

Критерии оценки проекта (заполняется Оргкомитетом)

Критерии оценки	Оценка (0-10 баллов)
1. Актуальность проблемы	
2. Научно-техническая новизна представляемого проекта	
3. Практическая значимость работы 4. Команда проекта 5. Качество описания проекта 6. Правовая защиты проекта (патенты на изобретение, рационализаторские предложения, печатные работы по тематике проекта и т.д.)	
7. Наличие опыта реализации проектов заявителем 8. Продуманность плана практического воплощения проекта 9. Экономическая целесообразность проекта	

Анкета участника конкурса

Название научно-исследовательской работы	Разработка технологий синтеза и производства липосомальных композиций, содержащих левотиноксин и трийодтиронин для создания новых лекарственных форм
Команда проекта: <ul style="list-style-type: none"> Ф.И.О. каждого участника проекта; ученая степень и ученое звание каждого участника проекта; контактная информация. 	<p>1) Зинчук Сергей Фадеевич, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник, заведующий отделом экспериментальной и популяционной эндокринологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО КемГМА; 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, каб. 303; тел. +7(384)2734872; +7 913 280 22 08 / факс +7(384)2734856; sergzin-chuk@rambler.ru; clsr@kemsma.ru</p> <p>2) Мухамадияров Ринат Авхадиевич, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ультраструктурных исследований тканей Федерального государственного научного учреждения «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7 923 610 67 47, rem57@rambler.ru.</p> <p>3) Зинчук Валентина Георгиевна, к.м.н., до-</p>

	<p>цент, старший научный сотрудник отдела экспериментальной и популяционной эндокринологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО КемГМА; 650070, Кемерово, проспект Октябрьский, 16-а, каб.206; тел. +7 913 288 66 17; zinchukval@mail.ru.</p> <p>4) Паутова Мария Александровна, б/с, младший научный сотрудник отдела экспериментальной и популяционной эндокринологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО КемГМА; 650070, Кемерово, проспект Октябрьский, 16-а, каб.205; тел. +7 9511704478; sruch89@mail.ru.</p> <p>5) Сергеева Евгения Андреевна, б/с, младший научный сотрудник лаборатории ультраструктурных исследований тканей Федерального государственного научного учреждения «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Тел. +7 923 610 67 47; Sergeewa.ew@yandex.ru</p>
<p>Научный руководитель или консультант</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ф.И.О.; • наличие ученой степени и ученого звания 	<p>Зинчук Сергей Фадеевич, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник, заведующий отделом экспериментальной и популяционной эндокринологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО КемГМА</p>
<p>Контактная информация научного руководителя или консультанта</p>	<p>+7 913 280 22 08 sergzinchuk@rambler.ru</p>

ПАСПОРТ ПРОЕКТА

Титульный лист

Название проекта	Разработка технологий синтеза и производства липосомальных композиций, содержащих левотироксин и трийодтиронин для создания новых лекарственных форм
Научная платформа	Эндокринология
Номинация конкурса	Лучшая научно-исследовательская работа
Исполнитель(и) проекта Руководитель проекта	Мухамадияров Р.А., Зинчук В.Г., Паутова М.А., Сергеева Е.А. Зинчук С.Ф.
Название организаций, участвующих в реализации проекта	Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государ-

	ственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Срок реализации проекта	2 года

Содержание проекта

Актуальность и описание проблемы, планируемой к решению в ходе реализации проекта *(не более 1 страницы)*

Различные лекарственные формы левотироксина являются одним из самых назначаемых гормональных препаратов в клинической практике врача. Так, препараты тироксина по частоте назначения в США занимают 13-е место.

Мировой рынок препаратов тиреоидных гормонов по объему продаж, по данным IMS Healht, в 2002 г. составлял 915 млн. евро, аналогичный рынок России в 2001 году, по данным RMBC, составлял 7,354 млн. долларов. За период 2005-2011 гг. рост объема продаж препаратов левотироксина на мировом фармрынке составил 18% (при среднегодовом темпе прироста +3,6%), что свидетельствует о том, что данный рынок является стабильным и постоянно растущим. Продажи препаратов левотироксина на мировом рынке в 2011 году превысили 2,5 млрд. евро.

