
Разработка инновационной технологии адресной доставки соединений противоишемического действия путем их наноинкапсулирования

**Инициатор проекта
ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России
Руководитель: д.м.н., член-корр РАН Галагудза М.М.**

**Соисполнитель
ЗАО «Санкт-Петербургский Институт фармации»**

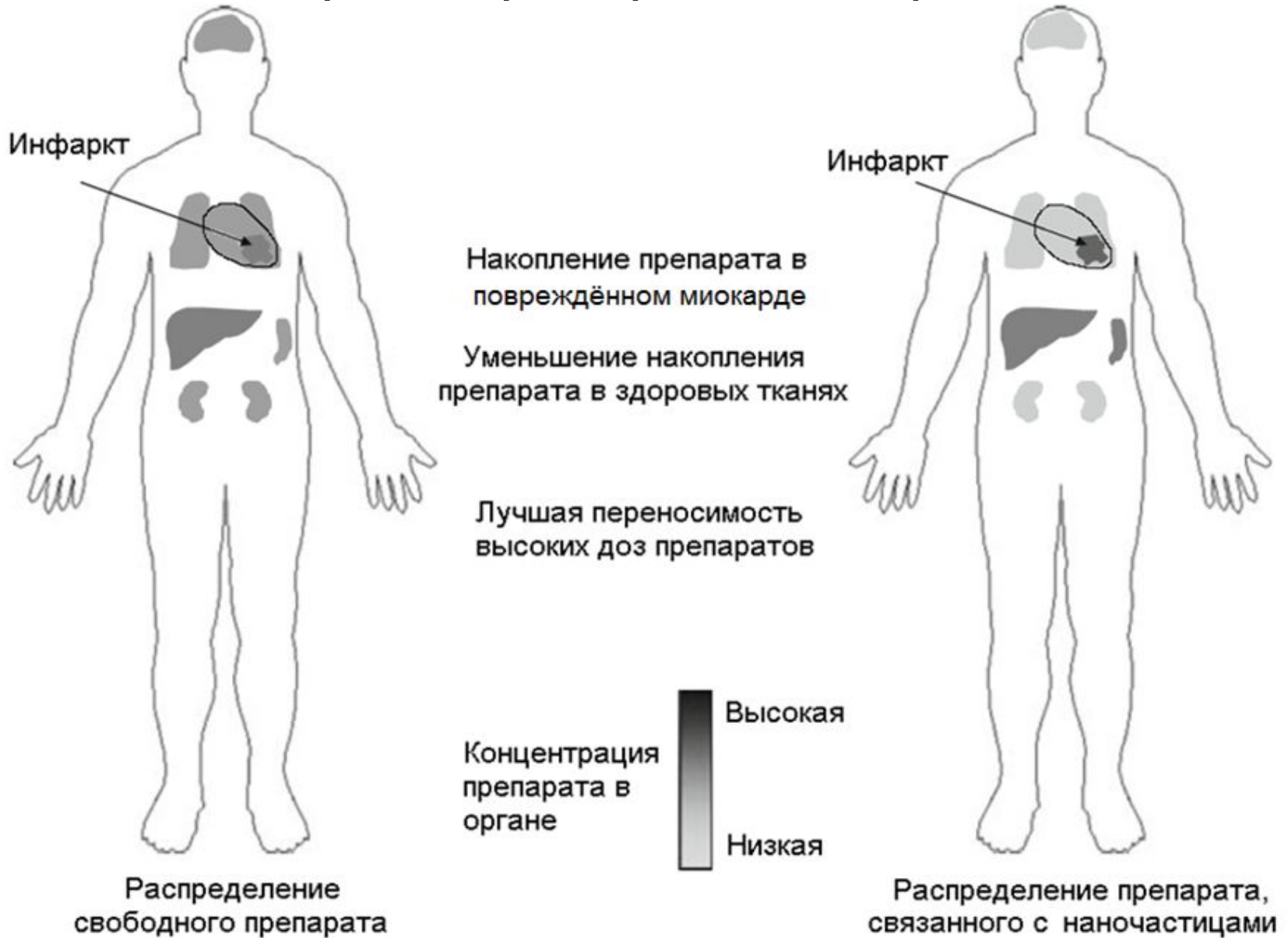
Цель проекта

Разработать технологию адресной доставки соединений с различным механизмом действия в ишемизированную ткань и апробировать данную технологию путем разработки нанокапсулированной формы некростатина-1s для лечения острого коронарного синдрома и постинфарктной сердечной недостаточности

