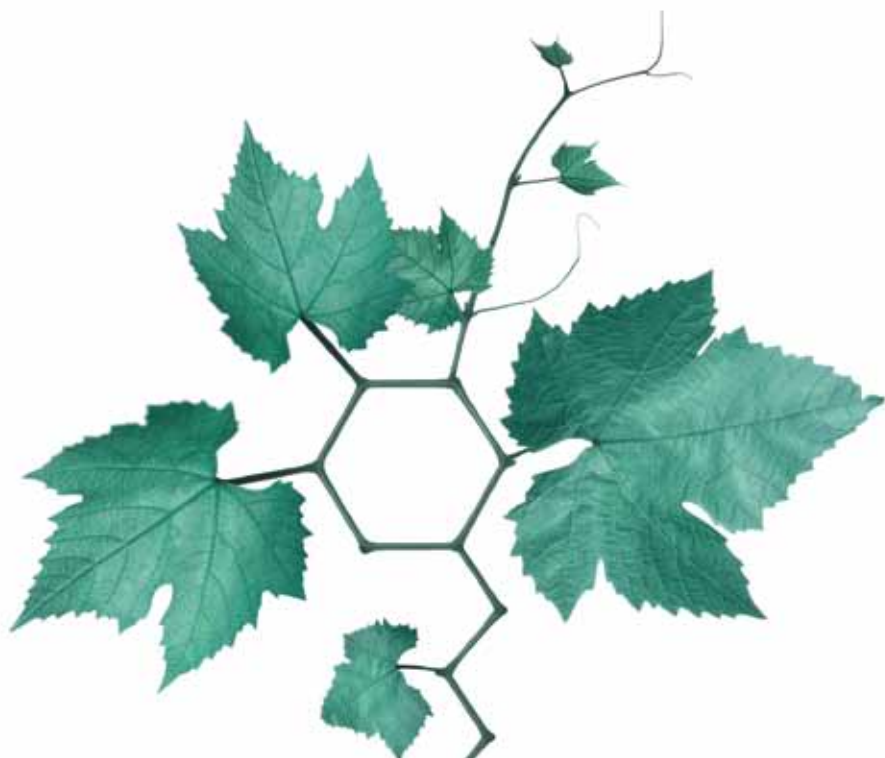


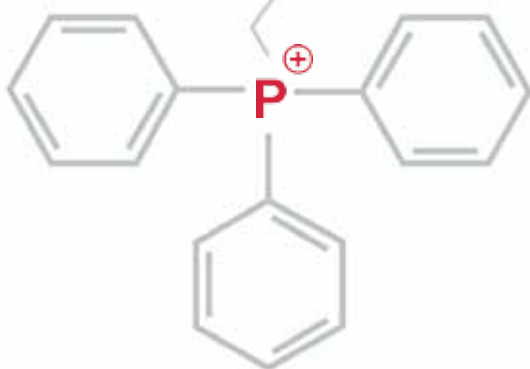


МГУ им. М.В.Ломоносова



SkQ

Ионы Скулачева



ВИЗОМИТИН®

капли глазные

Первый зарегистрированный препарат на основе митохондриальных антиоксидантов — «Ионов Скулачева»

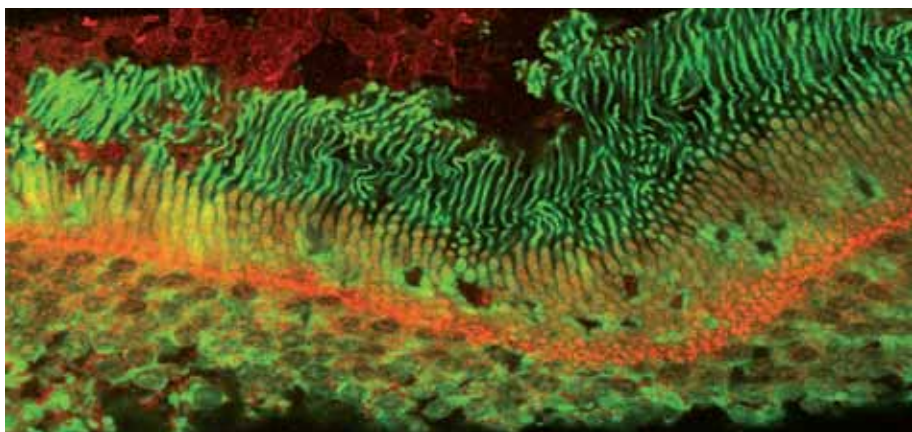
Свободные радикалы и активные формы кислорода

Общеизвестно, что в патогенезе многих болезней ключевую роль играет окислительный стресс — повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей и органов.

Ткани глаза особенно уязвимы для атаки свободными радикалами и активными формами кислорода (АФК) поскольку:

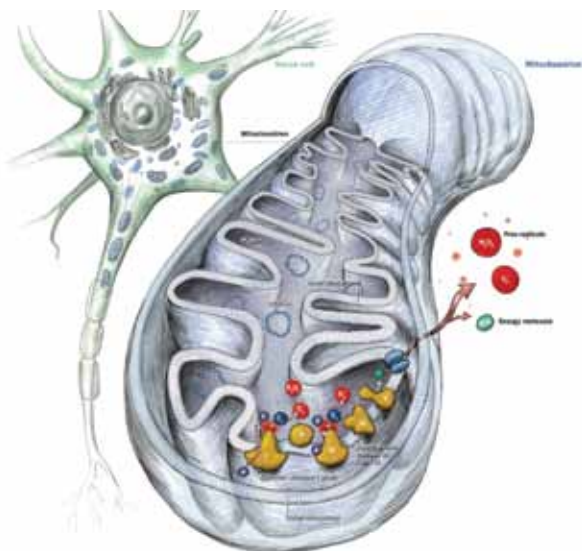


- 1** Из-за своих функциональных особенностей глаз не может быть защищен от прямого воздействия света и высоких концентраций кислорода, в отличие от остальных органов и тканей, которые наш организм может спрятать от этих главных факторов окислительного стресса.
- 2** Кванты света, постоянно проникающие в ткани глаза (и в первую очередь — сетчатку и пигментный эпителий), превращают молекулы кислорода в свободные радикалы, запускающие цепную реакцию окислительного стресса. Глаз специально фокусирует свет, подвергая тем самым смертельному риску самые уязвимые структуры – нервные клетки.
- 3** Важнейшие ткани глаза относятся к нервной системе, особенно уязвимой для окислительного повреждения.



