

KFU-08 – это первое в своей группе средство для лечения осложнений, связанных с диабетом. Механизм его действия связан с ингибированием реакции Майяра, которая приводит к конечным продуктам гликирования, а также на ингибировании P2-рецепторов. KFU-08 показывает высокую кардио-, нейро-, нефро- и ретинопротекторную активность при высочайшей безопасности.

Фармакологический профиль

In vitro активность

- Высокая антигликирующая активность. На модели гликирования альбумина сыворотки быка, KFU-08 в 7 раз более активен, чем аминокетонидин, который является одним из самых активных антигликирующих агентов, известных на данный момент (IC₅₀ 113 и 765 мкМ соответственно).

- Высокий антагонизм к P2-рецепторам. В экспериментах на изолятах гладкой мускулатуры мочевого пузыря и семенных каналов крысы, KFU-08 продемонстрировал эффекты, связанные с антагонизмом к P2X-рецепторам. Показанный эффект сопоставим с действием препарата сравнения, антагониста P2-рецепторов, PPADS. В то же время показано отсутствие влияния на P2Y-рецепторы.

In vivo эффективность

Фармакологические свойства KFU-08 были изучены на модели стрептозотозин-индуцированного экспериментального диабета (СИЭД) на крысах. KFU-08 вводился экспериментальной группе животных внутривенно в дозе 50 мг/кг один раз в день в течение 3 месяцев. Интактная и нелеченая-СИЭД группы животных были использованы в качестве контроля. Ниже приведены ключевые результаты на конец периода лечения (3 месяца).

- KFU-08 нормализует следующие параметры: уровень белка в моче, клиренс креатинина, уровень гликированного КМЛП в крови, уровень малового диальдегида в мозге, ммоль/г, Растворимость сухожилия хвоста

Группы	Уровень белка в моче, мг/день	Клиренс креатинина, мл/мин/кг	Уровень гликированного КМЛП в крови	Уровень малового диальдегида в мозге, ммоль/г	Растворимость сухожилия хвоста
Интактная	3.2±0.4	5.4±0.5	48±7	405±61	69±5
СИЭД	11.6±2.1	15±4	76±7	476±19	43±5
СИЭД+KFU-08	5.6±1.0	7±1	29±9	371±50	63±4

- KFU-08 нормализует следующие параметры: чувствительность кожи крыс на двух моделях невропатической боли (горячая пластинка и нити вон Фрея), эндотелиальную функцию, внутриглазное давление:

Группы	Невропатическая боль, горячая пластинка, с.	Невропатическая боль, давление нити вон Фрея, г.	Коэффициент эндотелиальной дисфункции	Внутриглазное давление
Интактная	7.9±0.1	32±11	0.95±0.1	12±1
СИЭД	10.7±0.9	58±10	3.5±0.8	16±1
СИЭД+KFU-08	7.5±0.7	36±10	1.2±0.3	10±1

- KFU-08 значительно улучшает гемодинамические параметры.
- KFU-08 значительно улучшает морфологию сердечной и мышечной тканей (уменьшат долю соединительной ткани, AGE-, RAGE-, фибронектин-, и CD-34-положительные участки).
- KFU-08 обладает выраженным антитромботическим эффектом в *in vivo* модели артериального тромбоза, вызванного FeCl₃, который в 2 раза выше эффекта клопидогрела.

Безопасность

- Низкая острая токсичность: LD₅₀>2000 мг/кг (мыши, внутривенно).
- Отсутствие влияния на поведение и психоэмоциональное состояние крыс в дозах до 100 мг/кг.

Интеллектуальная собственность

Штырлин Ю.Г. и соавт. Применение производных ацеталей пиридоксина в качестве антагонистов пуринорецепторов. Патент РФ 2554883, 2015.

Штырлин Ю.Г. и соавт. Антагонисты пуринорецепторов на основе новых производных пиридоксина. Патент РФ 2554885, 2015.

Штырлин Ю.Г. и соавт. Применение азопроизводных фенилсульфокислот в качестве ингибиторов образования конечных продуктов гликирования. Патент РФ 2628605, 2017.

Спасов А.А. и соавт. Ингибиторы образования конечных продуктов гликирования на основе азопроизводных фенилсульфокислот. Патент РФ 2634594, 2017.

Рынок

Глобальный рынок противодиабетических препаратов: годовые продажи >\$56 млрд. в 2017, ожидаемый совокупный среднегодовой темп роста 6.25% в период 2018-2023. Российский рынок противодиабетических препаратов: годовые продажи около \$500 млн. в 2017 году.

План развития

2019-2020 – доклинические исследования.

2021-2025 – I-III фазы клинических исследований.

2026-2027 – 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 и в странах Евразийского экономического сообщества: через 3-4 года после начала продаж планируется занять до 2% локального рынка противодиабетических препаратов.

Контактная информация

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