Актуальность исследования

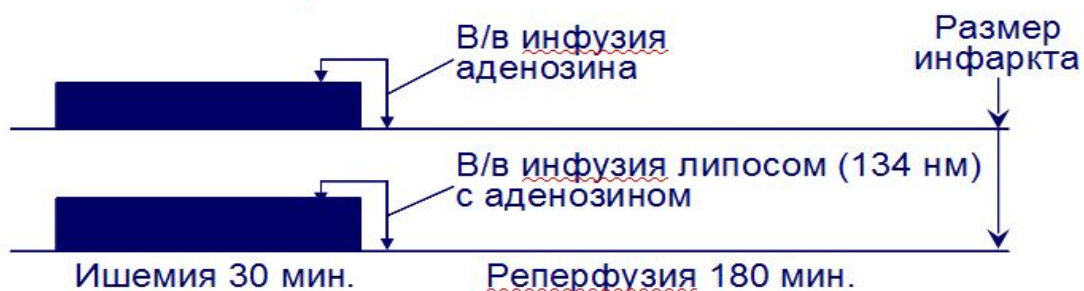
- В 16-39% случаев чрескожные коронарные вмешательства сопровождаются значимым перипроцедурным мионекрозом (Yen, Topol, 2003)
- Наличие перипроцедурного мионекроза связано с неблагоприятными ближайшими и отдаленными исходами (Riccardi et al., 2003)
- Острое реперфузионное повреждение при экстренной реваскуляризации миокарда приводит к увеличению размера инфаркта на 20-50% (Yellon, Hausenloy, 2007)

Преимущества адресной доставки при остром коронарном синдроме



Пассивная направленная доставка аденозина в поврежденный миокард с помощью инкапсулирования в липосомы: первое опубликованное исследование

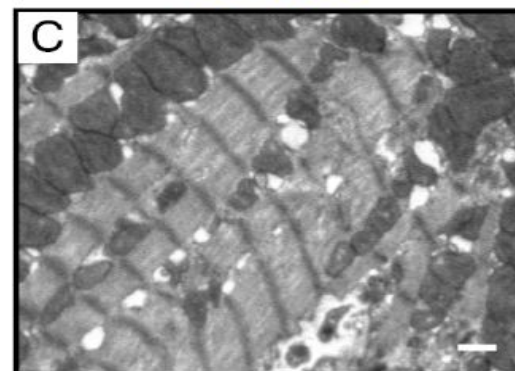
Протокол исследования



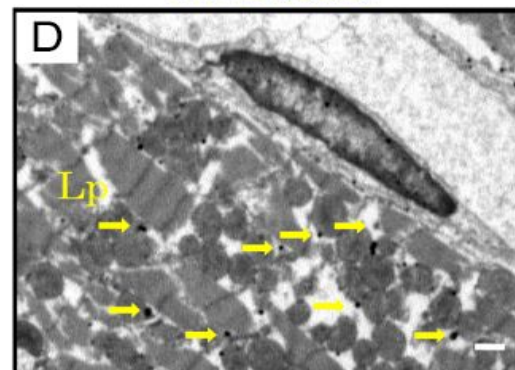
Введение липосомального аденозина сопровождалось:

1. Накоплением липосом в зоне риска (некротическая + пограничная зона);
2. Менее выраженными побочными гемодинамическими эффектами;
3. Более выраженным инфаркт-лимитирующим эффектом

