

**Межрегиональная НПК руководителей аптечных организаций и  
фармацевтических специалистов  
«Фармацевтический рынок: итоги и перспективы»**

# **Значение ВУЗа как интегратора науки в инновационном развитии фармацевтической промышленности**

**Жукова Ольга Вячеславовна**  
доцент кафедры управления и экономики фармации и  
фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России

**28-30 мая 2019 г.  
Нижний Новгород**

# Цель развития фармацевтической промышленности

- гарантирование безопасности и независимости Российской Федерации
- обеспечение передового уровня научно-технического и технологического развития
- создание экспортно-ориентированного потенциала

## **ОСНОВА**

*наличие компетенций в исследованиях и разработках, производстве полного цикла, внедрении в клиническую практику инновационных лекарственных средств*

# Направления развития фармацевтической промышленности

- Прорывное научно-технологическое
- Социально-ориентированное

**ЗАДАЧИ**

**ОБЕСПЕЧЕНИЕ  
КВАЛИФИЦИРОВАННЫМИ  
КАДРАМИ**

**УВЕЛИЧЕНИЕ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ  
ЖИЗНИ**

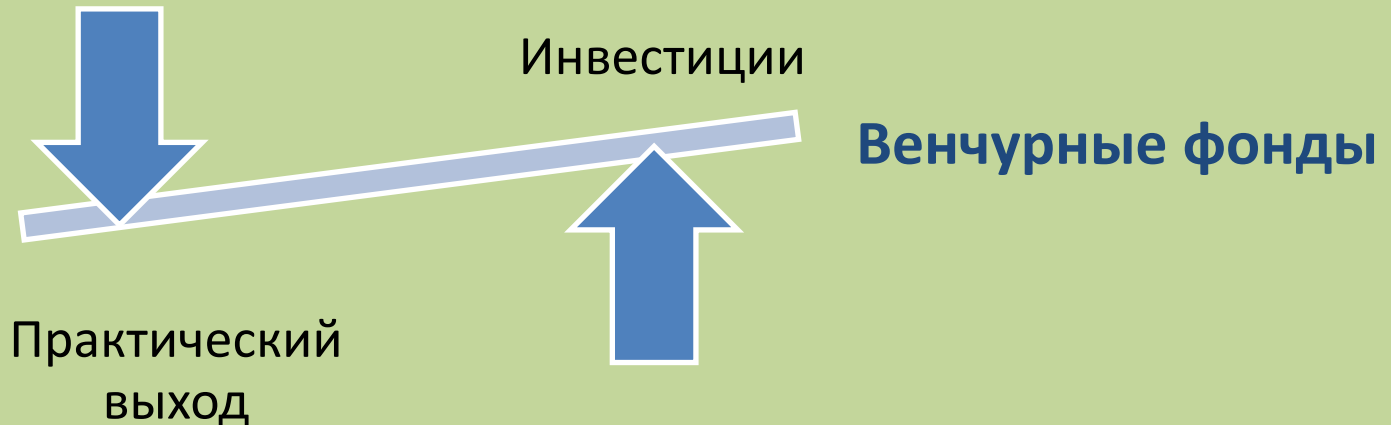
# Концепция программы ФАРМА 2030

## Создание инновационных ЛС

обеспечение передового уровня научно-технического и технологического развития фармацевтической промышленности, создание экспортно-ориентированного потенциала фармацевтической промышленности, наличие компетенций в исследованиях и разработках, производстве полного цикла, внедрении в клиническую практику и экспорте инновационных лекарственных средств

