

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
 «Инновационные фармацевтические препараты »

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Создание нового поколения инновационных нейропротекторных препаратов, обладающих пронейрогенной активностью
<i>Период исполнения проекта</i>	2013-2019 гг.
<i>Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)</i>	<p>Целью проекта является создание оригинальных инновационных нейропротекторных препаратов способных стимулировать нейрогенез и обладающих когнитивно-стимулирующими свойствами, для лечения широкого круга социально значимых заболеваний.</p> <p>Проект предусматривает сотрудничество многопрофильного коллектива, включающих в себя высокопрофессиональных химиков, биологов, фармакологов, медиков и технологов, необходимое для достижения поставленной цели проекта. Авторским коллективом выстроен алгоритм взаимодействий, в котором различные временные шаги будут подкрепляться конкретными поэтапными результатами, а именно:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в течение 2-3 лет будут проведены первичные доклинические испытания и с использованием методов компьютерной и медицинской химии оптимизирована структура соединений-лидеров для передачи их на расширенные доклинические испытания. - В течение последующих 2 лет будут полностью завершены доклинические испытания и отобраны препараты - кандидаты для клинических испытаний. - В среднесрочной перспективе (до 7 лет) будут проведены клинические испытания эффективности кандидатов в лекарственные препараты при лечении дегенеративных и сосудистых неврологических заболеваний, а также травм ЦНС. - В долгосрочной перспективе (15-20 лет) предполагается созданию и организация производства новых эффективных средств лечения ряда острых неврологических патологий (инсульты, травм ЦНС), а также медленно-протекающих нейродегенеративных болезней, для которых в настоящее время не существует эффективных медикаментозных методов лечения (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, хорей Гентингтона, фронто-темпоральная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, и ряд других деменций).
<i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта - 205 млн. рублей, в том числе:</i></p> <p><i>на 2013 год – 20 млн. рублей</i></p> <p><i>на 2014 год – 34 млн. рублей</i></p> <p><i>на 2015 год – 46 млн. рублей</i></p>
<i>Основания для инициации</i>	К настоящему времени проблема лечения и предупреждения острых и медленно-протекающих нейродегенеративных заболеваний наряду с

<p><i>проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i></p>	<p>сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями стала наиболее острой социальной, медицинской и финансовой проблемой в большинстве стран. Крайне актуальна она и для России. Так, проведенные в НЦПЗ РАМН эпидемиологические исследования показали, что 4,5% (более 70 тыс. чел.) московского населения в возрасте 60 и старше лет страдают деменцией альцгеймеровского типа, причем у 1,8% обследованных (более 30 тыс. чел.) выявлены выраженные и тяжелые, т.е. требующие постороннего ухода и надзора, формы слабоумия. Экстраполяция полученных данных на население старших возрастов России в целом позволяет говорить о том, что в настоящее время число больных страдающих различными формами деменции составляет 1,4-1,8 млн. человек (Гаврилова С.И., доклад на конгрессе «Человек и лекарство 2012»).</p> <p>Ключевым фактором патогенеза как острых, так и медленно-протекающих нейродегенеративных заболеваний является гибель нервных клеток. Потеря нейронов может быть как следствием острых нарушений структуры и кровоснабжения ткани, наблюдаемых при инсультах, травмах ЦНС, сосудистых деменциях, а также являться причиной цитотоксического действия продуктов патологической агрегацией нерастворимых форм белков (протеинопатии), как например, при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и ряда других нейродегенеративных расстройствах. Во всех этих случаях восстановление утраченных клеток и связей между ними можно рассматривать как исключительно новую, перспективную терапевтическую стратегию. Именно в этом направлении в ведущих медицинских центрах мира ведутся в настоящее время активные исследования. Препараты, препятствующие гибели нейронов или стимулирующие нейрогенез могут рассматриваться как новые терапевтические агенты, которые позволят модифицировать процессы, лежащие в основе развития и прогрессии нейродегенерации, и тем самым замедлить течение болезни или даже остановить ее.</p> <p>В последние годы авторами проекта было показано, что димебон и его аналоги могут успешно применяться лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсульта, а также для улучшения когнитивных функций и памяти при мягких когнитивных нарушениях. На 2-й фазе клинических испытаний Димебон проявил высокие когнитивно-стимулирующие свойства у пациентов с болезнью Альцгеймера. К настоящему времени в Институте физиологически активных веществ РАН и на кафедре органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова синтезирована большая серия (несколько сотен) структурных и биоизостерных аналогов препарата Димебона, обладающих улучшенной биодоступностью, формируется фокусированная библиотека новых аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов, а также оригинальных фармакологических композиций, не имеющих аналогов в мире, на основе которых планируется отработка модификаций и конструкции принципиально новых препаратов с заданными свойствами.</p>
<p><i>Ожидаемый</i></p>	<p>В течение первых 2-3 лет будут проведены первичные доклинические</p>

