

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

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

Наименование проекта	Создание препарата для лечения и/или профилактики клещевого энцефалита
Период исполнения проекта	10 лет, из них не менее 5 лет — клинические испытания разрабатываемых препаратов.
Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)	<p>Стратегической целью проекта является создание препарата для лечения и/или профилактики клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит (КЭ) – тяжёлое нейрологическое заболевание, переносимое клещами и эндемичное для значительной части территории России.</p> <p>В ближнесрочной перспективе необходимо провести идентификацию ряда низкомолекулярных химических соединений, обладающих необходимой противовирусной активностью <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (ведущих соединений). Основной мишенью ведущих соединений должен быть процесс слияния вириона с клеткой человека, который опосредуется белками оболочки вириона E. Для ведущих соединений должен быть экспериментально установлен молекулярный механизм действия (связывание с определённым эпитопом на поверхности белка), что позволит осуществлять рациональную модификацию структур ведущих соединений как с целью оптимизации противовирусной эффективности, так и с целью оптимизации фармакокинетических параметров. Проведение предварительных экспериментов <i>in vivo</i> необходимо с целью доказательства концепции – установления возможности лечения КЭ соединениями, действующими по предлагаемому механизму. Необходимо провести оптимизацию структур ведущих соединений методами медицинской химии с целью достижения оптимальной эффективности, необходимых фармакокинетических и фармакодинамических параметров, сбор и анализ информации о возможности возникновения лекарственной устойчивости к препаратам данного типа. Затем планируется проведение комплекса доклинических исследований для наиболее перспективных веществ с целью отбора кандидатов для клинических исследований.</p> <p>В среднесрочной перспективе необходимо проведение клинических исследований (фазы I – III), разработка промышленного синтеза препарата(-ов), эффективность и безопасность которых будет доказана в ходе клинических исследований, разработка лекарственных форм и налаживание производства.</p> <p>В долгосрочной перспективе необходим анализ данных о результатах применения препарата (фаза IV) и анализ распространённых в природе штаммов и/или вариантов вируса на предмет возникновения лекарственной устойчивости по механизмам, не исследованным или не предложенным ранее.</p>

<p><i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i></p>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта - 725 млн. руб., в том числе:</i> <i>на 2013 год – 7 млн. руб.</i> <i>на 2014 год – 13,5 млн. руб.</i> <i>на 2015-2020 годы — 450 млн. руб.</i></p>
<p><i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i></p>	<p>Клещевой вирусный энцефалит представляет собой одну из существенных угроз здоровью населения России. Эндемичные по нему территории охватывают более половины субъектов федерации, где проживает свыше 85 миллионов человек. Кроме того, в потенциальную группу риска попадают люди, посещающие указанные районы. При сравнительно невысоком числе случаев заболевания в год клещевой энцефалит может приводить к весьма тяжелым последствиям, включая инвалидность или смерть. В то же время имеющиеся средства защиты – вакцинация и постконтактное введение иммуноглобулинов – не обладают достаточной эффективностью. Таким образом, существует значимая общественная потребность в создании отечественного лекарственного препарата для лечения и профилактики клещевого энцефалита.</p> <p>В ближайшие годы прогнозируется пиковый рост заболеваемости вирусным клещевым энцефалитом в рамках естественных циклических колебаний. Можно ожидать, что создание в рамках проекта отечественного лекарственного препарата для лечения и профилактики клещевого энцефалита позволит преодолеть связанные с ним проблемы.</p> <p>К настоящему времени не было разработано ни одного низкомолекулярного соединения, способного ингибировать слияние вируса КЭ с клеткой человека. Таким образом, отсутствуют не только лекарства против клещевого энцефалита, но даже кандидаты в лекарственные препараты.</p>
<p><i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>Основным результатом предлагаемого проекта будет низкомолекулярное лекарственное средство, позволяющее осуществлять профилактику и/или лечение клещевого энцефалита, допущенное к применению в медицинской практике.</p> <p>Налаженная методология разработки противовирусных препаратов будет использована в дальнейшем для борьбы с другими заболеваниями.</p>
<p><i>Организации-участники проекта и управление проектом</i></p>	<p>Участники проекта:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» Российской академии медицинских наук 3. Инновационная компания «Медбиофарм», г.Обнинск Калужской обл. <p>Мониторинг проектов осуществляется силами головной организации путём координации усилий всех участников проекта. При изменении текущей ситуации предпринимаются 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 ФГБУ «ИПВЭ им. М.П.Чумакова» РАМН от 07 ноября 2012 года.</p>

