



Контраст для ультразвуковой диагностики

Наименование организации

Сколтех

Автор проекта

Рудаковская П.Г.

Описание проекта: проблема и решение

2

Проблема

- Ранняя диагностика является приоритетной задачей современной медицины и приоритетным направлением развития здравоохранения. Ранняя диагностика по статистике помогает на 35% снизить смертность и упростить пути лечения.
- В сравнении с методами диагностики ядерной медицины (рентген, КТ, МРТ), УЗИ демонстрирует ряд преимуществ: низкая себестоимость, простота использования, доступность в клиниках в том числе в отдаленных районах и областях, отсутствие ионизирующего излучения, отсутствие противопоказаний.
- Однако, операторозависимость и низкое разрешение снимков ограничивает распространение метода УЗИ для диагностики широкого спектра заболеваний, что может быть преодолено с использованием УЗИ контрастных агентов и позволит сделать УЗИ точным и основным методом диагностики.
- В то время, как зарубежом УЗИ контрастные агенты используются с 1993 года, в России нет доступного УЗИ контрастного агента.



Варианты решения

- Нами разработан прототип контраста для УЗИ - клинического аналога контрастного агента Optison (используется в США и Европе с 2001 года).
- Усовершенствованный состав на основе биосовместимых белка и сополимеров позволяет преодолеть ограничения аналога в длительности процедуры контрастирования, контрастности сигнала и длительной стабильности.
- Чувствительность контрастного агента к УЗИ позволяет оценить патологические процессы в течение нескольких минут без риска ионизирующего облучения и с минимальным набором УЗИ инструментов, доступных в большей части медицинских учреждений города Москвы и регионов.
- Внедрение нашего препарата в практику позволит заменить более дорогостоящие и токсичные методы (КТ, МРТ, ПЭТ) на УЗИ, что сделает базовую диагностику эффективнее и распространеннее и позволит раньше начинать лечение при необходимости, что снизит общую смертность. Так, например, можно обнаружить раннюю стадию рака печени.



Проект

Продукт – прототип доступного медицинского контрастного агента для ультразвуковых исследований на основе биосовместимых соединений.

Данный препарат выполняет функцию, аналогичную контрастам для КТ и МРТ, которые давно используются в России, но гораздо менее токсичен, прост в использовании, потенциально широко доступен и позволяет проводить эффективную диагностику при помощи базового аппарата УЗИ.



Инновационность

- **На данный момент УЗИ контрастные агенты не представлены на территории РФ.** Контрастный агент на основе микропузырьков SonoVue (клинически одобрен в Европе в 2001 году) был одобрен Минздравом РФ в 2017 году и недоступен к ввозу с конца 2019.
- **В мире нет аналогов по составу нашему прототипу. Мы объединяем в структуре и белок, и полимер, что позволяет взять лучшее от двух типов материалов.** В мире существует три типа контрастных агентов: на основе белков, на основе липидов и на основе полимеров. В то время как моно компоненты, используемые в различных контрастах, предопределяют и ограничивают их свойства, мы впервые предложили комбинирование белковых и полимерных составов в одной системе.
- Это позволяет в одной системе объединить положительные свойства белковых и полимерных микропузырьков и избежать их недостатков. В работе мы полностью проанализировали свойства оболочки, условия образования микропузырьков и зависимость концентрации, размера и других свойств от условий получения. **Получаемый нами агент является инновационным не только для России, но и в мире.**

Технологические особенности проекта

Мы являемся единственной активной научной группой в РФ по разработке контрастных агентов УЗИ.

В отличие от зарубежных коллег, использующих липиды, белки или полимеры по отдельности для стабилизации структур, мы используем комбинацию белков и биосовместимых сополимеров, а именно альбумина (составляет до 50% массы плазмы крови человека) и производных N-винилпирролидона (используется в составе препаратов и КТ контрастных агентов Повидон). Данное совмещение в структуре делает препарат значительно стабильнее и повышает контраст. Ключевым отличием нашей работы является возможность управления физико-химических свойств агента за счет модификации состава стабилизирующих компонентов.

Образцы получаются при низких температурах, что позволяет сохранить структуру белка, что обеспечивает биосовместимость материала.

УЗИ с контрастированием в России не используется, так как нет доступных контрастов.

Уникальность и преимущества технологий

- Технология получения и методика для нашего материала отличается от существующих в мире возможностью использованию двух типов соединений в оболочке, а как следствие возможность контроля получаемых микропузырьков по размеру и концентрации. Технология УЗ контрастирования при помощи наших контрастных агентов является уникальной для России, безопасна для человека в сравнении с КТ и МРТ с контрастом и дешевле.