Контроль

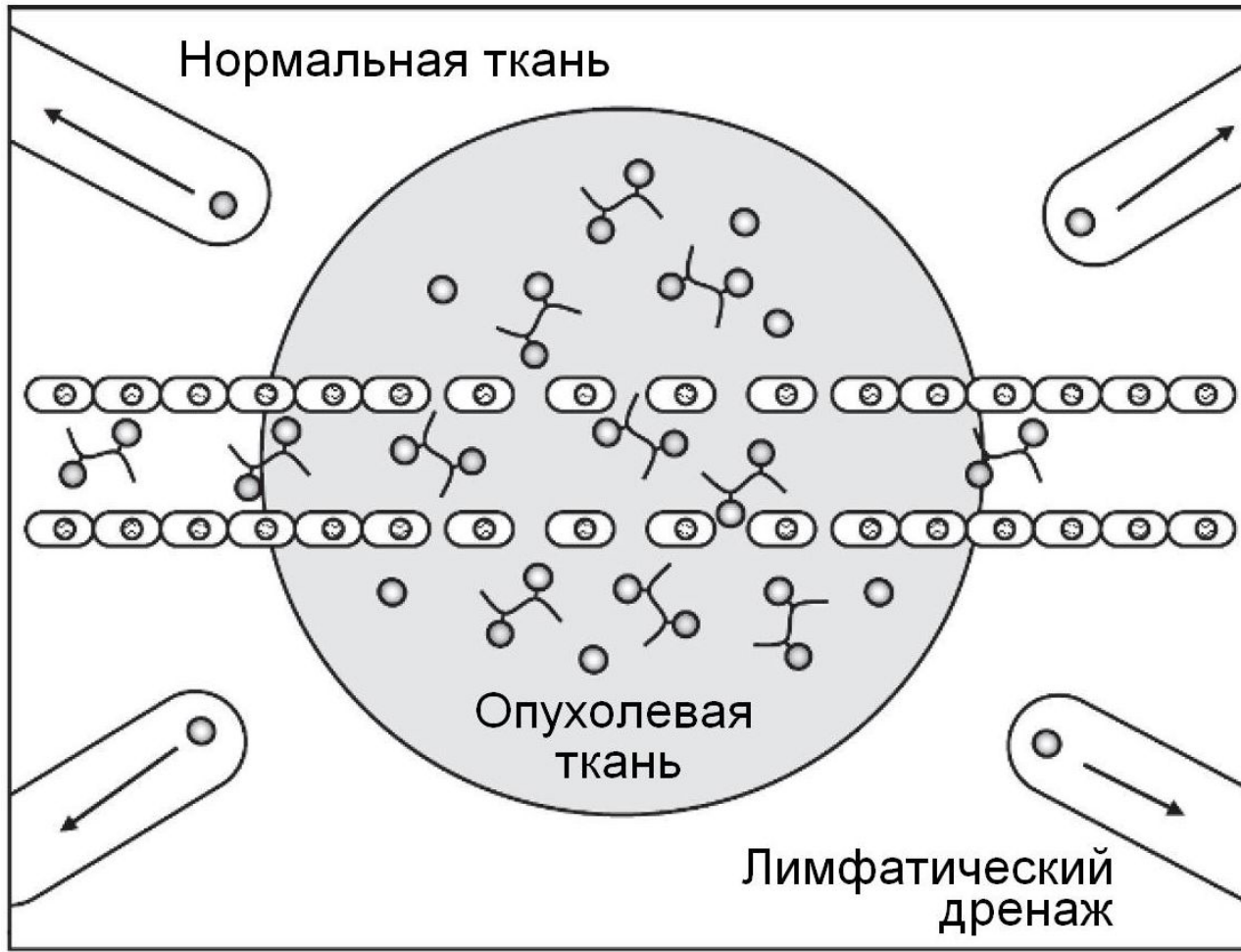


Липосомы

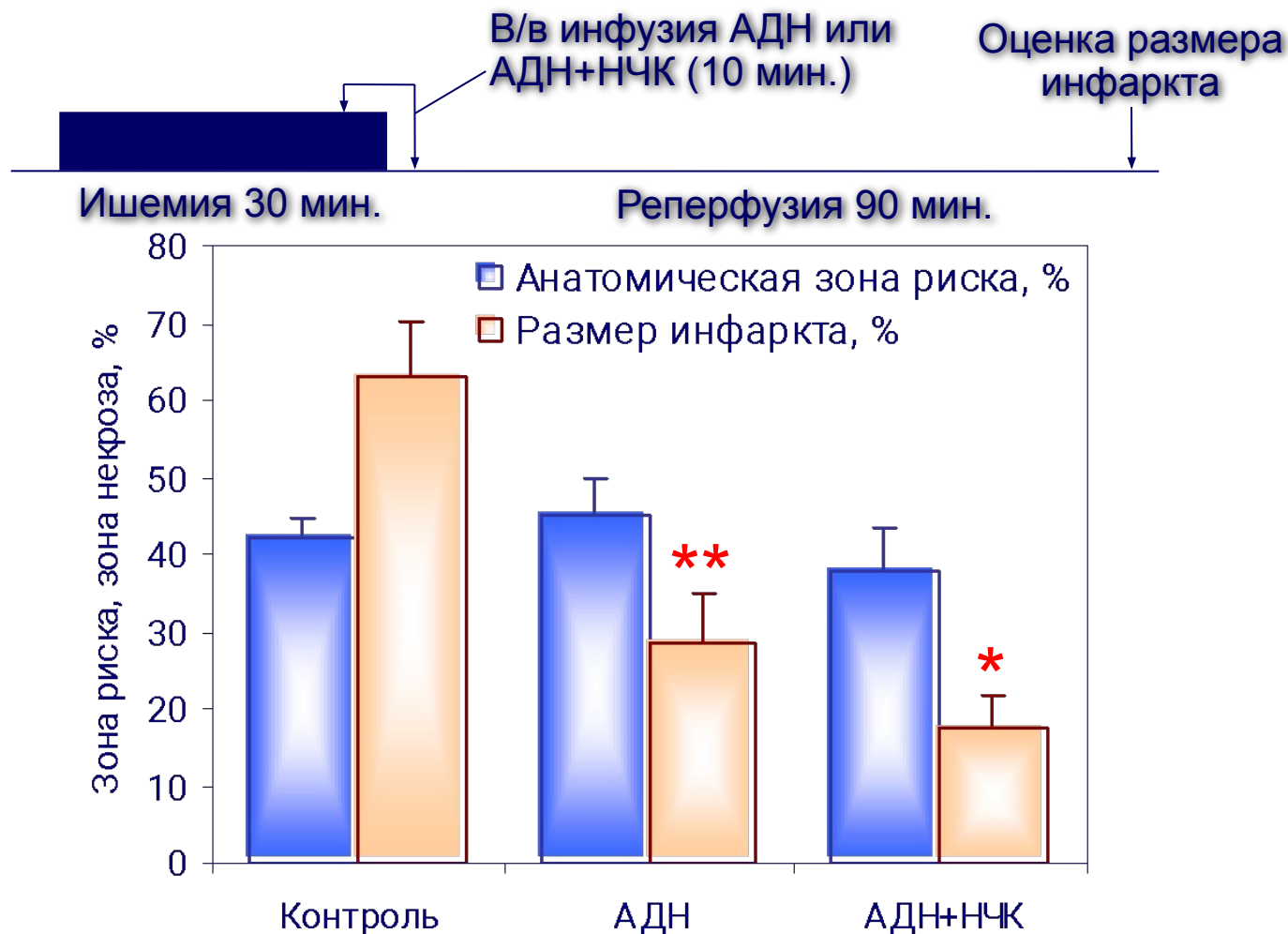


Takahama H. et al., 2009

Пассивная направленная доставка: ключевая роль повышенной проницаемости микрососудов