<p><i>результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>испытания и с использование методов компьютерной и медицинской химии оптимизирована структура соединений-лидеров для передачи их на расширенные доклинические испытания. В т.ч. в течение первых 2 лет на основании результатов исследований специфической фармакологической активности будут созданы фокусированные библиотеки соединений хитов, проявляющих выраженную активность (сопоставимую или превышающую препараты сравнения) в отношении процесса протеинопатии на различных трансгенных животных - моделях нейродегенеративных заболеваний.</p> <p>В течение последующих 2 лет будут полностью завершены доклинические исследования безопасности потенциального лекарственного средства, разработан лабораторный регламент синтеза препарата, разработана временная фармакопейная статья, лекарственная форма для передачи в Минздравсоцразвития для получения разрешения на проведение клинических испытаний потенциального лекарственного средства. В среднесрочной перспективе (до 7 лет) будут проведены клинические испытания эффективности и безопасности нового потенциального лекарственного средства для лечения различных нейродегенеративных заболеваний и получено разрешение на производство и медицинское применение нового лекарственного средства. В долгосрочной перспективе (15-20 лет) предполагается промышленный выпуск лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний.</p>
<p><i>Организации-участники проекта и управление проектом</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), 142432, г. Черноголовка, Московской области, Северный проезд 1. 2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет. 117234 Ленинские Горы, МГУ, Химический факультет. 3. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздравсоцразвития России. 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел. (495) 4341422. 4. НП «Альянс компетенций «Парк активных молекул» (249030, Калужская обл., г.Обнинск, Киевское шоссе д.3) 5. Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт общей патологии и патофизиологии РАМН (ИОПП), 125315, г. Москва, ул. Балтийская 8. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение Научный Центр Психического Здоровья Российской академии медицинских наук (НЦПЗ РАМН). 115522, Москва, Каширское шоссе 34. 7. Федеральное государственное бюджетное учреждение Московский Научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. 8. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена РАН, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