<p>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</p>	<p>а) Разработка ведущих соединений включает в себя стадии построения моделей структуры поверхностного белка Е вируса клещевого энцефалита, анализа возможных сайтов связывания малых молекул, виртуального скрининга библиотек химических соединений, фрагментного дизайна новых соединений. На этой стадии отбирается несколько сотен соединений для первичных физиологических исследований и обнаружения необходимого типа активности. Осуществляется синтез либо заказ соединений у российских либо иностранных поставщиков при их доступности, после чего проводятся испытания <i>in vitro</i> по степени ингибирования веществами репродукции вируса клещевого энцефалита в культурах клеток млекопитающих, а также оценка цитотоксического действия веществ на клетки млекопитающих.</p> <p>б) Установление молекулярного механизма действия проводится для соединений, у которых обнаружена противовирусная активность и низкая токсичность в тестах <i>in vitro</i>, путём изучения конкурентного взаимодействия с моноклональными антителами к исследуемым областям связывания или подавления слияния мембран вириона вируса клещевого энцефалита и клетки по прямой флуоресценции.</p> <p>в) Оптимизация ведущих соединений проводится средствами молекулярного дизайна, в частности, фрагментного дизайна и дизайна <i>de novo</i>. Проводятся широкомасштабные работы по формированию библиотек активных соединений, на основе которых становится возможным построение моделей количественных соотношений «структура–активность». При этом проводится контроль расчётных фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Результатом данной стадии является отбор соединений, для которых наблюдается оптимальное соотношение активности и биодоступности, и передача их на испытания <i>in vivo</i>.</p> <p>г) Исследования <i>in vivo</i> включают в себя оценку общей токсичности отобранных соединений для лабораторных животных и оценку их способности противодействовать развитию заболевания клещевого энцефалита. В частности, на этой стадии определяется принципиальная возможность лечения и/или профилактического применения с помощью исследуемых молекул, вчерне определяются время начала и длительность применения и используемые дозировки. Проводятся доклинические исследования для оценки безопасности, качества и эффективности предполагаемых лекарственных средств. Разрабатывается документация для подготовки клинических исследований.</p> <p>д) В ходе клинических исследований предложенного лекарственного препарата должны быть изучены его лечебные, профилактические и фармакологические свойства в процессе его применения, в том числе процессы всасывания, распределения, изменения и выведения, с целью получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма на его применение и об эффектах его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и/или пищевыми продуктами.</p>
--	---

<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>В результате реализации проекта будет создано лекарственное средство для лечения и/или профилактики клещевого энцефалита, 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> противовирусной активностью по отношению к вирусу клещевого энцефалита; 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 излечения клещевого энцефалита; 4. Методология разработки противовирусных препаратов, основанная на новейших достижениях химической биологии.
<p><i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>В результате реализации проекта будет создано лекарственное средство, не имеющее аналогов ни в России, ни в остальном мире. Иными словами, основным конкурентным преимуществом создаваемого средства будет его уникальность.</p>
<p><i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Создание препаратов для лечения и профилактики клещевого энцефалита является важной задачей отечественной медицины. Тяжёлые последствия данного заболевания и его широкая распространённость требуют создания средств борьбы, применение которых позволит улучшить качество жизни населения эндемичных территорий и снизить риск заражения, приводящего к тяжёлым последствиям, тяжёлой инвалидизации и смерти. Как следствие, станет возможным увеличение мобильности населения. Непрерывное развитие компьютерных технологий и методов молекулярного моделирования позволит значительно увеличить точность и эффективность поиска потенциально активных веществ и анализа механизмов их действия, что может способствовать ускорению работ по проекту на его начальных этапах. В то же время созданная в ходе выполнения проекта методология поиска противовирусных препаратов представляет самостоятельную ценность и может быть использована для поиска лекарств от целого ряда других вирусных инфекций, угрожающих населению РФ и других стран.</p>
<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Специфические лекарственные средства для лечения клещевого энцефалита не разработаны и не производятся ни в России, ни за рубежом. Имеются производства вакцин и иммуноглобулинов. Эффективность существующих профилактических невакцинных препаратов против клещевого энцефалита сомнительна. В долгосрочной перспективе необходимо наладить производство лекарств против клещевого энцефалита в объёме, позволяющем покрыть потребности населения с учётом вероятности неожиданной вспышки инфекции. Потенциальными потребителями данных лекарств является всё население эндемичных территорий, составляющее 85 миллионов человек, а также лица, посещающие данные территории. Таким образом, минимальное</p>

	<p>производство и потребление предполагаемого лекарства должно составлять 10 миллионов единиц продукции в год, суммарную стоимость которых можно оценить в 1 млрд рублей в год.</p>
<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>В результате выполнения проекта будет создано уникальное инновационное лекарственное средство для профилактики и борьбы с клещевым энцефалитом. Применение данного препарата для профилактики клещевого энцефалита позволит снизить вероятность развития тяжёлого заболевания после присасывания заведомо заражённого клеща, что приведёт к улучшению качества жизни и снизит затраты на лечение и реабилитацию пациентов. Применение данного препарата для лечения клещевого энцефалита 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 у переболевших.</p>
<p><i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательная, техническая, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Законодательная база должна обеспечивать поставку импортных реактивов для исследовательских лабораторий в сроки, не превышающие одну неделю от момента возникновения в них потребности.</p> <p>После внедрения препарата в практику необходимо проведение консультаций и семинаров для врачей-инфекционистов. 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.</p>
<p><i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i></p>	<p>Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова зав. каф., акад. РАН Зефирова Николай Серафимович, тел. (495) 939-16-20, e-mail zefirov@org.chem.msu.ru в.н.с. Палюлин Владимир Александрович, тел. (495) 939-39-69, (916) 5-969-969, e-mail vap@qsar.chem.msu.ru</p>

* - формат наименования файла: «Краткий_паспорт_КППЦ_ФИО контактного лица»