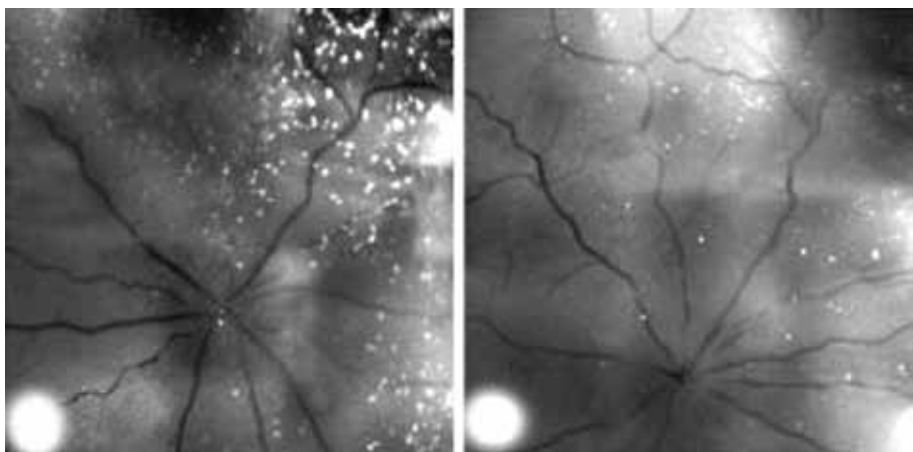
Фоточувствительные клетки сетчатки – объект атаки свободных радикалов

Наряду с выполнением жизненно важных функций митохондрии являются самыми мощными производителями эндогенных активных форм кислорода в наших клетках.



Митохондрии — внутриклеточные органеллы, снабжающие энергией все процессы жизнедеятельности организма за счет окислительного фосфорилирования. Электрон-транспортная цепь митохондрий обеспечивает запасание энергии, высвобождаемой в процессе дыхания, создавая электрохимический потенциал на внутренней мембране митохондрий. Далее митохондрии превращают энергию этого потенциала в макроэргическое соединение АТФ.

Наряду с выполнением этой функции митохондрии способны образовывать активные формы кислорода. АФК как крайне реакционно-способные вещества, запускают перекисное окисление липидов и другие процессы окислительного стресса. Недостаточная антиоксидантная защита митохондрий приводит к запуску необратимых процессов запрограммированной клеточной гибели.

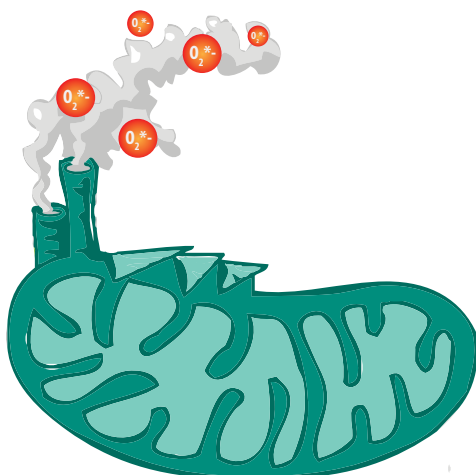


Апоптоз в ганглиозных клетках (белые точки), вызванный индуцированной глаукомой (слева). Справа – снимок глазного дна контрольного животного с подавленным запуском апоптоза.