Несмотря на высокую частоту назначения препаратов левотироксина практически все назначения представлены таблетированными формами препарата. Инъекционная форма выпускается лишь в Швейцарии и продажи её незначительны на мировом рынке.

Хотя во всех международных и российских стандартах лечения рекомендуется при коматозных состояниях и тяжёлых формах гипотиреоза вводить внутривенно левотироксин.

Это несоответствие обусловлено сложной фармакокинетикой и фармакодинамикой данного препарата, из-за чего регистрируется множество нежелательных эффектов при его применении (особенно со стороны сердечно - сосудистой системы). Ведущей проблемой индуцирующей побочные эффекты при терапии является невозможность прогнозировать свободную несвязанную с тироксинсвязывающими белками фракцию левотироксина в кровеносном русле.

Липосомальные препараты (ЛП) в настоящее время рассматриваются, как перспективная универсальная лекарственная форма для доставки различных биологически активных веществ к клеткам и тканям. В частности при использовании липосомальных форм левотироксина можно избежать связывания действующего вещества с тироксинсвязывающими белками и как следствие изменить фармакодинамику инъекционного препарата и избежать ситуации развития побочных эффектов. При этом за счёт повышения адресности доставки левотироксина возможно снизить терапевтические дозы.

Гормоны щитовидной железы являются активными регуляторами обменных процессов в коже. Одной из реликтовых функций в филогенезе щитовидной железы является регуляция пигментной системы кожи и при гипотиреозе зачастую развиваются ряд депигментарных кожных заболеваний. Их терапия затруднена тем, что системное введение тироксина для их лечения требует высоких доз препарата, а при этом могут страдать другие функции организма. Препараты в виде мазей и гелей для местного кожного применения отсутствуют на рынке. При планировании их создания наиболее эффективной формой препарата в виде кремов и гелей будет форма, где действующая субстанция представлена в виде липосом.

Применение липосомальных препаратов позволяют расширить спектр новых технологий лечения эндокринных и дерматологических заболеваний, повысить эффективность лечения и задача их создания, несомненно, является актуальной для здравоохранения и фармации.

Учитывая, что Кемеровская область является зоной зобной эндемии с уровнем распространённости в популяции заболеваний щитовидной железы, колеблющейся от 23 до 72% в популяции в зависимости от районов и когорт обследованного населения. Несомненно, совершенствование арсенала терапевтических средств их лечения, является актуальным, как для России в целом, так и для Кемеровской области.

Цели и задачи проекта

Обосновать пути синтеза липосомальных композиций левотироксина и трийодтиронина, оптимизировать схемы лечебного применения данных композиций и технологии их промышленного производства для фармации.

Разработать схемы синтеза липосомальных композиций с включёнными в них левотироксином и трийодтиронином. Изучить фармакокинетику и фармакодинамику липосомальных форм левотироксина и трийодтиронина. Разработать эффективные технологии для промышленного производства данных композиций. Подготовить к утверждению нормативную и технологическую документацию для промышленного производства липосомальных композиций и документацию для получения разрешения на проведение клинических испытаний инъекционных форм препаратов.

Краткая аннотация (*не более 1 страницы*)

Предлагаемый проект направлен на разработку новых форм лекарственных препаратов левотироксина и трийодтиронина. Будут созданы новые липосомальные композиции тиреоидных гормонов для использования в качестве субстанций для создания инъекционных препаратов этих гормонов и трансдермальных кремов. Преимуществом использования липосомальных композиций тиреоидных гормонов является их более высокая эффективность при проникновении в орган мишень, что позволяет при меньших концентрациях гормонов в кровотоке создавать планируемый пул эффектов, и соответственно добиваться высокой эффективности их действия. Кроме того липосомальная форма гормонов не имеет сродства к связыванию с тироксинсвязывающими белками, что позволяет прогнозировать необходимую терапевтическую дозу без риска её передозировать. Свойство высокой проникающей способности липосом в ткани мишени позволяет создавать высокие концентрации препаратов непосредственно в очаге, что важно при лечении кожных проявлений гипотиреоза. При эффективности трансдермального применения левотироксина и трийодтиронина отпадает необходимость во введении гормонов в системный кровоток. В рамках проекта планируется создать схемы синтеза липосом с включёнными в них гормонами, планируется создать технологии наработки большого количества данных субстанций.