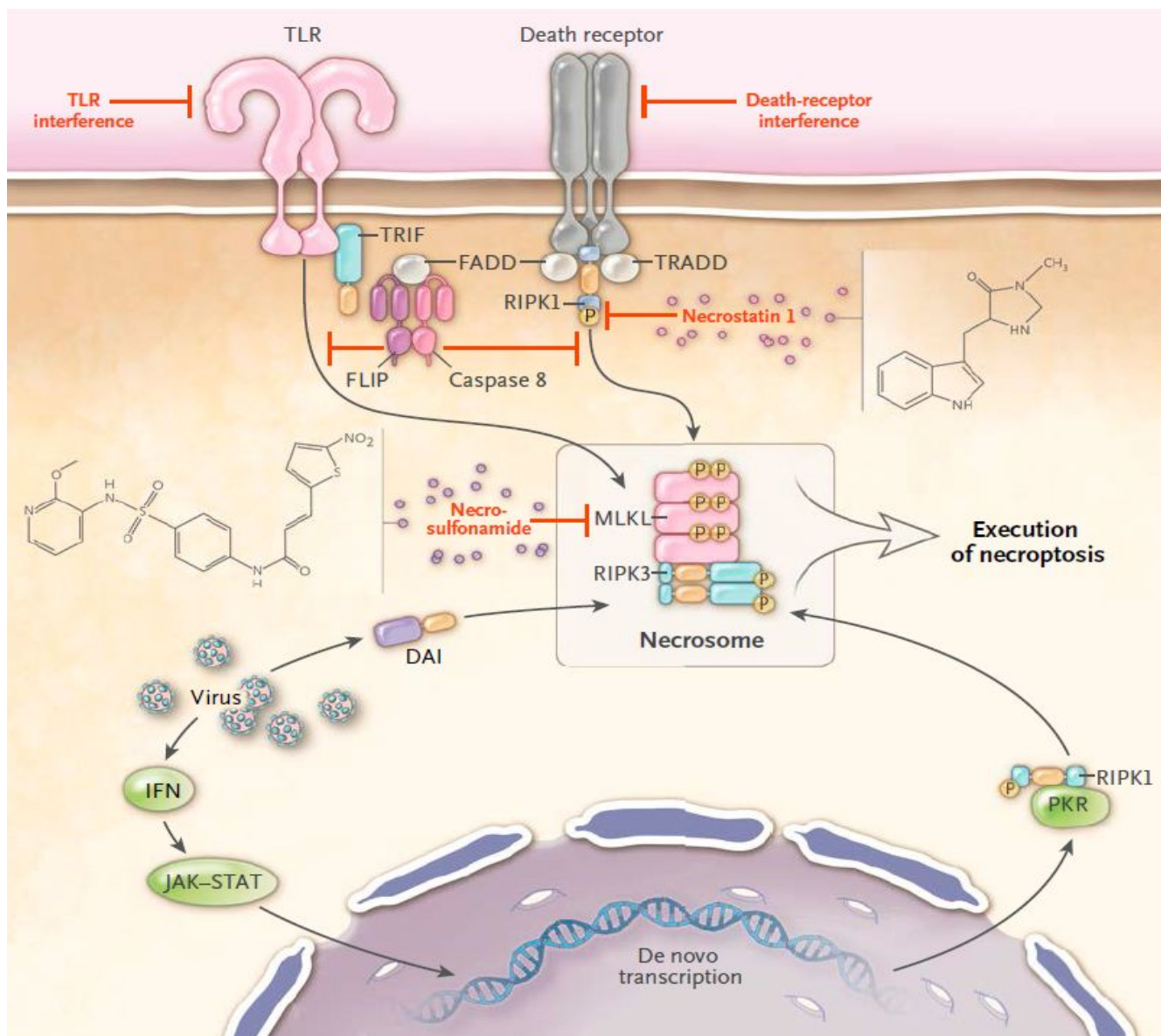


Усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина при его адсорбции