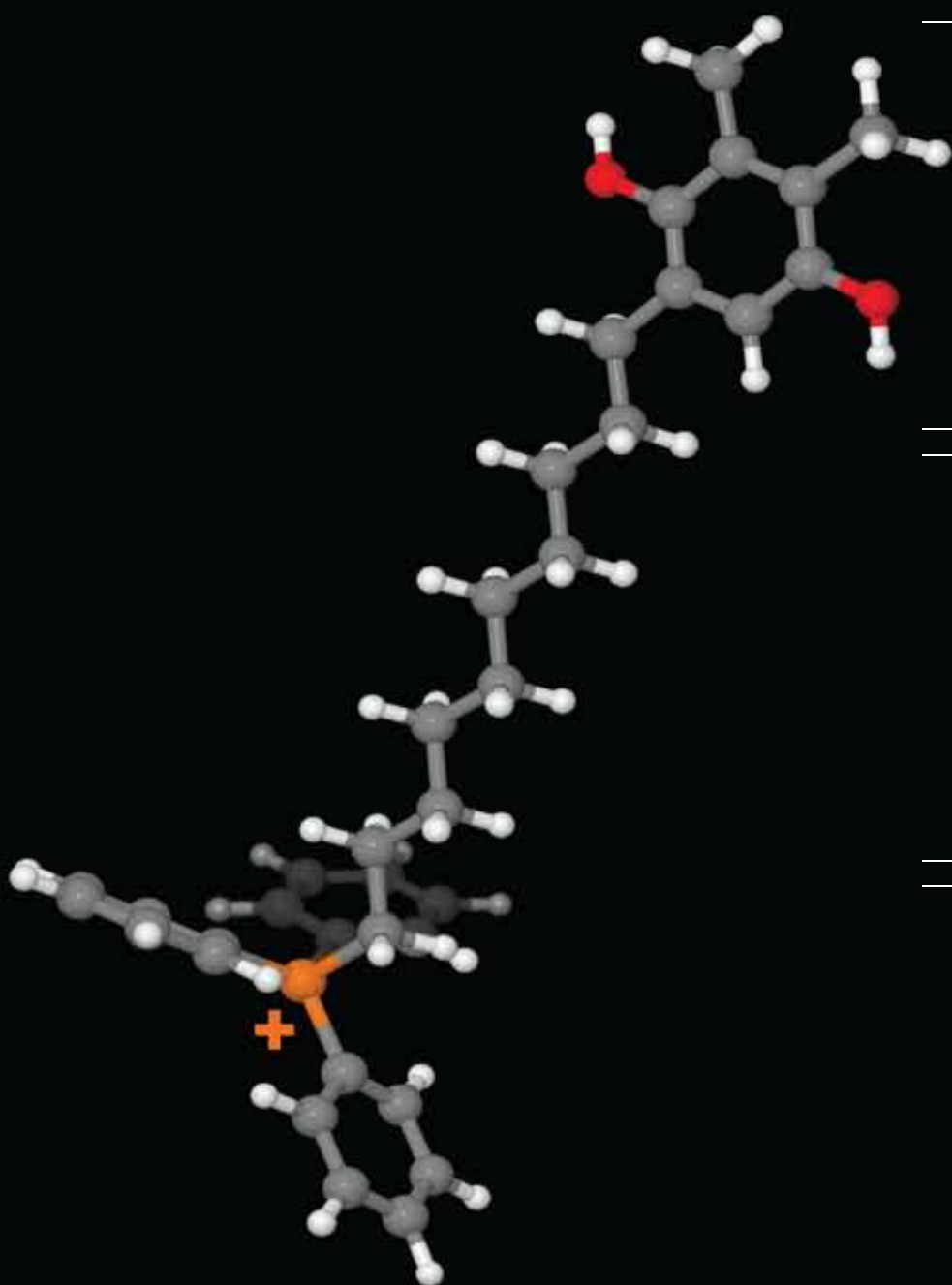
Главная проблема — отсутствие препаратов, направленных в митохондрии.

Поскольку именно митохондрии являются основным источником АФК в клетке, необходимо доставить в эти органеллы существенные количества антиоксиданта. Ненаправленный препарат распределяется по всей клетке и организму, что заставляет использовать огромные дозы, большая часть которых не достигает митохондрий и даже наносит вред, поскольку в высоких концентрациях большинство антиоксидантов работают наоборот, как прооксиданты.

Эти особенности, по-видимому, и определяют крайне низкую эффективность традиционных антиоксидантов в терапии глазных болезней, ассоциированных с окислительным стрессом.



Наша цель — направить антиоксидант в митохондрии.



Катион SkQ1
восстановленная форма

Визомитин®

Активное вещество глазных капель Визомитин® — пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (митохондриальный антиоксидант SkQ1) в дозировке 155 нг/мл.

Пластохинол — мощнейший природный антиоксидант, переносчик электронов из хлоропластов растений

C₁₀ — линкер (декан), позволяющий точно расположить молекулу SkQ1 в мембране

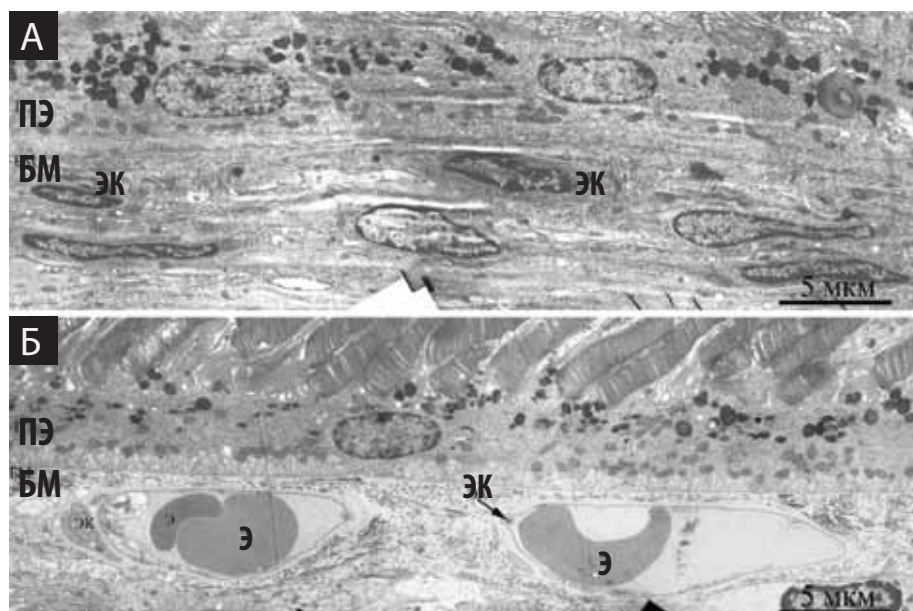
«Ион Скулачева» - трифенилфосфоний. Положительно заряженная группа, адресно доставляющая все соединение в митохондрии

Первый в мире зарегистрированный препарат, направленно воздействующий на митохондрии.

