

First-in-class

## Противогрибковый лекарственный кандидат KFU-04

### Общая информация

- **Терапевтическая область:** фунгицидные препараты для наружного применения (АТС группа D01A).
- **Иновационный статус:** синтетический препарат, малая молекула, первый в своей группе.
- **Лекарственная форма:** для наружного применения.
- **Степень разработки:** доклиническое исследование успешно завершено.

### Проблема

Грибковые заболевания убивают более 1.5 млн. и поражают более 1 миллиарда людей по всему миру каждый год. Смертность, вызванная грибковыми заболеваниями и туберкулезом, сравнима. По оценкам, около 1 миллиарда людей страдают от грибковых инфекций ногтей, кожи и волос, десятки миллионов – от кандидоза слизистых оболочек, и более 150 млн. – от тяжелых грибковых заболеваний. Существует острая необходимость в скорейшей разработке новых эффективных противогрибковых средств. Источник: doi: 10.3390/jof3040057.

### Решение

KFU-04 – это первый в своей структурной группе препарат для наружного применения с широким спектром противогрибковой активности в отношении наиболее распространенных и опасных грибковых и бактериальных патогенов, включая штаммы, способные к образованию биопленок и обладающие лекарственной устойчивостью. KFU-04 также подавляет способность патогенов к выработке лекарственной устойчивости.

### Фармакологический профиль

- Очень высокая противогрибковая активность, превосходящая лучшие мировые аналоги, даже после длительного (8 дней) воздействия (условия, в которых вырабатывается лекарственная устойчивость). См. примеры в таблице 1.

Таблица 1. Фунгицидная активность (МИК, мкг/мл).

Штамм	KFU-04	Тербинафин	Вориконазол	Нистатин
<i>T. rubrum</i> №1336	3.12	3.12	>400	25
<i>A. fumigatus</i> 1320-13	0.75	6.25	200	200
<i>A. flavus</i> 4092-15	6.25	12.5	100	50
<i>A. niger</i> 1359	12.5	6.25	>400	200
<i>R. nigricans</i> 600	0.75	6.25	200	400
<i>F. oxysporum</i> 4004-15	1.5	100	>400	200
<i>P. funiculosum</i> 4175-15	1.52	5	>400	200
<i>C. albicans</i> №1020	0.75	6.25	50	6.25
<i>R. rubra</i> 3964-15	12.5	25	50	25

- KFU-04 активен в отношении всех изученных штаммов *Candida albicans* (МИК ~6 мкг/мл), способных образовывать биопленки; по активности превосходит тербинафин и флуконазол и другие известные препараты.

- Очень высокая активность в отношении панели широко распространённых бактериальных патогенов с лекарственной устойчивостью (48 полирезистентных грамположительных и грамотрицательных клинических изолятов). Все 48 штаммов бактерий были восприимчивы к KFU-04 (МИК 0.25-64 мкг/мл), тогда как моксифлоксацин и ванкомицин были неактивны (МИК >64 мкг/мл) в отношении 5 и 9 штаммов соответственно (примеры в таблице 2).

Таблица 2. Антибактериальная активность (значения МИК, мкг/мл) в отношении бактериальных штаммов с лекарственной устойчивостью (примеры).

Штамм	KFU-04	Моксифлоксацин	Ванкомицин
<i>S. haemolyticus</i> 837	32	>64	>64
<i>S. aureus</i> 20	2	<0.5	>64
<i>Moraxella</i> sp. 829	32	>64	>64
<i>Acinetobacter</i> spp. 4	8	4	>64

- Основной механизм действия – дезорганизация цитоплазматической мембраны микроорганизмов, но наиболее вероятно, имеются внутриклеточные биомишени.

- Низкая острая токсичность на грызунах (перорально LD<sub>50</sub> >2000 мг/кг, наочно LD<sub>50</sub> >2000 мг/кг), низкая подострая токсичность, отсутствие мутагенности.

- Благоприятный профиль физических и физико-химических свойств. Высокая стабильность при длительном хранении (3 года при температуре <25°C).

Все исследования были проведены в НОЦ фармацевтики Казанского федерального университета в соответствии с международными стандартами GLP.

### Технология производства

Разработан эффективный метод синтеза KFU-04 (4 стадии, общий выход >30%) фармакопейного качества (>99%) из коммерчески доступных реагентов без хроматографической очистки.

### Интеллектуальная собственность

- Штырлин Ю.Г. и соавт. Патент РФ №266544 (Сентябрь 2018), дата приоритета 23.05.2018.

- International PCT application PCT/RU2019/000329, 13.05.2019.

Исключительная лицензия принадлежит АО «Татхимфармпрепараты» (Казань, Россия).

### Рынок

Глобальный рынок противогрибковых препаратов составляет \$10.7 млрд. в 2015 г и демонстрирует рост в связи с увеличением распространенности грибковых инфекций. Источник: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antifungal-drugs-market>. Российский рынок противогрибковых ЛС >13 млрд руб.

### План развития

2021-2024 – I-III фазы клинических исследований.

2025-2026 – начало производства и продаж в России.

### Продажи

Продажа международной лицензии иностранному партнеру. Общая стоимость сделки может достигать \$100 млн. в зависимости от стадии проекта.

Производство и продажи в РФ: через 3-4 года после начала продаж планируется занять до 5% локального рынка противогрибковых ЛС.

### Контактная информация

К.В. Балакин, Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский федеральный университет. Тел. (моб.): +7 (966) 119-4454, e-mail: [kvbalakin@kpfu.ru](mailto:kvbalakin@kpfu.ru)