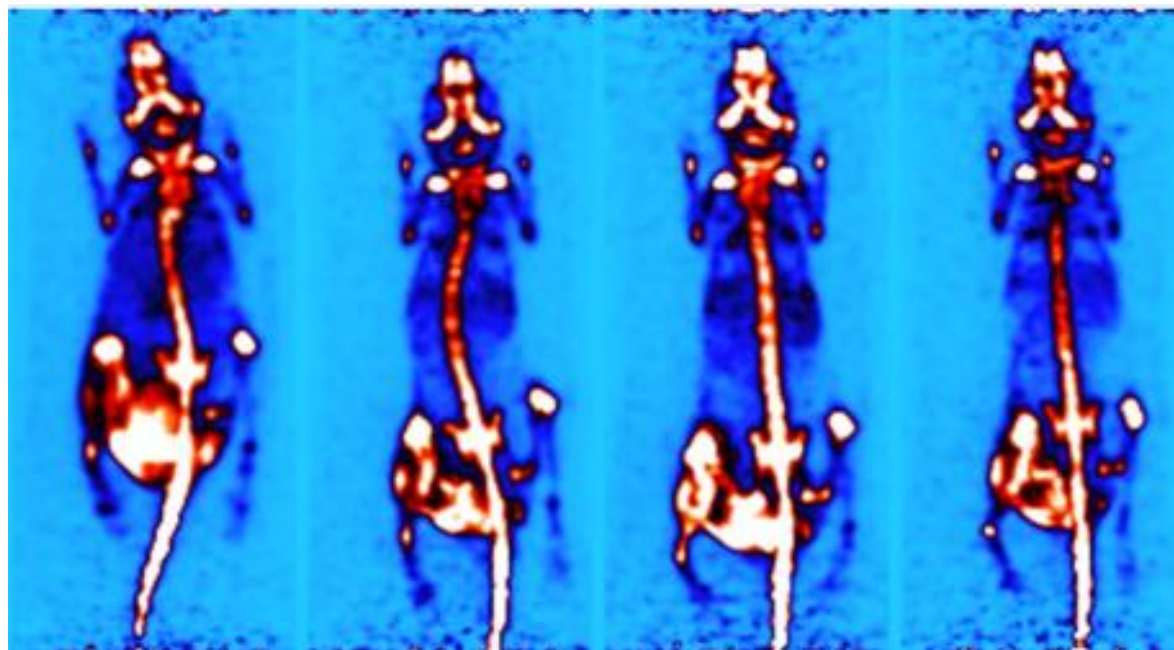


**Доклинические исследования
лекарственного средства,
предназначенного для долгосрочного
мониторинга патологических изменений
опорно-двигательного аппарата методом
позитронно-эмиссионной томографии
на основе циркония-89**

Государственный контракт
№ 14.N08.11.0162
на выполнение прикладных научных исследований и
экспериментальных разработок для государственных нужд

Цель выполнения ПНИЭР: доклинические исследования лекарственного средства, предназначенного для долгосрочного мониторинга патологических изменений опорно-двигательного аппарата методом позитронно-эмиссионной томографии на основе циркония-89



Объект исследования:

радиофармацевтический лекарственный препарат
«⁸⁹Zr]Циркония оксалат», представляющий собой
стерильный апиrogenный раствор,
содержащий радионуклид ⁸⁹Zr (цирконий-89)
в форме оксалатного комплекса

Готовая лекарственная форма в виде раствора для внутривенного введения имеет следующий состав препарата во флаконе:

- ⁸⁹Zr в виде оксалата циркония-89 - не менее 37 МБк на дату и время изготовления
- Натрия оксалата (в пересчете на безводный) - от 29,2 до 32,6 мг
- Вода для инъекций - до 2,0 мл

Проведена **наработка опытных образцов** лекарственного средства для проведения доклинических исследований

№ опытного образца	Дата наработки	Назначение
01.200218	20.02.2018	Исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных с моделью метаболических поражений тканей опорно-двигательного аппарата
02.200218	20.02.2018	
01.170418	17.04.2018	Исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных в норме
01.190418	19.04.2018	Исследование субхронической токсичности лекарственного средства
02.190418	19.04.2018	
03.190418	19.04.2018	
04.190418	19.04.2018	
01.110718	11.07.2018	Исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных с моделью очагов септических воспалений тканей опорно-двигательного аппарата
02.110718	11.07.2018	Исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных с моделью очагов асептических воспалений тканей опорно-двигательного аппарата
01.250918	25.09.2018	Исследования специфической токсичности (радиотоксичности) лекарственного средства
02.250918	25.09.2018	
03.250918	25.09.2018	
01.260918	26.09.2018	Изучение взаимосвязи радиохимической чистоты (РХЧ) и биологического поведения лекарственного средства
02.260918	26.09.2018	
03.260918	26.09.2018	