Конкурирующие смежные технологии

- Конкурировать возможно с контрастированием в КТ и МРТ, но данные методы имеют ограничения по частоте и применению в целом, а также не всегда доступны в сравнении с УЗИ.

Стадия и дальнейшая реализация

- Данный проект на стадии разработанного прототипа контрастного агента для УЗИ.
- Дальнейшая разработка проекта требует масштабирования синтеза, поиска оптимальной формуляции для хранения и транспортировки препарата (заморозка и/или лиофилизация).
- На следующем этапе будет необходимо сотрудничество с фарм-индустрией для осуществления доклинических и клинических исследований.

Необходимые для реализации ресурсы

- Центр коллективного пользования биовизуализации Сколковского института науки и технологий для исследования получаемых контрастных агентов.
- Оборудование и компетенции Лаборатории биофотоники Сколтеха для производства контрастного агента в лабораторных масштабах.
- Диагностический УЗИ-аппарат Mindray DC-60 Exp, который позволяет визуализировать использование контрастного агента.
- Договорённости с Отделом визуальной диагностики Центра им. Кулакова и Моники о предоставлении использования имеющихся УЗИ приборов различных производителей для адаптации фантома.

Информационный задел о проекте



Научно-публицистический задел

- Темой разработки контрастных агентов для УЗИ научная группа занимается в течение последних 5 лет. Мы являемся единственной активной научной группой в РФ по разработке контрастных агентов УЗИ. На данный момент более 10 публикаций статей по данной теме в базе данных SCOPUS/WOS, а также 3 статьи в редакциях высокорейтинговых журналов на рецензии (IF>9, Q1). Основные 5 публикаций по теме проекта:
- [1] P. G. Rudakovskaya et al., "Microbubbles Stabilized by Protein Shell: From Pioneering Ultrasound Contrast Agents to Advanced Theranostic Systems," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 6, 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14061236.
- [2] A. N. Sencha, P. G. Rudakovskaya et al., "General aspects of the use of contrast agents in diagnostic ultrasound: History and current state of the technology: Review of contrast agents," in *Contrast-Enhanced Ultrasound: From Simple to Complex*, A. N. Sencha and Y. N. Patrunov, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 1–9. doi: 10.1007/978-3-030-91764-7_1.
- [3] R. A. Barmin, P. G. Rudakovskaya et al., "Air-filled bubbles stabilized by gold nanoparticle/photodynamic dye hybrid structures for theranostics," *Nanomaterials*, vol. 11, no. 2, pp. 1–17, Feb. 2021, doi: 10.3390/nano11020415.
- [4] R. A. Barmin, P. G. Rudakovskaya et al., "Impact of fluorescent dyes on the physicochemical parameters of microbubbles stabilized by albumin-dye complex," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 647, p. 129095, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.colsurfa.2022.129095.
- [5] R. A. Barmin, P. G. Rudakovskaya et al., "Albumin microbubbles conjugated with zinc and aluminum phthalocyanine dyes for enhanced photodynamic activity," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 219, p. 112856, 2022, doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112856.



Медийный задел

По результатам работ, посвященных разработке ультразвуковых контрастных веществ, были проведены следующие научно-популярные выступления и публикации:

1. Семинар «Десятилетие науки и технологий» с представителями РФ, АНО «Институт развития Интернета». Лекция Рудаковской П.Г. "Многофункциональные микропузырьки для визуализации и терапии».
2. Выступление Рудаковской П.Г. на Радио МАЯК в программе «Физика и лирика» на тему: «Бесплодие: какие новые материалы помогают в диагностике и лечении...» <https://smotrim.ru/audio/2673633>
3. Статья на платформе DZEN (блог Сколтеха) «Как микропузырьки помогают анализировать различные заболевания с использованием ультразвука» <https://dzen.ru/media/scimag/kak-mikropuzyrki-pomogaiutdiagnostirovat-razlichnye-zabolevaniia-s-pomosciu-obychnogo-uzi63c104671e64a54a9942bab5>
4. Выступление Рудаковской П.Г. лекторий общества Знание: «УЗИ – сделаем внутренний мир ярче»
5. Выступление Рудаковской П.Г. в рамках III Конгресса молодых ученых в Сириусе с лекцией: «Микропузырьки: новые материалы для диагностики...»



Интеллектуальная собственность

- Сейчас идет процесс патентования структуры и методики получения прототипа контрастного агента.



