

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
 «Инновационные фармацевтические препараты »
КРАТКИЙ ПАСПОРТ
 комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

Наименование проекта	Разработка противоопухолевых препаратов нового поколения на основе биомиметиков и биоизостеров природных лекарственных веществ для противораковой терапии, обладающих сопряженными антипролиферативным и антиметастатическим эффектами
Период исполнения проекта	2014-2020 г.г. весь срок проекта – 7 лет, из них не менее 4 лет — клинические испытания препаратов.
Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)	<p>Стратегической целью проекта является создание эффективного отечественного препарата для лечения опухолевых заболеваний.</p> <p>В <u>ближнесрочной</u> перспективе (НИР 2014 г.) будет проведена идентификация серии низкомолекулярных химических соединений, обладающих необходимой антипролиферативной и/или антиметастатической активностью <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> и произведен отбор соединений-лидеров. Затем будет осуществлена оптимизация структур соединений-лидеров методами медицинской химии с целью достижения оптимальной эффективности, необходимых фармакокинетических и фармакодинамических параметров, проведен сбор и анализ информации о возможности возникновения лекарственной устойчивости к препаратам данного типа и проведен комплекс ранних доклинических исследований для наиболее перспективных веществ с целью отбора кандидатов для клинических испытаний.</p> <p>В <u>среднесрочной</u> перспективе (НИОКР 2015-2016 г.г.) будет проведен полный цикл доклинических испытаний и первичные ранние стадии клинических испытаний, осуществлена разработка промышленного образца(-ов) препарата(-ов), эффективность и безопасность которых будет доказана в ходе доклинических исследований, разработка лекарственных форм и налаживание производства.</p> <p>В <u>долгосрочной</u> перспективе (2017-2020 г.г.) будут проведены клинические испытания (фазы I – III), разработана формулировка лекарственной формы и разработана технология промышленного синтеза препарата, а также проведен анализ данных о результатах применения препарата (фаза IV клинических испытаний) и анализ возникновения лекарственной устойчивости по механизмам, не исследованным или не предложенным ранее.</p>
Финансирование проекта (млн.руб.)	Общее финансирование на весь период проекта - 870 млн. руб. , (2014 год – 10 млн. руб., 2015 год – 18 млн. руб., 2016-2020 г.г. — 842 млн. руб.).
Основания для инициации проекта, актуальность проекта.	Онкологические заболевания в России ежегодно уносят около 300000 человек. Каждый четвертый житель РФ встречается в своей жизни с раковыми заболеваниями. Эти заболевания в течение нескольких десятилетий лидируют в списке причин инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста в развитых странах и относятся, безусловно, к социально-значимым заболеваниям. Общее количество больных с впервые в жизни установленным диагнозом онкологического заболевания за последние десять лет увеличилось на 11% и составило более 500000 человек. Ежегодный прирост числа новых заболевших составляет 1-

	<p>2%, прогнозируется также дальнейший рост новых больных.</p> <p>Разработка и производство онкологических лекарственных средств является приоритетным направлением крупных зарубежных фармкомпаний. Большинство фармконцернов имеют в своем составе отделения онкологий, и рынок данных препаратов имеет позитивную тенденцию к росту. Более 10 противоопухолевых препаратов входят в топ 200 фармацевтических продуктов по объему продаж, и суммарный объем рынка таких лекарственных средств оценивается приблизительно в 80 млрд. долларов. В настоящее время одним из интенсивно развивающихся направлений мировых научных исследований в современной медицине, в частности, в области медицинской химии и фармакологии, является поиск новых эффективных веществ, обладающих антипролиферативной и антиметастатической активностью, что связано с перспективностью их использования в качестве средств для лечения онкологических заболеваний.</p> <p>Большие надежды возлагаются на разработку противоопухолевых препаратов нового поколения, для которых характерен новый механизм действия. К настоящему моменту синтезированы и испытаны тысячи соединений, действующих на различные молекулярные мишени в организме человека и препятствующие в той или иной степени развитию опухолевого процесса. Однако до сих пор для противоопухолевых препаратов, выведенных на мировой фармацевтический рынок, проблема «эффективность действия – токсичность» не решена. Рациональное соотношение эффективности специфического действия препаратов при малых дозах и отсутствия или минимизации неспецифических побочных токсических эффектов является важнейшей задачей современной медицины и, в частности, медицинской химии и фармакологии.</p>
<i>Ожидаемый результат</i>	<p>Основным результатом предлагаемого проекта будет низкомолекулярное лекарственное средство, обладающее антипролиферативной и антиметастатической активностями и позволяющее осуществлять терапию опухолевых заболеваний, допущенное к применению в медицинской практике.</p>
<i>Организации-участники проекта и управление проектом</i>	<p>Участники проекта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова 2. Государственный научный центр РФ ФГУП "Научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений" 3. Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова (лаборатория проблем клеточной пролиферации) 4. Институт физиологически активных веществ РАН 5. Институт химии Коми НЦ УрО РАН 6. ООО «Научно-технологическое предприятие Института химии КНЦ УрО РАН» (ООО «НТП ИХ КНЦ УрО РАН») 7. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН 8. Фармацевтический холдинг "ФармЭко", г Москва 9. Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН) 10. Ивановская государственная медицинская академия