	<p>9. ООО «НПК «Медбиофарм» (249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе д.3)</p> <p>10. ОАО «Органика» (г. Новокузнецк, 654034, ш. Кузнецов 3).</p> <p>Головная организация – ИФАВ РАН – координирует всю работу на стадиях НИР и НИОКР (включая доклинические исследования и получение разрешения Минздрава РФ на проведение клинических испытаний). Обеспечивает заключение договора с мониторирующей организацией на стадии клинических исследований. Организует подготовку всех отчетных материалов. Является патенто-заявителем (совместно с другими участниками работ) на ИС.</p> <p>НЦПЗ РАМН координирует работу на стадиях клинических испытаний.</p>
<p><i>Наличие Соглашения о Консорциуме</i></p>	<p>Имеется Протокол о создании Консорциума.</p> <p>Имеются договора о сотрудничестве: ИФАВ РАН – МГУ, ИФАВ РАН – НЦПЗ РАМН, ИФАВ РАН – ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ИФАВ РАН – НП «Альянс компетенций «Парк активных молекул», ИФАВ РАН – ИОПП, ИФАВ РАН – НЦПЗ РАМН, ИФАВ РАН – ФГБУ "МНИИ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России, ИФАВ РАН – ОАО «Органика», ИФАВ РАН – ЗАО «Медбиофарм».</p> <p>Комплексный проект полного цикла поддержан Кекелидзе З.И., главным психиатром Министерства здравоохранения РФ, исполняющим обязанности директора Государственного научного института судебной и социальной психиатрии им. В. П. Сербского</p> <p>Проект по созданию комплексного центра по скринингу и доклиническим испытаниям потенциальных лекарственных средств в рамках настоящего КППЦ поддержан Министерством здравоохранения РФ, письмо от 24 июня 2013 года № 10-1/10/1-2928, за подписью зам. министра И.Н. Каргаманяна</p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</i></p>	<p>В рамках данного проекта предполагается провести работы по синтезу и оптимизации структуры перспективных соединений-лидеров, выполнить весь комплекс доклинических испытаний (по стандартам GLP), включающий оценку безопасности и фармакологической эффективности перспективных препаратов на адекватных биологических моделях in vitro и in vivo. На основании полученных результатов отобрать кандидат в лекарственные препарат, имеющий оптимальный спектр фармакологической активности и провести клинические испытания на больных с различными формами нейродегенеративных заболеваний. Обеспечить производство оригинального инновационного препарата.</p> <p>- В области синтеза новых оригинальных лекарственных кандидатов исследования будут развиваться в трех направлениях:</p> <p>разработка и совершенствование оригинальных синтетических подходов к получению новых нейропротекторов (гамма-карболинов, индолов, карбазолов и diazobicyclononans) и создание на их основе фокусированных библиотек для последующего биологического скрининга; компьютерный дизайн веществ-хитов и направленный синтез</p>

	<p>веществ-лидеров; оптимизация и масштабирование процесса получения и наработка опытных партий и веществ-кандидатов на основе доступного отечественного сырья.</p> <ul style="list-style-type: none">- В области биологических исследований планируется проведение скрининговых и доклинических исследований с целью отбора кандидатов в лекарства для последующей передаче на клинические испытания. С этой целью будут использованы уникальные линии трансгенных животных, моделирующие основные виды нейропротеинопатий – как ключевой стадии развития нейродегенеративных заболеваний, а также тканевые и клеточные модели для оценки пронеурогенного действия вновь синтезируемых и модельных веществ. Так, в последние годы авторами проекта были разработаны оригинальные модели различных типов протеинопатий с использованием трансгенных животных, а также впервые получены соединения, способные блокировать процессы патологической агрегации белков, а также стимулировать нейрогенез.- В области медицинских исследований планируется проведение клинических испытаний кандидата (-тов) в лекарства на больных с болезнью Альцгеймера, боковым амиотрофическим склерозом и пациентов, перенесших инсульт.- В области производства планируется создание технологического регламента производства наиболее перспективного препарата, выпуск опытных партий и переход к производству объемов, удовлетворяющих Российскому рынку.
--	--