Научная новизна

Впервые будет экспериментально обоснована возможность создания липосомальных композиций тиреоидных гормонов как субстанции для создания на их базе инъекционных парентеральных препаратов и кремов для трансдермального применения. Будут получены новые данные по характеристике фармакодинамики и фармакокинетики инъекционных форм этих препаратов. Липосомальная форма препарата позволяет за счёт его более высокой эффективности снизить дозы вводимых препаратов и тем самым избежать развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Использование липосомальных препаратов при накожном применении позволяет создать более высокую и эффективную концентрацию в очаге терапевтического воздействия без повышения концентрации гормонов в системном кровотоке.

Инъекционная форма препарата позволит эффективно оказывать помощь больным в гипотиреоидной коме и при тяжёлых формах гипотиреозов, так как с одной стороны упрощает путь доставки препарата в циркулирующую кровь и увеличивает скорость нарастания концентрации в кровотоке, с другой стороны вводимая доза не будет зависеть от резорбтивных свойств желудочно-кишечного тракта пациентов зачастую нарушающих-

ся развивающимся при гипотиреозе подслизистым отёком. При этом, возрастает не только эффективность терапии, а и её безопасность за счёт возможности точного прогнозирования концентрации свободной фракции левотироксина в крови не связанной с тироксинсвязывающими белками.

Впервые будут созданы липосомальные формы субстанций для препаратов тиреоидных гормонов.

Основные технологии реализации проекта

(описание технологий реализации проекта, ведущих к решению поставленных задач)

1. Эксперименты по выбору условий создания липосом: подбор концентрации липида, подбор концентрации левотироксина и трийодтиронина для введения внутрь липосом, подбор ультразвуковой обработки (интенсивности излучения и времени обработки), разделение (по размеру частиц) и контроль размеров частиц.
2. Эксперименты по оценке устойчивости липосом и срокам их хранения.
3. Изучение физико-химических показателей липосом, с включенным левотироксином и трийодтиронином
4. Оценка распределения липосомальных препаратов левотироксина и трийодтиронина в организме (эксперименты на животных)
5. Оценка эффективности липосомальных препаратов левотироксина на модели изолированного сердца
6. Подбор терапевтических доз левотироксина на модели гипотиреоза (в экспериментах на животных)
7. Создание модели и макетов инъекционного препарата с использованием липосомальных субстанций
8. Создание модели и макетов трансдермального крема с использованием липосомальных субстанций
9. Оценка фармакологической эффективности липосомальных препаратов левотироксина и трийодтиронина на животных
10. Создание технологии промышленного производства и наработки липосомальных субстанций и отработка её на моделях технологических процессов
11. Формирование пакета нормативных документов на субстанцию липосом с левотироксином и трийодтиронином

Методы исследования

Определение концентраций тиреоидных гормонов методом ИФА, ВЭЖХ, вольтамперометрии. Методики экстракции и очистки липидов (с использованием роторного испарителя и систем экстракционных смесей). Озвучивали липосомы методами сонификации липосом на диспергаторе УЗДН. Концентрировали липосомы методами вакуумной лиофильной сушки. Разделяли липосомы по размерам используя экструдеры липосомальных фракций (фирмы Sigma), а также методы ультрафильтрации, разделение липосом методиками тонкослойной хроматографии на пластинах ТСХ и методами дифференциального центрифугирования в градиентах плотности на центрифуге Весман. Оценка размеров и структуры липосом проводили методами световой и электронной микроскопии, а также с использованием денсметрических счётчиков. Распределение липосом в организме оценивали с использованием красителей РКН и Хёхст изучая препараты в люминисцентном микроскопе. Эксперименты по распределению липосом в органах и тканях и проводили на животных – крысах линии Вистар массой 180 – 200 граммов. Эффективность действия липосом оценивали в моделях с токсическим гепатитом у крыс индуцированным четырёххлористым углеродом и на изолированном сердце крыс. Весь полученный цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики с использованием лицензированных программ SNANISTIKA 6.0.