	<p>11. Волгоградский государственный медицинский университет</p> <p>12. НП «Орхимед»</p> <p>Мониторинг проектов осуществляется силами головной организации путём координации усилий всех участников проекта. При изменении текущей ситуации будут предприняты усилия по корректировке сроков проекта, его финансирования, перераспределения средств, и др.</p>
<p><i>Наличие Соглашения о Консорциуме</i></p>	<p>Договор о сотрудничестве между МГУ им. М. В. Ломоносова и ИФАВ РАН в рамках функционирования НОЦ по медицинской химии. Соглашения ИНЭОС РАН, ИФАВ РАН, Института химии Коми НЦ УрО РАН, ООО «Научно-технологическое предприятие Института химии КНЦ УрО РАН» (ООО «НТП ИХ КНЦ УрО РАН»), Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Фармацевтического холдинга "ФармЭко" о вхождении в состав Консорциума.</p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта</i></p>	<p>а) Разработка соединений-лидеров.</p> <p>Будет осуществлена разработка общей методологии и подходов к направленному химическому синтезу новых противоопухолевых препаратов на основе биомиметиков и биоизостеров природных лекарственных веществ для противораковой терапии, обладающих сопряженными антипролиферативным и антиметастатическим эффектами. Компьютерное моделирование и конструирование соединений с направленным действием на валидированные мишени тубулин и ретиноидные рецепторы. Разработка подходов к получению низкомолекулярных соединений с направленной активностью на исследуемые мишени с использованием методологий медицинской и органической химии. Получение перспективных структур для создания эффективных ингибиторов тубулина и ретиноидных рецепторов. Проведение комплексного первичного скрининга антипролиферативной, антиметастатической и других видов противоопухолевой активности. Результатом данной стадии является подготовка не менее двух соединений-лидеров.</p> <p>б) Оптимизация отобранных соединений-лидеров с помощью стратегии и методов медицинской химии.</p> <p>Результатом работы будут являться серии соединений, относящихся к классам, лучше других зарекомендовавшим себя в ходе выполнения первичного тестирования. Будет проведен синтез оптимизированных соединений. Сроки: 1-2 год (параллельно с пунктом а).</p> <p>в) Проведение ранних доклинических исследований.</p> <p>Будет осуществлен комплексный биоскрининг новых структур антипролиферативного и антиметастатического действия.</p> <p>г) Отбор соединений для доклинических исследований.</p> <p>Будут отобраны те соединения, которые показали наилучшую активность <i>in vitro</i> и имеют приемлемый терапевтический индекс. Проведение раннего теста <i>in vivo</i>. Результатом работы является отбор препаратов передаваемых на доклинические исследования.</p> <p>е) Доклинические исследования с использованием животных.</p> <p>В ходе доклинических исследований будет проведена оценка их эффективности, установление необходимых дозировок и способов введения</p>