на поверхности наночастиц кремнезема

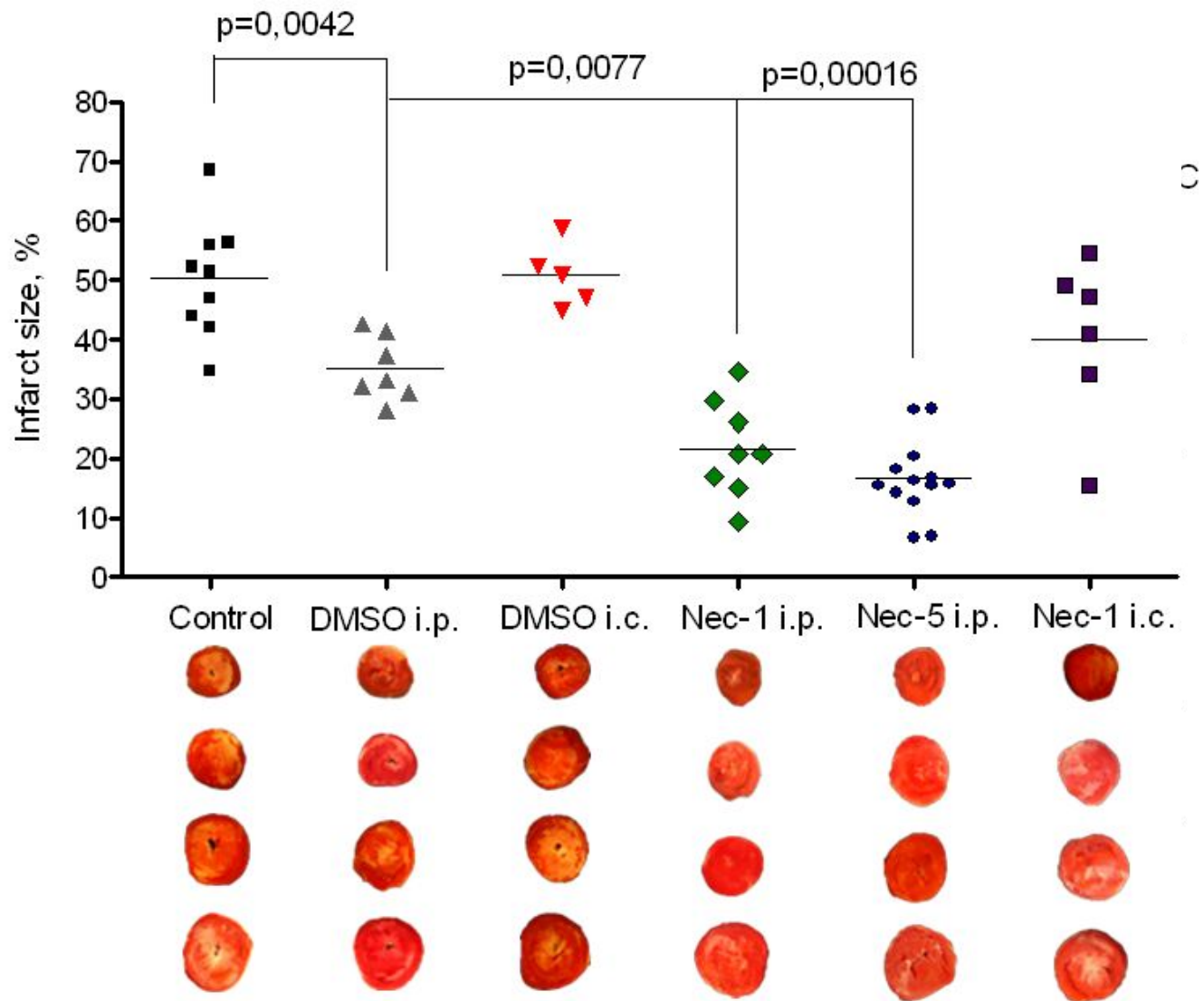
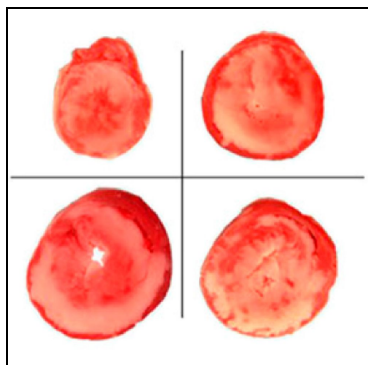