## В каком направлении вести исследования?

Отсутствие прорыва в бесконечном бесконтрольном изобретении новых молекул

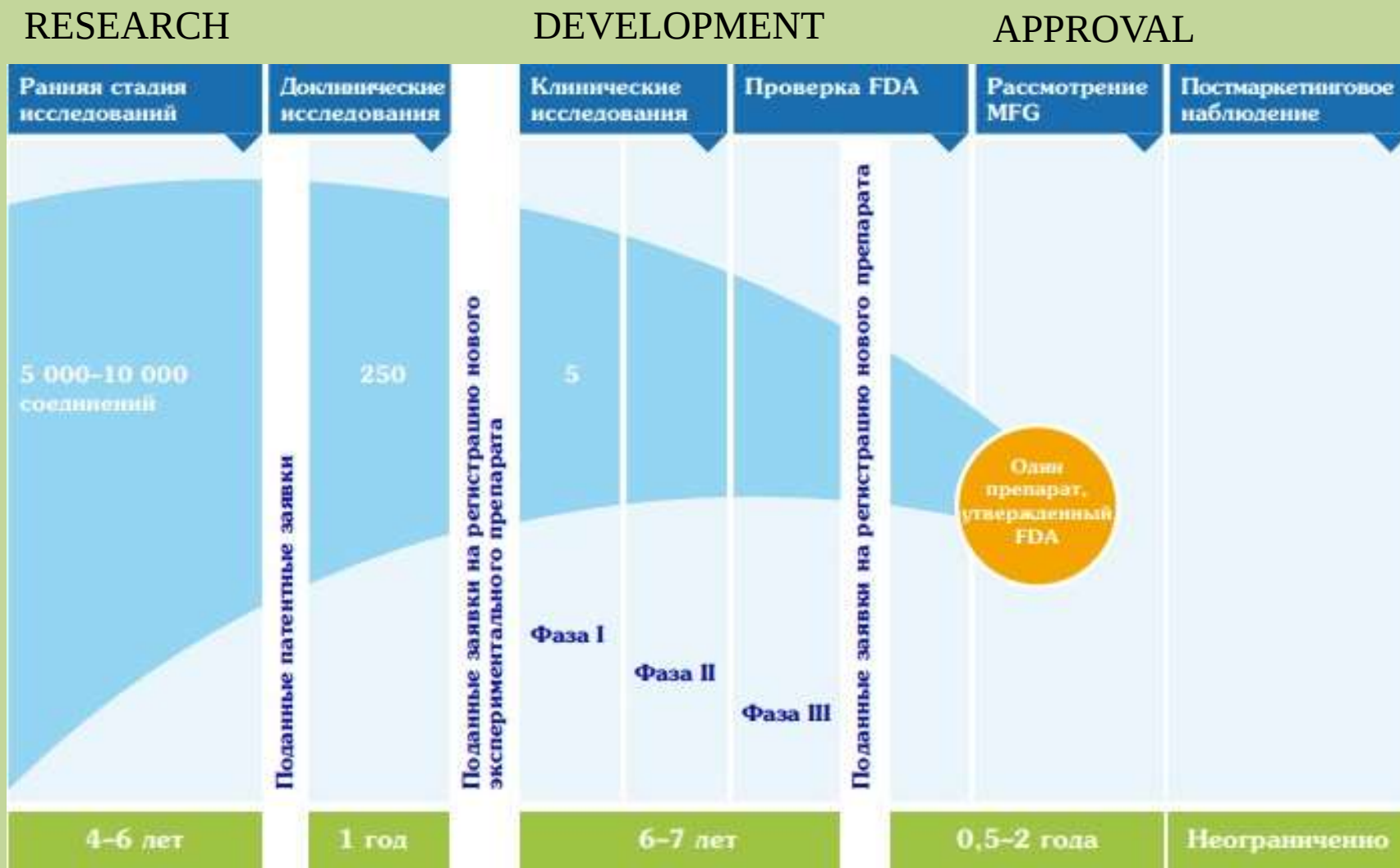


**Комбинаторный синтез** – технологии hit – to – lead

**Направленный синтез** - для конкретной биомиссии (target drugs)

**Smart Innovations** – новые лекарства на базе уже известных действующих веществ

# Процесс разработки лекарственного средства



Adapted from PhRMA (2017) PhRMA industry profile 2017. Washington DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, p 12. <http://www.phrma.org/>

# Вывод лекарственного препарата на рынок

Время построения пирамиды  
12-15 лет



**ЛИДЕР** - Соединение, которое удовлетворяет определенным заранее критериям в плане активности и структуры, включая возможность их дальнейшей оптимизации (Т.е. не про активно, а можно на его основе сделать лучше)

**ХИТ** - соединение, активность которого обнаружена в результате скрининга и подтверждена дополнительными тестами

# Направления создания инновационных препаратов

## Медицинская химия

направленное  
конструирование ЛП на  
основе представлений о  
взаимосвязи структуры  
соединений, их  
активности и  
биологической мишени  
их действия  
оригинальное  
соединение