Проведен контроль качества опытных образцов лекарственного средства, наработанных для проведения доклинических исследований

№ опытного образца	Показатель				
	Описание	Объемная активность, МБк/мл	РХЧ, %	рН	Оксалат натрия, мг/мл
01.200218	соответствует	19,5	98,3	6,0	17,72
02.200218	соответствует	19,0	98,4	6,0	14,63
01.170418	соответствует	19,0	99,6	6,0	15,02
01.190418	соответствует	5,7	99,5	6,0	17,74
02.190418	соответствует	28,4	99,2	6,0	14,80
03.190418	соответствует	12,0	99,0	6,0	14,79
04.190418	соответствует	29,6	99,5	6,0	14,81
01.110718	соответствует	20,8	99,5	6,0	14,89
02.110718	соответствует	21,1	99,4	6,0	14,93
01.250918	соответствует	0,4	99,5	6,0	14,85
02.250918	соответствует	2,0	99,4	6,0	14,93
03.250918	соответствует	4,0	99,5	6,0	14,73
01.260918	соответствует	4,0	64,0	10,0	14,88
02.260918	соответствует	4,0	100,0	5,5	14,91
03.260918	соответствует	4,0	100,0	8,0	14,94

Проведено исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных в норме

Органы и ткани	Содержание препарата, %/г (%/мл)							
	Время отбора проб органов и тканей, часы							
	1	3	6	24	48	72	144	240
Кровь	1,13±2,73	1,17±3,87	0,89±0,43	0,49±1,41	0,17±0,30	0,08±0,04	0,02±0,00	0,01±0,00
Легкие	0,35±0,54	0,36±0,86	0,46±0,50	0,31±0,53	0,19±0,31	0,12±0,06	0,11±0,02	0,08±0,02
Сердце	0,34±0,28	0,36±0,23	0,30±0,11	0,22±0,16	0,15±0,08	0,11±0,03	0,09±0,02	0,08±0,04
Желудок	0,35±0,22	0,09±0,22	0,11±0,12	0,05±0,16	0,05±0,11	0,02±0,00	0,02±0,01	0,03±0,01
Печень	0,15±0,94	0,13±1,68	0,21±2,20	0,20±1,61	0,29±2,48	0,24±0,03	0,27±0,03	0,20±0,05
Почки	0,21±0,31	0,18±0,52	0,28±1,14	0,45±0,78	0,68±1,25	0,65±0,11	0,81±0,06	0,70±0,05
Мочевой пузырь	0,10±0,01	0,14±0,03	0,23±0,02	0,18±0,02	0,11±0,02	0,10±0,06	0,07±0,04	0,12±0,07
Тонкий кишечник	0,13±1,22	0,13±0,98	0,11±0,58	0,09±1,04	0,07±0,49	0,05±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01
Толстый кишечник	0,13±2,60	0,34±1,61	0,17±0,52	0,07±0,50	0,06±0,50	0,04±0,01	0,04±0,02	0,03±0,01
Мышца	0,07±0,10	0,07±0,16	0,11±0,17	0,09±0,15	0,10±0,13	0,07±0,01	0,06±0,02	0,05±0,02
Интактное бедро	0,16±0,18	0,29±0,33	0,44±1,36	0,86±0,71	1,43±1,15	1,43±0,28	1,37±0,37	1,26±0,24

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о небольшом накоплении диагностического радиофармацевтического препарата «⁸⁹ZrЦиркония оксалат» у крыс без патологии в крови на протяжении 240 часов.

Проведено исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных с моделью метаболических поражений тканей опорно-двигательного аппарата

КДН	3ч	6 ч	24 ч	48 ч	72 ч	144 ч	240 ч
К1 (Очаг патологии/ мышца)	3,62	5,60	11,24	47,5	25,85	34,00	28,4
К2 (Очаг патологии/ кровь)	0,50	0,57	2,27	12,39	10,77	109,5	142

Полученные в ходе экспериментов данные показывают снижение активности РФЛП «⁸⁹Zr]Циркония оксалат» в циркулирующей крови к 24 часам. Максимальное накопление в области патологии достигалось к 48 часам.

Доказана возможность визуализации очага метаболического поражения опорно-двигательного аппарата по значениям КДН.

Проведено исследование фармакокинетики лекарственного средства на животных с моделью очагов септических и асептических воспалений тканей опорно-двигательного аппарата

КДН	3ч	6 ч	24 ч	48 ч	72 ч	144 ч	240 ч
К1 (Очаг патологии/ мышца)	3,44	7,51	10,81	7,91	8,20	9,83	5,75
К2 (Очаг патологии/ кровь)	0,37	0,49	1,49	2,93	6,15	19,66	28,75

Изучение распределения диагностического радиофармацевтического препарата « $[^{89}\text{Zr}]$ Циркония оксалат» на лабораторных животных с различными моделями патологий опорно-двигательного аппарата показало, что фармакокинетические параметры данного препарата отвечают поставленным критериям.