** - $p < 0,01$ в сравнении с контролем; * - $p < 0,05$ в сравнении с АДН

Активаторы некротомы как терапевтическая мишень



Кардиопротективные эффекты ингибиторов некроптоза некростатина-1 и -5



Потенциальные сферы клинического применения

- Лечение нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома
- Профилактика ятрогенного ишемического-реперфузионного повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах с экстракорпоральным кровообращением и кардиоплегией
- Масштабирование технологии для таргетной доставки препаратов при ишемическом инсульте и хронической ишемии нижних конечностей

Задачи инициатора проекта

1. Провести аналитический обзор информационных источников и патентные исследования.
2. Оптимизировать технологию получения лекарственных средств для лечения ИБС на основе нанокапсулирования и наработать экспериментальные образцы в количествах, достаточных для фармацевтической разработки и доклинических исследований.
3. Провести доклиническое фармакокинетическое исследование цитопротективной субстанции и ГЛФ.
4. Провести исследование специфической фармакологической активности и механизма действия лекарственного средства на релевантных моделях.
5. Разработать проект документов для получения разрешения на клинические исследования лекарственного средства.

Задачи соисполнителя проекта

1. Осуществить фармацевтическую разработку технологии получения готовой лекарственной формы (ГЛФ) на основе комплекса «полилактид-некростатин-1s» в форме для парентерального применения, включая химико-аналитические исследования, разработку методов стандартизации и лабораторного технологического регламента АФС и ГЛФ
2. Провести доклинические исследования острой и хронической токсичности с патологоанатомическим (макроскопическим и гистологическим), гематологическим и биохимическим исследованием на мелких лабораторных животных цитопротективной субстанции и ГЛФ. Провести доклинические исследования специфических видов токсичности: генотоксичности, мутагенности и репродуктивной токсичности

Бюджет и основные этапы проекта

Первый год (теоретические и экспериментальные исследования по разработке и стандартизации лекарственного средства на основе комплексов «наноразмерный носитель-цитопротектор») – 15 млн. руб.

Второй год (доклиническое исследование безопасности лекарственного средства, фармакокинетические исследования лекарственного средства.) - 20 млн. руб.

Третий год (доклиническое исследование специфической фармакологической активности лекарственного средства. разработка комплекта НТД на субстанцию и лекарственный препарат) - 25 млн. руб.

Итого: 60 млн. руб.

Перспективы масштабирования проекта