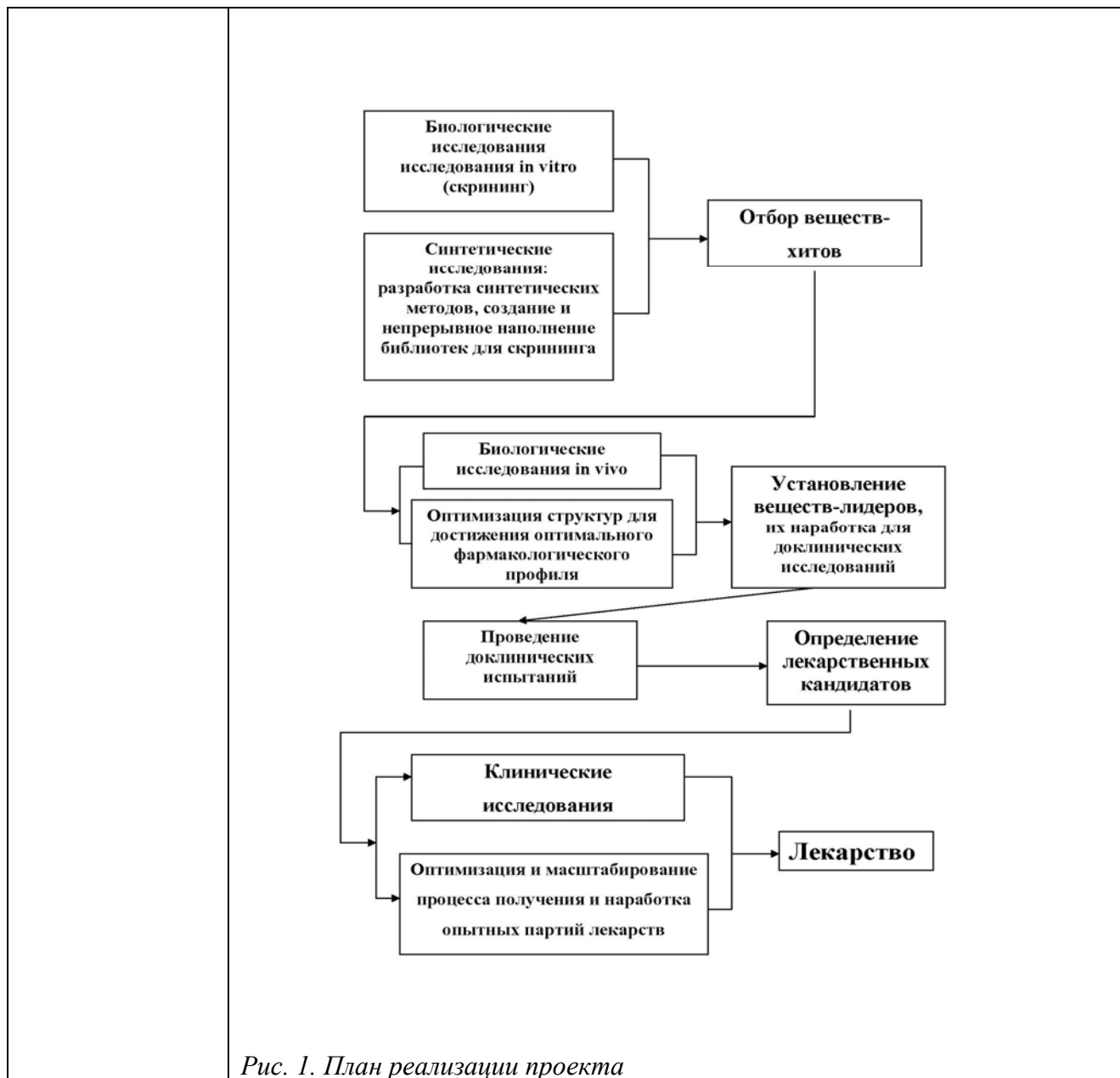


Рис. 1. План реализации проекта

<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Одной из основных причин низкой эффективности имеющихся препаратов для лечения нейродегенеративных расстройств является то, что они имеют, в основном, симптоматический характер действия, но не влияют на развитие заболевания. Принципиально новым – прорывным - подходом к созданию нового поколения нейропротекторных препаратов должна стать разработка лекарственных средств, действующих на различных стадиях патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стимулирующих нейрогенез в ЦНС, что и является предметной областью данного проекта.</p>
<p><i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Проект направлен на разработку и внедрение оригинального отечественного инновационного лекарственного препарата для лечения социально-значимых заболеваний. Представляемый проект является инновационным, позволяющий в ближайшие 5-7 лет представить на рынок России лекарственное средство новой фармгруппы – репараторов и</p>