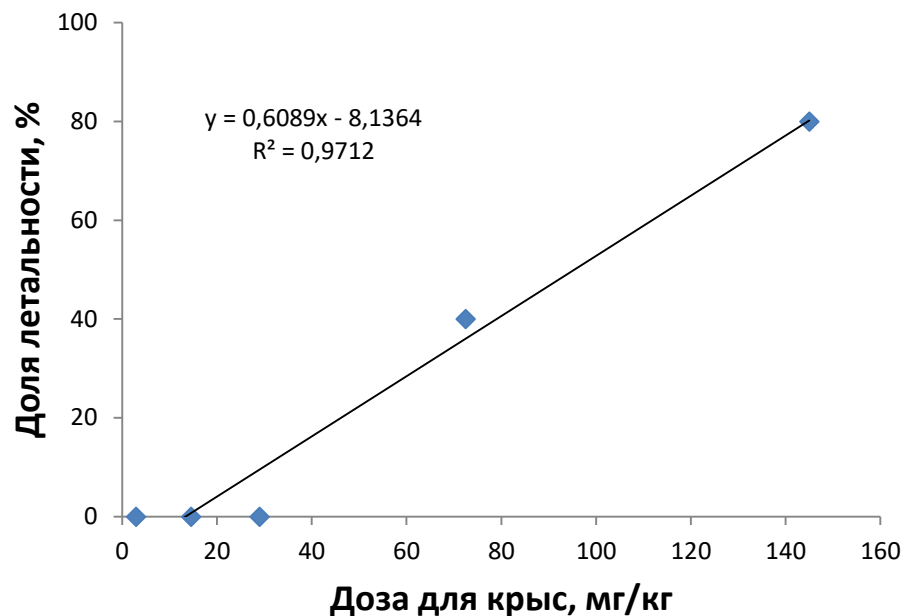
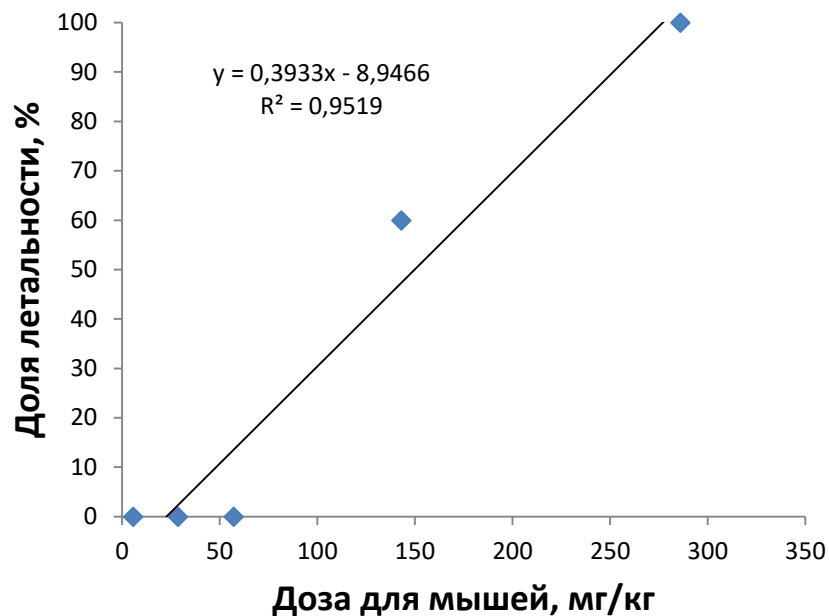
Доказана возможность надежной визуализации очагов септических и асептических воспалений опорно-двигательного аппарата методом ПЭТ.

Проведено исследование **специфической токсичности** лекарственного средства (радиотоксичности)

Исследования специфической токсичности (радиотоксичности) лекарственного средства « $[^{89}\text{Zr}]$ Циркония оксалат» показали **отсутствие его цитотоксического действия** на эмбриональные клетки почки человека в диапазоне доз 0,04 – 4 МБк. Исследованные дозировки эквивалентны концентрации РФЛП в крови после введения от 20 до 200 МБк. Таким образом, по результатам данного исследования можно с достаточной долей уверенности утверждать, что введение взрослому пациенту РФЛП « $[^{89}\text{Zr}]$ Циркония оксалат» в диапазоне доз 20 – 200 МБк будет безопасным с точки зрения нефротоксичности.