Результаты экспериментов на животных

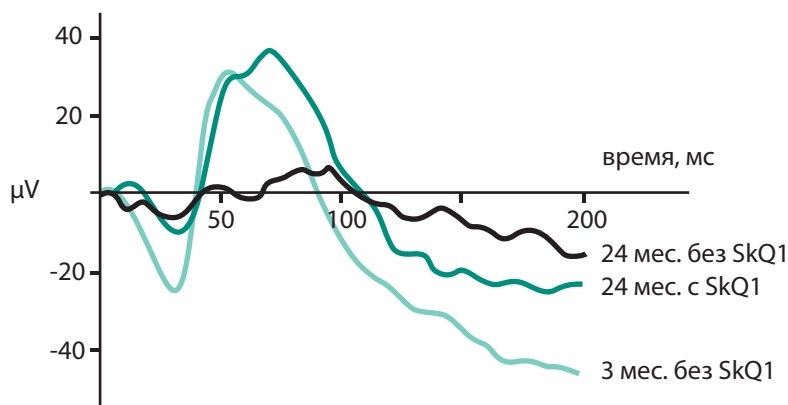
Дегенерация сетчатки

SkQ1 (действующее вещество капель Визомитин®) останавливает возрастную дегенерацию сетчатки и хориокапиллярного комплекса.



Сравнительная картина ультраструктуры хориокапиллярного комплекса крыс OXYS: а - в возрасте 25 месяцев; б - в возрасте 25 месяцев, получавших лечение SkQ1 в концентрации 250 нМ в течение 5 месяцев. ПЭ - пигментный эпителий; БМ - мембрана Бруха; ЭК - эндотелиальная клетка; Э - эритроцит.

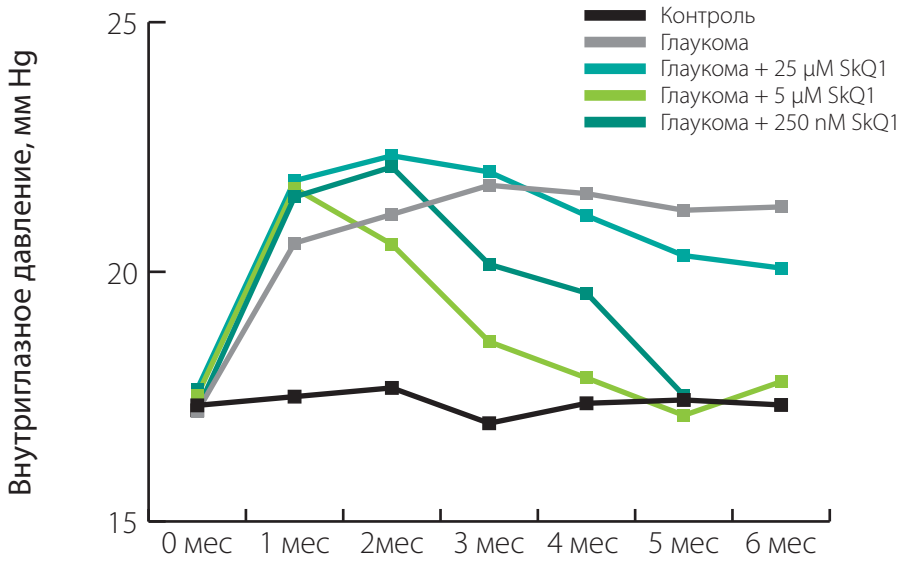
Электрофизиологическое исследование



Электроретинограмма крыс OXYS. SkQ1 предотвратил возрастную потерю зрения, связанную с развитием и дистрофии сетчатки у экспериментальных животных.

Глаукома

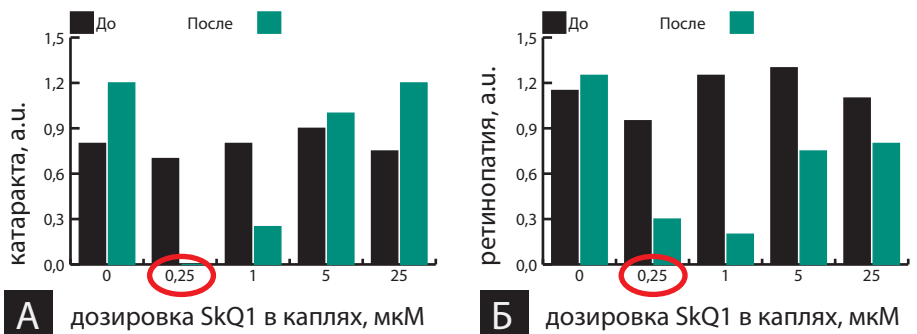
Экспериментальная глаукома у кроликов.



Изменение внутриглазного давления у кроликов, вызванное инъекцией гипромелозы (НРМС) и терапевтический эффект инстилляций глазных капель с различными дозировками SkQ1. Черная кривая – здоровые животные, серая – животные с индуцированной инъекцией гипромелозы глаукомой, не получавшие терапии, цветные кривые – животные с индуцированной глаукомой, получавшие капли Визомитин® с различной концентрацией SkQ1.

Из статьи Iomdina et al, Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits. Front. Biosci. (2015) 20:892-901.

Лечение уже развившихся катаракты и дистрофии сетчатки у крыс OXYS, подбор дозы

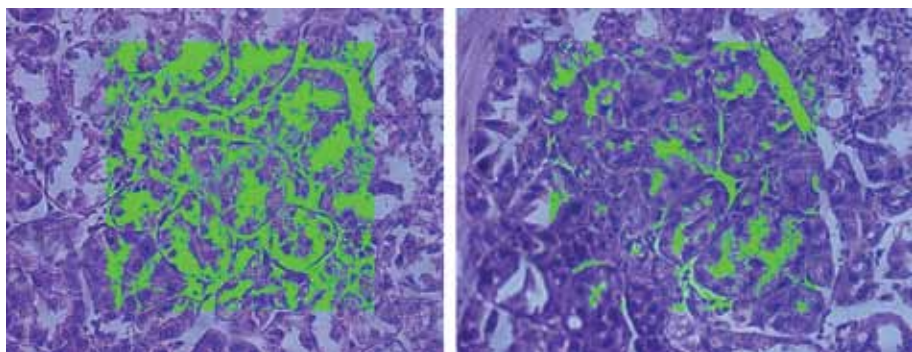


Результаты 1,5-месячного лечебного курса капель с различной дозировкой SkQ1 крыс OXYS с возрастной катарактой (А) и дистрофией сетчатки (Б).