	<p>лекарственных веществ. Для наиболее перспективных соединений будут проводиться дополнительные доклинические исследования с использованием широкого спектра <i>in vivo</i> моделей, изучение фармакокинетики и фармакодинамики. В результате доклинических исследований отбираются 2-4 соединения, рекомендованных для проведения клинических исследований, и разрабатывается документация, необходимая для проведения клинических исследований.</p> <p>е) После получения необходимых согласований и разрешений для проведения клинических исследований с возможным привлечением ведущих онкологических центров России. Проведение клинических испытаний. В ходе клинических исследований предложенного лекарственного препарата должны быть изучены его лечебные, и фармакологические свойства в процессе его применения, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о побочных эффектах и об эффектах его взаимодействия с другими лекарственными препаратами.</p>
<i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ</i>	<p>В результате реализации проекта будет создано лекарственное средство для лечения опухолевых заболеваний, основанное на следующих инновациях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Инновационное лекарственное вещество, обладающее доказанной <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> антипролиферативной и антиметастатической активностями по отношению к раковым клеткам; 2. Лекарственная форма, позволяющая обеспечить максимальную эффективность лекарственного вещества в организме человека и простоту его введения; 3. Метод применения лекарственного вещества в конкретной лекарственной форме, позволяющий добиться эффективного терапевтического действия; <p>Методология разработки противораковых препаратов, основанная на новейших достижениях медицинской химии.</p>
<i>Конкурентные преимущества результатов проекта</i>	<p>В результате реализации проекта будет создано отечественное лекарственное средство, не имеющее аналогов ни в РФ, ни в мире. Основным конкурентным преимуществом создаваемого средства будет его уникальность.</p>
<i>Формирование образа будущего</i>	<p>Создание препаратов для лечения опухолевых заболеваний является важной задачей отечественной медицины. Более 10 противоопухолевых препаратов входят в топ 200 фармацевтических продуктов по объему продаж, и суммарный объем рынка таких лекарственных средств оценивается приблизительно в 80 млрд. долларов. К настоящему времени в Российской Федерации нет оригинально разработанных в России противоопухолевых препаратов. Все потребности рынка данных препаратов обеспечиваются за счет закупок зарубежных лекарственных средств или производства дженериков, таких как цисплатин и карбоплатин. Для реализации данного проекта на его средне- и долгосрочной перспективе необходимо будет создание производства со стандартами GLP и GMP.</p>
<i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i>	<p>Мишень-ориентированные лекарственные средства мультидействия (антипролиферативное и антиметастатическое) для лечения опухолевых заболеваний не разработаны и не производятся в России, ни за рубежом. В долгосрочной перспективе необходимо наладить производство лекарственных препаратов в объеме, позволяющем покрыть потребности населения с учётом распространенности данных социально-значимых заболеваний. Потенциальными потребителями данных лекарств является большая группа населения РФ с установленными диагнозами. Таким образом, минимальное производство и потребление предполагаемого</p>

	лекарства должно составлять 10 миллионов единиц продукции в год, суммарную стоимость которых можно оценить в 1 млрд рублей в год.
<i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ.</i>	В результате выполнения проекта будет создано уникальное инновационное лекарственное средство для борьбы с раковыми заболеваниями. Применение данного препарата для терапии раковых заболеваний позволит снизить вероятность развития тяжёлых и необратимых форм онкологических заболеваний, что приведёт к улучшению качества жизни и снизит затраты на лечение и реабилитацию пациентов. Применение данного препарата для лечения опухолевых заболеваний позволит облегчить течение заболевания, что также приведёт к улучшению качества жизни и снизит затраты на лечение и реабилитацию пациентов, возможно, даже остановив развитие пролонгированных последствий.
<i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов)</i>	Законодательная база должна обеспечивать поставку импортных реактивов и клеточных культур для исследовательских лабораторий в сроки, не превышающие одну неделю от момента возникновения в них потребности. После внедрения препарата в практику необходимо проведение консультаций и семинаров для врачей-онкологов. Цель данных семинаров — ознакомление практикующих врачей со схемой применения препарата и возможными осложнениями в процессе этого применения. Программа данных семинаров должна быть разработана в ходе клинических испытаний препарата и подготовлена к моменту запуска препарата в широкую продажу.
<i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова Зав. кафедрой, академик РАН Зефирова Николай Серафимович, тел. (495) 939-16-20, e-mail: zefirov@org.chem.msu.ru д.х.н., профессор зав.лабораторией Милаева Елена Рудольфовна, тел. (495) 939-38-64, (916) 6075947, e-mail: milaeva@org.chem.msu.ru; helenamilaeva@mail.ru