Анализируя результаты, полученные при расчете прогнозных поглощенных доз на органы и эффективных доз, можно сделать вывод о **безопасности препарата**. Дозы, создаваемые в органах и тканях на порядок меньше порога предельно допустимых значений, что согласуется с публикациями МКРЗ и НКДАР ООН.

Проведено исследование **острой токсичности** лекарственного средства



Таким образом, по результатам исследований, сделан вывод об **отсутствии токсического действия оксалат-ионов** при внутривенном введении лабораторным животным в дозах, многократно превышающих их эквивалентное количество в составе РФЛП « ^{89}Zr Циркония оксалат», которое будет введено пациенту в ходе ПЭТ исследования.

Проведено исследование **субхронической** **ТОКСИЧНОСТИ** лекарственного средства

В экспериментах по исследованию субхронической токсичности лекарственного средства « $[^{89}\text{Zr}]$ Циркония оксалат» **не было отмечено каких-либо симптомов интоксикации.**

Выживаемость животных на протяжении всего периода наблюдения была абсолютной. У животных отмечали стандартное поведение и внешний вид. Динамика массы тела была положительной, значения температуры тела крыс и кроликов не выходили за пределы допустимых.

Изменения гематологических и биохимических показателей у животных экспериментальных и контрольных групп отсутствовали, либо были незначительны и имели обратимый характер. Достоверной разницы между контрольными и опытными группами животных по полученным значениям общего клинического анализа крови и биохимических анализов плазмы крови и мочи не выявлено.

При проведении макроскопического исследования и морфометрического анализа основных жизненно важных органов не было обнаружено статистически достоверных отличий по виду и массе наиболее реактивных внутренних органов от аналогичных показателей у контрольных животных.

Анализируя полученные при проведенных исследованиях субхронической токсичности РФЛП « $[^{89}\text{Zr}]$ Циркония оксалат» данные **можно сделать вывод о безопасности его применения.**

Проведено изучение взаимосвязи радиохимической чистоты (РХЧ) и биологического поведения лекарственного средства

Орган/ ткань	Соответствует НД, рН 5,5; РХЧ > 98 %		Не соответствует НД, рН 8,0; РХЧ > 98 %		Не соответствует НД, рН 10,0; РХЧ = 64 %	
	Время от момента введения					
	1 час	24 часа	1 час	24 часа	1 час	24 часа
<u>кровь</u>	<u>3,57±0,61</u>	<u>2,19±0,30</u>	<u>3,36±0,60</u>	<u>2,15±0,19</u>	<u>0,99±0,12</u>	<u>0,13±0,02</u>
<u>легкие</u>	<u>1,22±0,29</u>	<u>1,14±0,19</u>	<u>1,54±0,35</u>	<u>1,12±0,09</u>	<u>1,05±0,30</u>	<u>0,17±0,08</u>
<u>сердце</u>	1,70±0,16	1,09±0,14	1,42±0,39	1,06±0,11	0,05±0,01	0,11±0,03
<u>желудок</u>	0,47±0,16	0,30±0,05	0,39±0,01	0,25±0,02	0,27±0,07	0,04±0,01
<u>печень</u>	<u>0,68±0,20</u>	<u>0,93±0,05</u>	<u>0,77±0,19</u>	<u>0,88±0,07</u>	<u>5,12±1,81</u>	<u>4,88±1,07</u>
<u>почки</u>	0,59±0,11	1,52±0,24	0,65±0,16	1,19±0,82	0,27±0,11	0,60±0,29
<u>мочевой пузырь</u>	0,21±0,01	0,32±0,17	0,34±0,11	0,48±0,22	0,11±0,06	0,06±0,02
<u>тонкий кишечник</u>	0,47±0,02	0,42±0,07	0,52±0,15	0,39±0,06	0,22±0,07	0,06±0,02
<u>толстый кишечник</u>	0,18±0,01	0,55±0,14	0,22±0,15	0,38±0,11	0,06±0,03	0,10±0,01
<u>мышца</u>	<u>0,11±0,05</u>	<u>0,11±0,01</u>	<u>0,22±0,03</u>	<u>0,14±0,03</u>	<u>0,05±0,01</u>	<u>0,02±0,01</u>
<u>бедро</u>	<u>0,26±0,08</u>	<u>0,95±0,25</u>	<u>0,37±0,27</u>	<u>0,97±0,17</u>	<u>0,14±0,02</u>	<u>0,27±0,04</u>

Изучена взаимосвязь между значениями РХЧ РФЛП и его биораспределением в организме лабораторных животных. Подтверждена адекватность разработанной методики определения РХЧ РФЛП «Раствор оксалата циркония-89 изотонический ([⁸⁹Zr]Циркония оксалат)». Установлено, что биологическое распределение РФЛП существенно изменяется при значениях РХЧ ниже пределов, установленных в НД.