Защита прав на интеллектуальную собственность

Необходимые документы:

- патент на способ и изобретение,
- в дальнейшем лицензирование, сертификация.



Отличие от конкурентов

- В России не представлены контрастные агенты для УЗИ.
- Если рассматривать мировую практику, то мы ставим цель создания контрастного агента, который будет эффективнее в сравнении с существующими: длительное время контрастирования после введения, длительный срок хранения, высокий контрастный отклик, а также возможности модификации для задач молекулярной визуализации и сочетания диагностики и адресной доставки лекарств под контролем УЗИ, то есть препарат конкурентноспособен в сравнении с мировыми конкурентами.
- Себестоимость нашего конечного продукта должна быть ниже зарубежных аналогов благодаря низкой себестоимости исходных компонентов и отсутствию расходов по импорту.



Конкуренты

- В России не представлены.
- На мировом рынке представлены SonoVue, Sonazoid, Definity, Optison.
- В России проблему решают сложным, дорогостоящим и не всегда легальным параллельным импортом
- УЗИ с контрастом в клинике заменяют на более дорогостоящие, сложные, токсичные и даже инвазивные процедуры. Так, например, УЗИ с контрастом для диагностики бесплодия заменяют КТ с контрастом (токсично) или лапароскопией (инвазивная операция).

Конкурентный анализ

9

Параметр анализа	Наш агент	SonoVue	Sonazoid	Definity	Optison
Газовое ядро	Серы гексафторид	Серы гексафторид	Перфторбутан (декафторбутан)	Перфлутрен (октафторпропан)	Перфлутрен (октафторпропан)
Стабилизирующие агенты (оболочка)	Комплекс альбумина и амфифильного сополимера N-винилпирролидона и акриловой кислоты.	дистеароилфосфатидилхолин - 0.19 мг, дипальмитоилфосфатидилглицерол натрия - 0.19 мг, пальмитиновая кислота - 0.04 мг.	Гидрогенизированный фосфатидилсерин яичного желтка (HEPS)	1 мл содержит 0.75 мг липидной смеси (0.045 мг натриевой соли фосфатидовой кислоты (DPPA), 0.401 мг дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), и 0.304 мг пэгилированного дипальмитоилфосфатидилэтаноламина (MPEG5000 DPPE)	альбумин 10 мг/мл, ацетил триптофан 0.2 мг/мл, каприловая (октановая) кислота 0.12 мг/мл

Конкурентный анализ

10

Параметр анализа	Наш агент	SonoVue	Sonazoid	Definity	Optison
Вспомогательные вещества	Могут быть включены при необходимости	макрогол 4000 - 24.56 мг	Сахароза	103.5 мг пропилен гликоль, 126.2 мг глицерина, гидро- (2.34 мг) и дигидро- (2.16 мг) ортофосфаты натрия, 4.87 мг хлорида натрия pH 6.2-6.8	Натрия хлорид 0.9%
Время циркуляции	До 20 минут	8 минут	8 минут	8 минут	6 минут
Спектр применения	Включает в себя спектр применения зарубежных агентов	Кровоток, женские репродуктивные органы		Гематозэнцефалический барьер, кровоток	

Экономическая значимость проекта

11

Целевая аудитория

- Крупные медицинские центры, включая клиническое и поликлиническое звенья
- Медицинские университеты, исследовательские центры
- Специалисты ультразвукового профиля.

Стоимость и сроки реализации и окупаемости

Средняя стоимость разработки конечного проекта

20 млн. рублей (не включая маркетинговые расходы).

- Срок реализации проекта – 5 лет;
- Срок окупаемости проекта – следующие 5 лет.

Пилотирование и внедрение

- На этапе **пилотирования** планируется взаимодействие с центром им. Кулакова как ключевым центром экспертизы, а также с больницей МОНКИ, что позволит в дальнейшем выйти на широкое применение. Указанные центры являются обучающими для врачей (повышение квалификаций) и формирующими мнение врачебного сообщества.

Внедрение:

- Сотрудничество с московскими медицинскими университетами.
- Обучающие курсы для врачей УЗИ профиля.
- Участие в профильных всероссийских форумах и конференциях с целью демонстрации эффективности метода и применения контраста для УЗИ
- Сотрудничество с фармацевтическим кластером и технопарками Москвы по масштабированию синтеза готового продукта.

БИЗНЕС-МОДЕЛЬ

– + Описание бизнес-модели и принципа работы:

Ключевые действия необходимые для работы:

- 1) Найти дополнительное финансирование для масштабирования и создания оптимальной формуляции на основе прототипа.
- 2) Найти фарм партнеров для клинических испытаний и выхода на фарм рынок.