Синдром сухого глаза

Эксперимент на животных: лечебный эффект глазных капель Визомитин®:

Оценка лечебного эффекта капель Визомитин® с помощью гистологического исследования слезной железы старых крыс OXYS — зеленым показано компьютерное измерение степени запустевания тканей слезной железы.

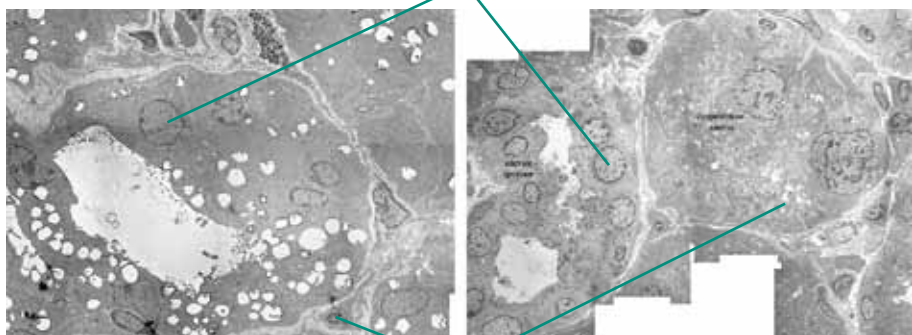


Плацебо

Визомитин®

Электронная микрофотография секреторной клетки и клеток протока старых (22 мес.) крыс Вистар:

Клетки, выстилающие проток



Контроль

Секреторная клетка

Визомитин®

Слезная железа молодых (3 мес.) крыс Вистар:



Клетки, выстилающие проток

Секреторная клетка

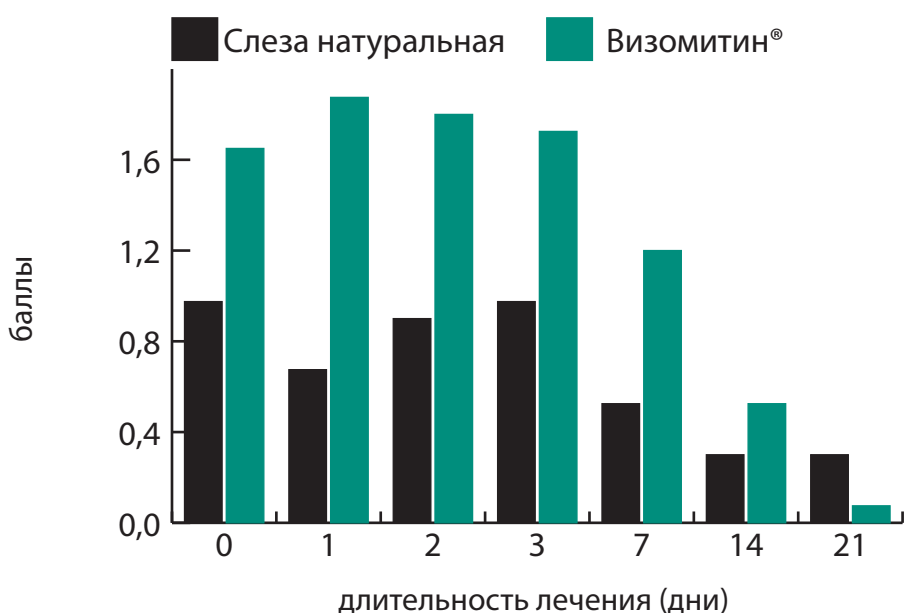
Клинические исследования

Визомитин®

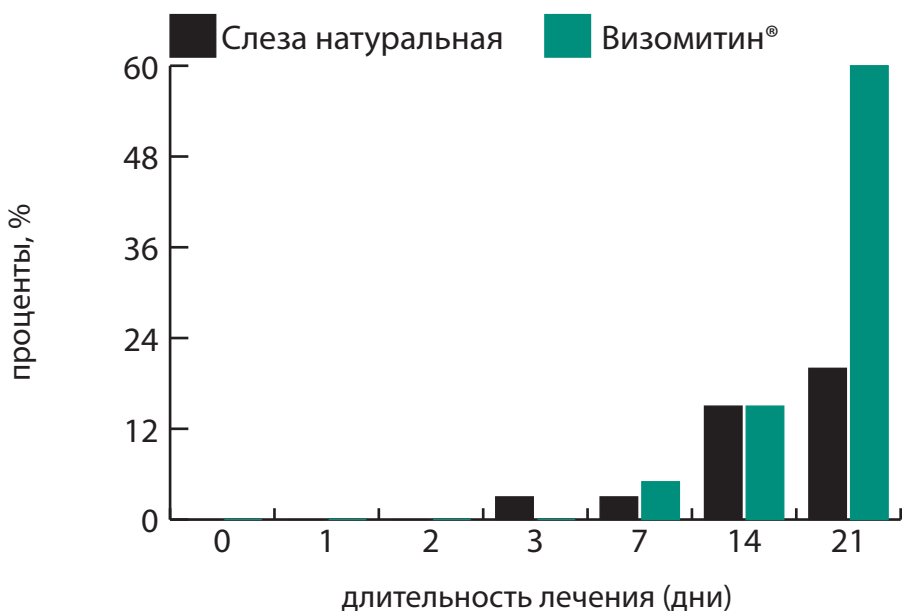
Синдром "сухого глаза" — типичный признак старения.