	<p>стимуляторов нейрогенеза. Препаратов подобного типа действия нет ни в одной Фармакопее мира. На 15-20 лет ожидается его крупномасштабное производство и медицинское применение с высоким экономическим выходом.</p>
<p><i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Согласно данным, полученным в последние годы исследователями в области нейробиологии, возможна разработка нового типа препаратов, действие которых будет основано на стимуляции регенеративных возможностей нервной системы. Предположительно в ближайшие 5-7 лет будет достигнут значительный успех в понимании роли нейрональных прогениторных клеток в происходящих в центральной нервной системе патологических процессах, а также разработаны методические подходы позволяющие стимулировать и направлять процессы клеточного восстановления в нервной ткани. В долгосрочной временной перспективе (15-20 лет) будут получены практические результаты клинических испытаний препаратов обладающих пронеурогенной активностью, проанализирован опыт по разработке таких препаратов, на основе чего будут описаны и опробованы терапевтические подходы к лечению широкого круга социально значимых заболеваний (сосудистые неврологические заболевания, травмы ЦНС, нейродегенеративные болезни).</p>
<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Помимо высокой социальной значимости создания эффективных препаратов для лечения и предупреждения деменций, выведение на рынок подобных препаратов представляет исключительно высокую коммерческую привлекательность. Это иллюстрируют следующие цифры: лидирующей областью по продаже лекарственных препаратов в мире в 2009г. являлись препараты для лечения патологий ЦНС, которые составляли 15.8% от общего рынка, превосходя кардиопрепараты (14.5% рынка) (Pharmaceutical Market Trends, 2010 – 2014). В настоящее время на мировом рынке имеется крайне ограниченное число препаратов для лечения БА: ингибиторы АХЭ (донепезил, экселон, реминил) и блокатор NMDA-рецепторов - аканитол мемантин. Все они имеют ограниченный терапевтический и существенные побочные эффекты. В то же время рынок продаж только четырех упомянутых препаратов для лечения БА составил в 2009г примерно 6,8 млрд. долларов США. Сегмент лекарств для лечения БА в Европе и США является наиболее динамично развивающимся: если в среднем прирост продаж лекарств в 2010 году по сравнению с 2009 г. увеличился на 10%, то прирост продаж препаратов для лечения БА за этот же период вырос на 20%, и составил в численном выражении 8,3 млрд. долларов, т.е. около 9.5% всего рынка (Ремедиум 2010, №7; http://www.researchandmarkets.com/research/5e2110/global_alzheimer_p). Неуклонно растет спрос на подобные препараты и в России. Так, Российский фармацевтический рынок в 2010 г. составил 395, 531 млрд. руб., из которых на долю нейро- и психотропных средств приходилось 21, 5 млрд. руб. При этом рост рынка данного сегмента препаратов в 2010г. по сравнению с 2009г. составил около 9,8% (Ремедиум</p>

	2011, №3).
<i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i>	Главный социально-значимый эффект реализации данного проекта заключается в существенном улучшении качества жизни у пожилых людей, имеющих нейродегенеративные заболевания (в целом около 20% населения в возрасте 65-85 лет) и больных перенесших травмы или острые нейродегенеративные заболеваний (инсульты, инфаркты). С учетом демографической ситуации в РФ и в мире это может означать возвращение к активной производственной и творческой деятельности от 20 до 50% процентов ранее недееспособных больных.
<i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i>	Проект будет реализован в рамках законодательства РФ, однако для успешного выполнения необходимо сохранение за институтами с федеральной формой собственности прав на получение оплаты при заключении лицензионных договоров или договоров о передаче прав на интеллектуальную собственность. Для чего представляется необходимым получение соответствующего разрешения Министерства финансов РФ. В время выполнения проекта будут реализованы программы по подготовке кадров на базе ИФАВ РАН, НИИ БМХ РАМН и РНИМУ, Университета Кардиффа и Университета Маастрихта, также будет привлечён ряд зарубежных специалистов для выполнения научных задач проекта (подготовки научных кадров).
<i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН) Бачурин Сергей Олегович, директор института, д.х.н., проф., член-корр. РАН. bachurin@ipac.ac.ru 8-496-5249508

* - формат наименования файла: «Краткий_паспорт_КППЦ_ФИО контактного лица»