Этапы производства:

- Получение комплексов
- Синтез микропузырьков
- Отчистка препарата
- Лиофилизация/заморозка для долгого хранения

Для каналов сбыта:

- Активное участие в выставках и конференциях;
- Взаимодействие врачами специализирующимися на УЗИ;
- Налаживание контакта с фармацевтическими компаниями.



Предоставленная ценность:

- Разработанный контраст для УЗИ решает проблемы ранней диагностики, упрощает процесс диагностики целого спектра заболеваний, позволяет заменить более сложные, токсичные и дорогостоящие методы (КТ, МРТ, ПЭТ) на УЗИ. Контраст для УЗИ решает существующие минусы УЗ-диагностики: сложность анализа получаемых данных, проблемы с верификацией результатов, зависимость от человеческого фактора – квалификации специалиста. И делает метод УЗИ универсальным и оптимальным.
- В нашей научной группе разрабатывается клинический аналог контрастного агента Optison, обладающий плюсами существующих контрастных агентов и необладающий их минусами. Уникальный состав совмещающий несколько биосовместимых компонентов позволяет обеспечить высокий контраст, стабильность и биосовместимость – качества основные для контрастного вещества. Чувствительность контрастного агента к ультразвуку позволяет оценить патологические процессы в течение нескольких минут и без интоксикации организма.

12



Каналы продаж:

- Основными нашими клиентами являются крупные медицинские центры, клиники здоровья женщин, медицинские университеты, исследовательские центры и лаборатории, врачи гинекологи, специалисты ультразвукового профиля.
- На данный момент мы уже сотрудничаем с врачами УЗИ и гинекологами.
- Также мы ведем переговоры с фармацевтическими компаниями.
- Каналы сбыта: Фармацевтические фирмы и в рамках выставок, мастер-классов и конференций, организуемых партнёрами. В дальнейшем аптеки и медицинские центры.



Результат

Получен прототип контрастного агента, показаны его стабильность, биосовместимость с клеточными линиями человека. Показано контрастирование на модели человеческого сосуда и кровотоке крыс.

Далее: оптимизация состава и контрастных свойств, подготовка к преклиническим и клиническим исследованиям, патентование.



Что вам сейчас нужно для эффективной реализации проекта?

- Срок реализации проекта – 5 лет;
- Срок окупаемости проекта – 5 лет.



План реализации

1. Масштабирование синтеза, создание оптимальной формуляции препарата. (1ый год, 5 млн)
2. Контроль УЗИ свойств (длительность и интенсивность контрастирования) в модельных материалах и мелких лабораторных животных. (1ый год, 3 млн)
3. Клеточные эксперименты по биосовместимости и доклинические исследования. (2ой год, 14 млн)
4. Определение биораспределения и бионакопления на мелких лабораторных животных. (2ой год, 4 млн)
5. Клинические исследования и дальнейшее продвижение на рынок. (3-7ой годы, 200 млн)

До выхода на рынок необходимо: 7 лет, 226млн

Команда



**Рудаковская Полина
Григорьевна**

- 1.Руководитель проекта
- 2.Руководитель научной группы по УЗИ контрастированию, к.х.н.
- 3.10+ лет научной работы в области медицинской диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) и дизайне контрастных агентов (МГУ, РХТУ, Сколтех)
- 4.30+ научных публикаций



**Естифеева Татьяна
Михайловна**

- 1.Менеджер проекта, химик технолог
2. 3+ года научной работы с контрастными агентами для УЗИ
- 3.2 научные публикации
- 4.Опыт механической и физико-химической характеристики контрастных агентов для УЗИ



**Калиниченко Галина
Леонидовна**

- 1.Исполнитель, химик синтетик
- 2.2+ лет научной работы в области медицинской диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) и дизайне контрастных агентов (Сколтех)

14

Нашей исследовательской командой накоплен пятилетний опыт по работе с КА для УЗИ, синтезу и исследованию свойств микропузырьков, влиянию состава микропузырьков на их свойств. Нами опубликовано более 10 научных статей на тему КА для УЗИ.

Нашим научным партнером является ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского и врач Екатерина Сенча. Данный специалист имеет обширный опыт по работе с УЗИ, как с животными, так и с людьми. Также она имеет медицинское образование позволяющее оценивать необходимость и возможность применения разрабатываемых КА, доступ к Виварию Моник , возможность проводить исследования на мелких лабораторных животных.

Екатерина имеет доступ к высококласному УЗИ - оборудованию, для контроля эффективности разрабатываемых КА.