Направленный синтез –  
(target drugs)

## Химическая фармакология

цикл  
междисциплинарных  
исследований – от  
синтетической идеи до  
перспективной lead-  
серии в конкретной  
терапевтической  
области  
линейка  
терапевтически  
эффективных  
соединений

Комбинаторный синтез  
технологии hit – to – lead

## Биофармация

обоснования компонентов  
состава и использования  
оптимальных  
технологических  
процессов на  
терапевтическую  
эффективность лекарств  
на этапе их разработки и  
производства  
основа производства  
биоэквивалентных  
дженериков

Smart Innovations

# Современная медицинская химия

## Понятия и термины медицинской химии:

- Биомишень
- Пролекарство (pro-drug)
- Двойные лекарства (twin-drug))
- QSAR (Quntitative Structural-Activity Relation- ship)
- Молекулярный "docking"
- Комбинаторная химия
- Комбинаторные библиотеки
- Through-put screening
- Липофильность
- Гидрофобные взаимодействия
- Молекулярное моделирование
- "Hit"/"Lead" соединения
- Фармакофор
- Биоизостеры
- Пептидомиметики



Медицинская химия (*Medicinal Chemistry*) - область органической химии, анализирующая принципы и методы направленного конструирования лекарственных препаратов и других биологически активных веществ на основе представлений о взаимосвязи структуры соединений, их активности и биологической мишени их действия.

из Документов Европейской Федерации Медицинской химии (EFMC)

**МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ** : новая интегральная дисциплина на стыке органической химии, биохимии, медицины, математики и компьютерной химии

# Современная стратегия поиска лекарств (медицинская химия)

- Структуры “биомишени” (рецептора, фермента) и лиганда известны : Structure-based design
- Структура биомишени известна, но структура лиганда неизвестна : de-novo design
- Структура лиганда известна, но структура биомишени неизвестна : QSAR (Qualitative Structure-Activity Relationship)
- Структура лиганда и биомишени неизвестна :  
Комбинаторная химия и “high throughput screening”



ПОИСК НОВОЙ АКТИВНОЙ СТРУКТУРЫ

# Бинарные (многоцелевые) лекарства

## 1. Связывание молекулы сайтами рецептора



Site 1 Site 2



Site 1 Site 2

## 2. Связывание фрагментов “линкером”



Site 1 Site 2

# Классическая схема разработки лекарственных препаратов

Синтез веществ, выделение из природных источников

Биологические испытания  
(доклинические, клинические исследования)

ЛЕКАРСТВО

# Современная схема разработки ЛП

*Виртуальный скрининг библиотек  
соединений*



```
graph TD; A[Виртуальный скрининг библиотек соединений] --> B[Поиск биомиметов]; B --> C[Синтез веществ, выделение из природных источников]; C --> D[Биологические испытания (доклинические, клинические исследования)]; D --> E[ЛЕКАРСТВО];
```

*Поиск биомиметов*

Синтез веществ, выделение из природных  
источников

Биологические испытания (доклинические,  
клинические исследования)

ЛЕКАРСТВО

# Возможные лекарственные соединения

«Существуют:

Weiniger, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 37, 138 (1997)

$10^{180}$  теоретически возможных и, в принципе, реализуемых органических структур,  
 $10^{18}$  из них “drug-like” (вероятных лекарств),  
 $10^7$  известных соединений,  
 $10^6$  коммерчески-доступных соединений,  
 $10^6$  соединений в корпоративных базах,  
 $10^4$  соединений в лекарственных базах данных,  
 $10^3$  коммерческих лекарств  
 $10^2$  коммерчески **выгодных** лекарств ”

Структурное разнообразие на основе различных строительных блоков:

Атомный базис :

|            |                 |
|------------|-----------------|
| $C_6$      | 19 структур     |
| $C_6H_6$   | 217 структур    |
| $C_6H_6O$  | 2 237 структур  |
| $C_6H_6ON$ | 58 218 структур |

Набор 20 природных аминокислот :

|        |           |
|--------|-----------|
| $20^3$ | 8 000     |
| $20^4$ | 160 000   |
| $20^5$ | 3 200 000 |