Полученные результаты

Проведённые предварительные исследования по данной программе позволили опре-

делить параметры липосом как модели конечного результата для липосомальных препаратов тиреоидных гормонов. Полученные результаты позволили определить пути решения задач по созданию липосомальных композиций возникающих при их конструировании. Разработанные схемы экспериментальных моделей позволяют достоверно оценить эффективность действия испытуемых липосомальных композиций, оценить их фармакокинетику и фармакодинамику. Разработанные методики создания липосом позволяют получать липосомы необходимых размеров и необходимого химического состава.

Перспективы дальнейшего развития результатов НИР, возможности внедрения

Перспектива развития полученных нами результатов НИР нами видится в создании коммерческих фармацевтических препаратов для практического здравоохранения:

1. Инъекционные препараты левотироксина и трийодтиронина
2. Липосомальные Кремы с левотироксином и трийодтиронином для кожного применения

Область применения данных препаратов – клиническая эндокринология urgentных состояний при терапии тяжёлых гипотиреозов и гипотиреоидных ком. И дерматология при терапии гипотиреоидных поражений кожи и лечении витилиго.

Также полученные нами данные планируется использовать при разработке новых схем терапии тиреоидной патологии через создание охранных запатентованных методов лечения и создание методических рекомендаций для врачей.

Полученные знания могут быть использованы как в фармации при создании других липосомальных форм субстанций для новых фармацевтических препаратов, так и в фармакологии при конструировании новых препаратов – например комбинированных препаратов тиреоидных гормонов и антиоксидантов.

Уровень проработанности НИР (подготовительный, проектировочный, экспериментальный, аналитический, иной этап)

– исследованы и обоснованы научные аспекты	80%
– исследованы и обоснованы технические аспекты	80%
– проведены теоретические и экспериментальные исследования	75%
– разработаны технология, эскизный и технический проект	75%
– разработана рабочая документация, выполнены опытные образцы	50%
– проведена подготовка и освоение производства	0%
– имеются необходимые права на интеллектуальную собственность, know-how	0%
– имеются разрешения экологического контроля	0%
– проведены социальные исследования	70%
– исследованы и обоснованы экологические аспекты проекта	0%
– проведены маркетинговые исследования	35%
– наличие материально-технической базы	65%
– наличие промышленных мощностей	0%
– наличие необходимого персонала	95%
– определено и согласовано финансирование проекта	50%
– определено и согласовано место выполнения проекта	50%

Полученные предварительные результаты (апробация проекта) – публикации, заявки на изобретения, рац. предложения, иные способы апробации

Основные публикации по проекту:

1. Зинчук С.Ф., Кузнецов П.В. Проблемы и перспективы применения фармпрепаратов левотироксина и пути оптимизации их применения//Международный эндокринологический журнал, 2005, №2 (2), с.1-10.

2. Зинчук С.Ф., Парменова Е.В. Характеристика зубной эндемии в Кузбассе//Гигиена и санитария, 201, №1, с. 57-59.
3. Поленок Е.Г., Кузнецов П.В., Зинчук С.Ф. Тироксинсвязывающие белки: характеристика и современные методы хроматографического выделения и очистки// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2010, №7, с. 3-14.
4. Оленева И.Н., Ликстанов М.И., Зинчук С.Ф. Оценка эффективности фармакологической профилактики осложнений у больных, оперированных по поводу узлового коллоидного зоба// Фундаментальные исследования. 2005. № 6. С. 99-101.
5. Mukhamadiyrov R.A., Velikanova E. A., Khaliulin I.G., Pautova M.A., Zinchuck V.G., Veremeev A.V., Golovkin A.S. Evaluation of intracellular distribution of liposomes using the methods of fluorescence and confocal microscopy. Journal of International Scientific Publications: Materials, Methods & Technologies, 2013. Volume 7, Part 2, P. 234-244
6. Мухамадияров Р.А., Борисов В.В., Торопова Я. Г., Богданов М. В., Лахмоткина Е.. Сравнительное исследование влияния липосом с различными антиоксидантами на степень гемолиза и форму эритроцитов при гипохлоритиндуцированном перекисном гемолизе. Вестник Томского государственного педагогического института. 2012. № 8 (123). 179-186.
7. Мухамадияров Р.А., Веремеев А.В., Марцияш Н.Е., Зинчук В.Г. Влияние альфа-токоферола на динамику процессов липопероксидации в липосомах, полученных методами ультразвуковой сонификации и экструзии, при различных температурах хранения. Фундаментальные исследования. 2012. №6 (часть 3), с. 566-570.
8. Mukhamadiyrov R.A., Veremeev A.V., Khaliulin I.G., Zhuravleva I.Yu. Inclusion and intracellular distribution of liposomes in the myocardium. Journal of International Scientific Publications: Materials, Methods & Technologies, 2013. Volume 7, Part 2, P. 222-233
9. Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Головкин А.С. Изучение влияния различных концентраций липосомальной формы эмоксипина на коронарный проток, сократительную и насосную функции изолированного сердца крысы в условиях тотальной нормотермической ишемии и реперфузии. Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2013. №7, с. 869-875
10. Торопова Я.Г., Антонова Л.В., Мухамадияров Р.А., Богданов М.В., Головкин А.С. Механизмы восстановления коронарного протока изолированного сердца в период реперфузии при кардиопротекции липосомальной формой эмоксипина. Российский физиологический журнал, 2013.-№ 6.-с.756-762
11. Мухамадияров Р.А., Веремеев А.В., Журавлева И.Ю. Интракоронарное введение липосомальных препаратов в условиях гипотермической ишемии как способ интраоперационной защиты миокарда // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10 (часть 2). – стр. 266-270;
12. Mukhamadiyrov R.A., Khaliulin I.G., Sergeeva E.A., Tikhonova A.S., Velikanova E.A., Sidorova O.D., Golovkin A.S.. Methodological approaches to evaluation of intracellular distribution of lipid and aqueous phase of liposomes using fluorescent probes. Journal of International Scientific Publications: Materials, Methods & Technologies, 2014. Volume 8, Part 2, P. 218-227.