Результаты открытого рандомизированного исследования.
Препарат сравнения — «Слеза натуральная» (Alcon).

Динамика поражения роговицы на фоне лечения Визомитином® и препаратом сравнения



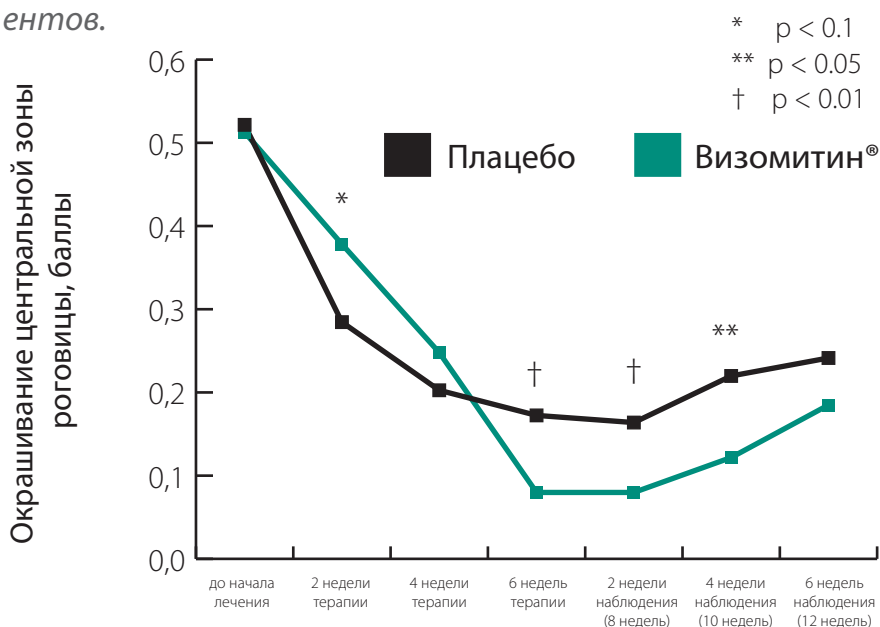
Доля пациентов, не предъявляющих жалоб, на фоне лечения Визомитином® и препаратом сравнения



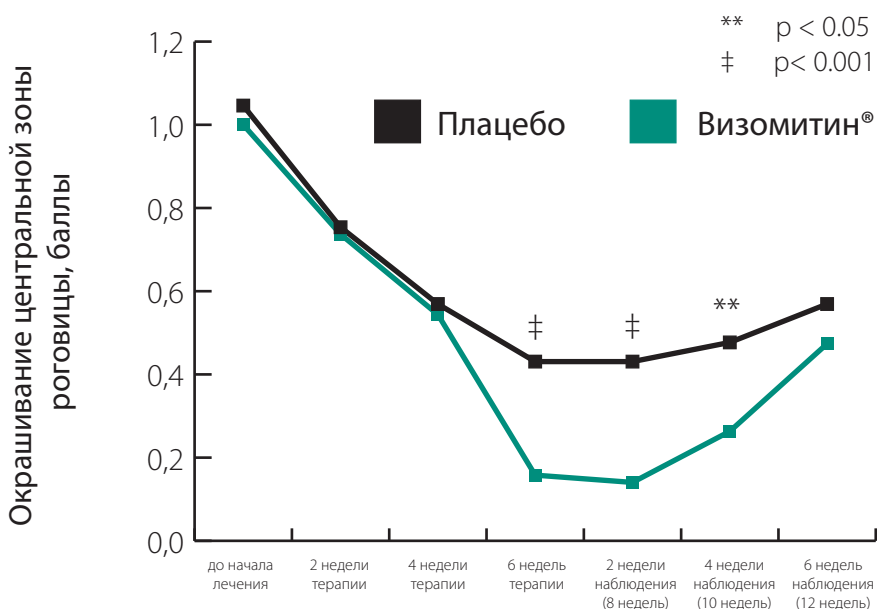
Результаты международного мультицентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (ММКИ)

Исследование проводилось в 10 центрах. Пациенты с ССГ различной степени тяжести слепым образом получали Визомитин или контрольные капли, отличающиеся только отсутствием SkQ1 в своем составе, но содержащие все остальные компоненты Визомитина®. Таким образом, контрольные капли представляли собой препарат гипромелозы. Курс терапии составлял 6 недель, после которых пациентов наблюдали в течение еще 6 недель для отслеживания посттерапевтического эффекта препарата.

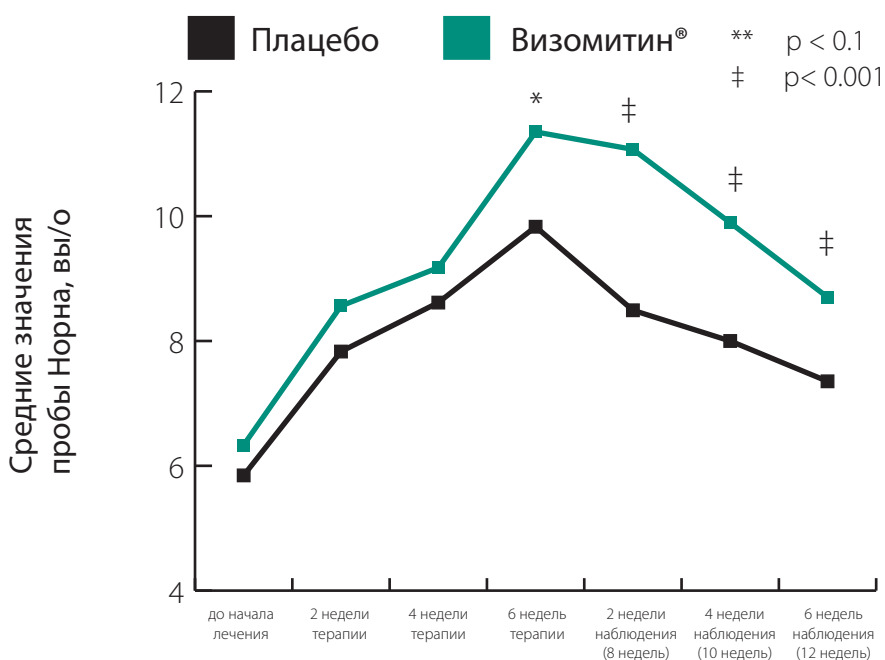
Среднее значения степени поражения роговицы у всех пациентов.