# **R&D (research and development)-лаборатории при ВУЗах– основа развития фармацевтической промышленности**

R&D-лаборатории при ВУЗах и научных институтах  инновационные центры разработки ЛС

- фармацевтическая разработка
- разработка технологии

**Фармацевтические  
ВУЗы и факультеты  
при медицинских  
ВУЗах**

- фармацевтическая разработка
- разработка технологии
- трансфер технологии
- производство малых партий продукции (для проведения клинических испытаний, так и для выпуска готовых серий продукции)

**Производственные предприятия направлены на производство.  
Без инновационных центров (кластеров)разработки ЛС не достичь прорыва  
в развитии промышленности**

# Уникальность профессии фармацевта/провизора



**Адекватная формулировка  
фармакологической задачи на  
структурном языке органической  
химии**

# Медицинские ВУЗы – основа развития фармацевтической промышленности



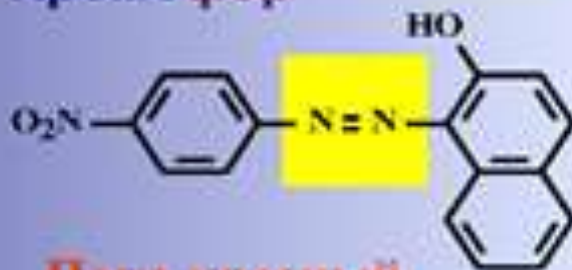
***Спасибо за внимание!***

# Подход к свойству: структурный фрагмент, отвечающий за свойство и переносимый из структуры в структуру

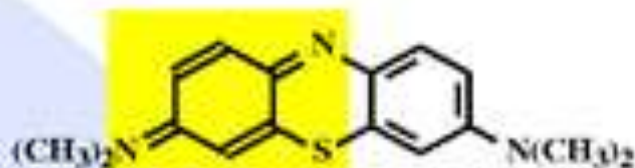
Функциональные группы

Хромофор, эксплозиофор, и т.д.

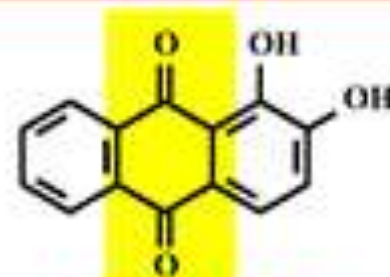
## Хромофор



Пара-красный



Метиленовый синий

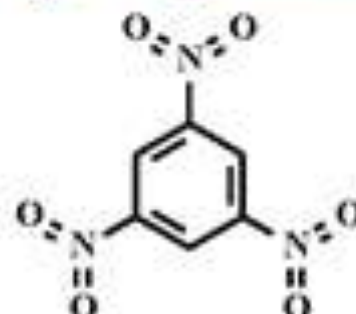
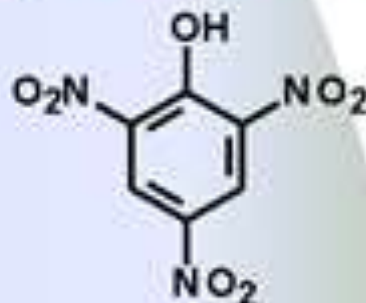
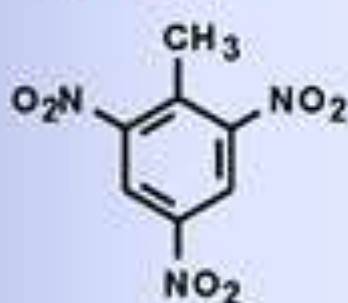
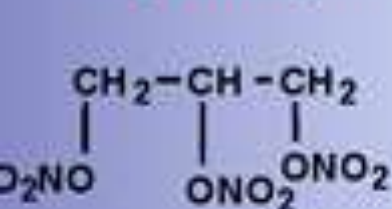


Ализарин

(*Rubia tinctorum*; крапп)

## Эксплозиофор:

"Explosophoric" groups :  $\text{NO}_2$ ,  $\text{ONO}_2$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $\text{N}_3$ ,  $-\text{NF}_2$ ,  $-\text{OCIO}_3$ ,  $\text{I(III)}$ , etc.



Фармакофор?