Состав коллектива, участвующего в реализации проекта

Зинчук С.Ф., Мухамадияров Р.А., Зинчук В.Г., являются старшими научными сотрудниками с опытом научной работы более 30 лет, имеющие учёные степени кандидатов наук и учёные звания доцентов. За последние годы нами были созданы и успешно внедрены в работу способы защиты трансплантатов, лечения ишемических повреждений миокарда и токсических поражений печени с помощью липосомальных композиций с антиоксидантами, созданы липосомальные препараты для лечения отомикозов (защищённые 3 патентами). Нами проведены исследования в рамках госзадания по характеристике зубной эндемии в Кемеровской области, изучению патогенеза тиреоидитов, по изучению молеку-

лярных механизмов действия тиреоидных гормонов и их изостерных аналогов. Молодые сотрудники активно участвуют в выполнении исследований, как по программе государственных заданий выполняемых ЦНИЛ и НИИ КПССЗ, так и активно выполняют инициативные научно-исследовательские работы - Паутова М.А. выиграла грант Умник по липосомальной тематике, Сергеева Е.А. выполняет диссертационную работу в рамках обучения в аспирантуре.

Ка-
лен
дар
ный
пла
н
ре-
али
за-
ции
про
екта
или
этап
ный
ме-
ха-
низ
м
осу
ществления

№ этапа	Наименование работ по основным этапам НИОКР	Сроки выполнения работ (мес.)
1	Закупка дополнительного оборудования, реактивов, расходных материалов и комплектующих для синтеза липосом и их изучения.	4
2	Проектирование и изготовление опытных образцов композиций.	5
3	Изучение физико-химических показателей липосомальных композиций и оценка их фармакокинетики и фармакодинамики.	6
4	Создание промышленной малотонажной технологии получения липосом с оптимальными свойствами, настройка и тестирование технологических процессов для промпроизводства.	5
5	Подготовка нормативной документации для сертификации и медицинских испытаний.	4

Затраты, необходимые для осуществления проекта

Наименование работ по основным этапам НИОКР	Стоимость этапа, руб.
Закупка дополнительного оборудования, реактивов, расходных материалов и комплектующих для синтеза липосом и их изучения.	600 000
Проектирование и изготовление опытных образцов композиций.	200 000
Изучение физико-химических показателей липосомальных композиций и оценка их фармакокинетики и фармакодинамики.	600 000
Создание промышленной малотонажной технологии получения липосом с оптимальными свойствами, настройка и тестирование технологических процессов для промпроизводства.	250 000
Подготовка нормативной документации для сертификации и медицинских испытаний.	150 000
Итого:	1800 000