Среднее значения степени поражения роговицы у пациентов с более выраженным ССГ.



Среднее значения пробы Норна у пациентов с более выраженным ССГ.



По результатам исследований препарат рекомендован к применению как **кератопротекторное средство**.

В России впервые в мире зарегистрирован лекарственный препарат с митохондриально-адресованным антиоксидантом в качестве основного действующего вещества.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Визомитин®

Регистрационный номер ЛП-001355

Торговое название препарата: Визомитин®

Международное непатентованное название или группировочное название: —

Лекарственная форма: капли глазные

Состав на 1 мл:

Активное вещество:

Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) 0,155 мкг

Вспомогательные вещества:

Бензалкония хлорид 0,1 мг, гипромеллоза 2 мг, натрия хлорид 9 мг, натрия дигидрофосфат дигидрат 0,81 мг, натрия гидрофосфата додекагидрата 1,16 мг, натрия гидроксида 1 М раствор до pH 6,3 – 7,3, воды для инъекций до 1 мл.

Описание: Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Кератопротекторное средство.

Антиоксидантное средство.

Код АТХ: S01XA

Фармакологические свойства



Фармакодинамика

Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) является производным пластохинона, который через линкерную цепь (C10) связан с остатком трифенилфосфина. ПДТФ в низких (нанолярных) концентрациях проявляет высокую антиоксидантную активность. Также оказывает стимулирующее действие на процесс слезопродукции, эпителизации, способствует повышению стабильности слезной пленки.

Одной из причин развития возрастной катаракты является повреждающее действие ультрафиолетового излучения, которое инициирует процессы фотоокисления, приводящие к денатурации основного структурного компонента хрусталика – кристаллинов. Первой защитой тканей глаза от ультрафиолетового излучения является слезная жидкость, которая поглощает ультрафиолетовый свет в диапазоне 240-320 нм и нейтрализует его за счет компонентов антиокислительной активности слезной жидкости. По данным доклинического изучения, противокатарактальное действие препарата Визомитин® связано с повышением уровня экспрессии основных белков хрусталиков α -кристаллинов, восстановлением эпителия хрусталиков и активизацией энергетических процессов в нём. По данным клинического исследования, у пациентов с возрастной катарактой, применявших препарат Визомитин®, отмечено повышение антиоксидантной активности слезы.

Фармакокинетика

Исследований фармакокинетики у человека не проводилось. В доклинических исследованиях на животных распределение ПДТФ в органах и тканях происходило в течение 48 ч после внутривенного и внутривидеального введения. Было обнаружено, что ПДТФ присутствует в наибольших концентрациях в тканях почки, печени и сердце в течение 1 ч после введения. ПДТФ относительно быстро подвергается ферментативному расщеплению и ковалентному связыванию с белками.

Показания к применению



Синдром «сухого глаза».

Начальная стадия возрастной катаракты.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Адекватных контролируемых исследований у беременных и кормящих грудью женщин не проводилось. Не рекомендуется назначать препарат во время беременности. При необходимости назначения в период лактации на период лечения грудное вскармливание следует прекратить.



Способ применения и дозы

Синдром «сухого глаза»: по 1-2 капли препарата в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки. Длительность курса лечения устанавливается врачом в зависимости от тяжести заболевания.

Начальная стадия возрастной катаракты: по 1-2 капли препарата в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки. Длительность курса лечения - 6 месяцев. В ходе терапии препаратом необходимо наблюдение офтальмолога с целью оценки степени прогрессирования заболевания и необходимости продолжения консервативной терапии.

Побочное действие

Аллергические реакции.

Со стороны органов чувств: возможно кратковременное ощущение жжения и рези в глазах после закапывания.

Передозировка

Данные о передозировке при местном применении отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При необходимости можно применять одновременно с другими глазными каплями. При этом перерыв между инстилляциями должен быть не менее 5 минут.

Особые указания

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Если после применения препарата возникает кратковременная нечеткость зрения, до его восстановления не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

Капли глазные концентрацией 0,155 мкг/мл в полиэтиленовых флаконах по 5 мл с пробками - капельницами и навинчиваемыми колпачками. Каждый флакон с инструкцией по применению помещен в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2-8°C.

Вскрытый флакон хранить в защищенном от света месте при температуре 2-8°C; использовать в течение 1 месяца.

Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. Вскрытый флакон использовать в течение 1 месяца.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата

ЗАО «Фрамон», 121552, г. Москва, ул. Черепковская, д.15, стр.7

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества и принимающая претензии от потребителей:

ООО «Митотех», 119992, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 77, к. 21.

Телефон/Факс (495)939 5945

Перспективы

Механизм действия митохондриально-адресованных антиоксидантов класса SkQ1 предполагает, что эти вещества перспективны для терапии многих возрастных заболеваний глаз. Это подтверждено результатами доклинических испытаний, что позволило начать клинические исследования препарата Визомитин® по нескольким показаниям.

Список недавно завершенных клинических исследований (результаты будут опубликованы в ближайшее время):

- 1** Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у больных с первичной открытоугольной глаукомой
- 2** Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у больных с возрастной катарактой
- 3** Наблюдательное исследование применения глазных капель Визомитин® у пациентов с возрастной катарактой.
- 4** Наблюдательное исследование применения глазных капель Визомитин® у пациентов с открытоугольной глаукомой.
- 5** Инициативное исследование применения глазных капель Визомитин® для восстановления роговицы, поврежденной длительным применением контактных линз [Максимова и др. (2014) Медицинский Совет, 17, 134-137].
- 6** Клиническое исследование в США: совмещенное испытание I и II фазы (двойное слепое плацебоконтролируемое) применения глазных капель Визомитин® (в двух дозировках) у пациентов с синдромом сухого глаза.

Планируемые исследования:

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у больных с возрастной макулярной дистрофией

В исследовании препарата участвуют:

- Московский НИИ Глазных болезней им. Гельмгольца
- НИИ Глазных болезней РАМН
- Кафедра офтальмологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
- Кафедра офтальмологии, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
- Кафедра офтальмологии, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Минздравсоцразвития России
- Кафедра офтальмологии, Новосибирский государственный медицинский университет
- Кафедра глазных болезней, Саратовский государственный медицинский университет
- Кафедра офтальмологии, Омская государственная медицинская академия
- НИИ глазных болезней, Самарский государственный медицинский университет
- Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
- Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
- НИИ Цитологии и Генетики Сибирского отделения РАН
- офтальмологический центр ORA, Массачуссетс, США

Основные научные публикации проекта «Ионы Скулачева»

Исходная идея проникающих ионов:

— Liberman EA, Topaly VP, Tsofina LM, Jasaitis AA, Skulachev VP. (1969), *Nature*, 222:1076-8

Гипотеза о роли митохондрий:

— Longo, Mitteldorf and Skulachev (2005), *Nat. Rev. Genetics*, 6:866-872

— Skulachev, Longo (2005), *Ann.N.Y. Acad. Sci*, 1057:145-64

— Skulachev (2005), *IUBMB Life*, 57:305-10

Основные результаты – вещества, общие исследования, модели заболеваний:

— Antonenko et al. (2008), *Biochemistry (Mosc)*, 73:1273-87

— Bakeeva et al. (2008), *Biochemistry (Mosc)*, 73:1288-99

— Agapova et al. (2008), *Biochemistry (Mosc)*, 73:1300-16

— Anisimov et al. (2008), *Biochemistry (Mosc)*, 73:1329-42

— Obukhova et al. (2009), *Aging (Albany NY)*, 1:389-401

— Patten et al (2010), *Mol. Biol. Cell*, 21:3247-57

— Plotnikov et al. (2010), *Biochemistry (Mosc)*, 75:145-50

— Demianenko et al (2010), *Biochemistry (Mosc)*, 75:274-80

— Stefanova et al. (2010), *Journal of Alzheimer disease*, 21:479-91

— Shipounova et al.(2010) *Mech. Ageing Dev.*, 131:415-21

— Plotnikov et al. (2011), *Biochim. Biophys. Acta*, 1812:77-86

— Anisimov et al. (2011) *Aging (Albany NY)*. 3: 1110-9

— Skulachev (2012) *Journal of Alzheimer disease*, 28:283-9

— Chernyak et al. (2012), *Biochemistry (Mosc.)*, 77:983-995

— Яни и соавт. (2012), *Практическая медицина*, 1(59):134–137

— Plotnikov et al (2013), *Proc.Natl.Acad.Sci*, 110: E3100-E3108

— Stefanova et al (2014), *Journal of Alzheimer Disease*, 38:681-694

— Vays et al (2014), *Aging (Albany NY)*, 6:140-148

Основные результаты – механизм действия:

- Rokitskaya et al. (2008), J. Membr. Biol. 224:9-19
- Roginsky et al. (2009), Aging (Albany NY). 1:481-9
- Severin et al. (2010), Proc. Natl. Acad.Sci. U S A., 107:663-8
- Skulachev et al. (2010), Biochim. Biophys. Acta, 1797:878-89
- Izyumov et al. (2010), Biochemistry (Mosc). 75:123-9
- Antonenko et al. (2011), J. Biol. Chem., 286:17831-40
- Silachev et al, (2012), PLOS One, 8: e51553
- Antonenko et al, (2013), PLOS One, 8:e61902
- Zinovkin et al. (2014). Aging (Albany NY). 6(8): 661-74

Эффекты на моделях глазных болезней:

- Neroev et al (2008), Biochemistry (Mosc), 73:1317-28
- Markovets et al (2011), PLoS One, 6: e21682
- Markovets et al (2011) Aging (Albany NY), 3:44-54
- Perepechaeva et al (2014), J. of Ophtalmology, 2014:530943
- Muraleva et al. (2014), Cell cycle, 13 : 3499-3505
- Iomdina et al. (2015), Front. Biosciences, 20:892-901

Обзоры результатов:

- Skulachev et al. (2009), Biochim. Biophys. Acta, 1787:437-61
- Skulachev (2009), Biochemistry (Mosc). 74:1400-3
- Skulachev et al (2011), Current drug targets, 12:800-812
- Lukashev et al. (2014), Prog Mol Biol Transl Sci. 127:251-65





МГУ им. М.В.Ломоносова

ООО Митотех
Россия 119992, Москва, МГУ, Воробьевы горы,
д.1, стр. 73а
тел./факс +7 495 939-59-45

info@mitotech.ru

www.visomitin.ru

www.skq-project.ru



ВИЗОМИТИН®

капли глазные

Первый зарегистрированный препарат на основе
митохондриальных антиоксидантов — «Ионов Скулачева»