

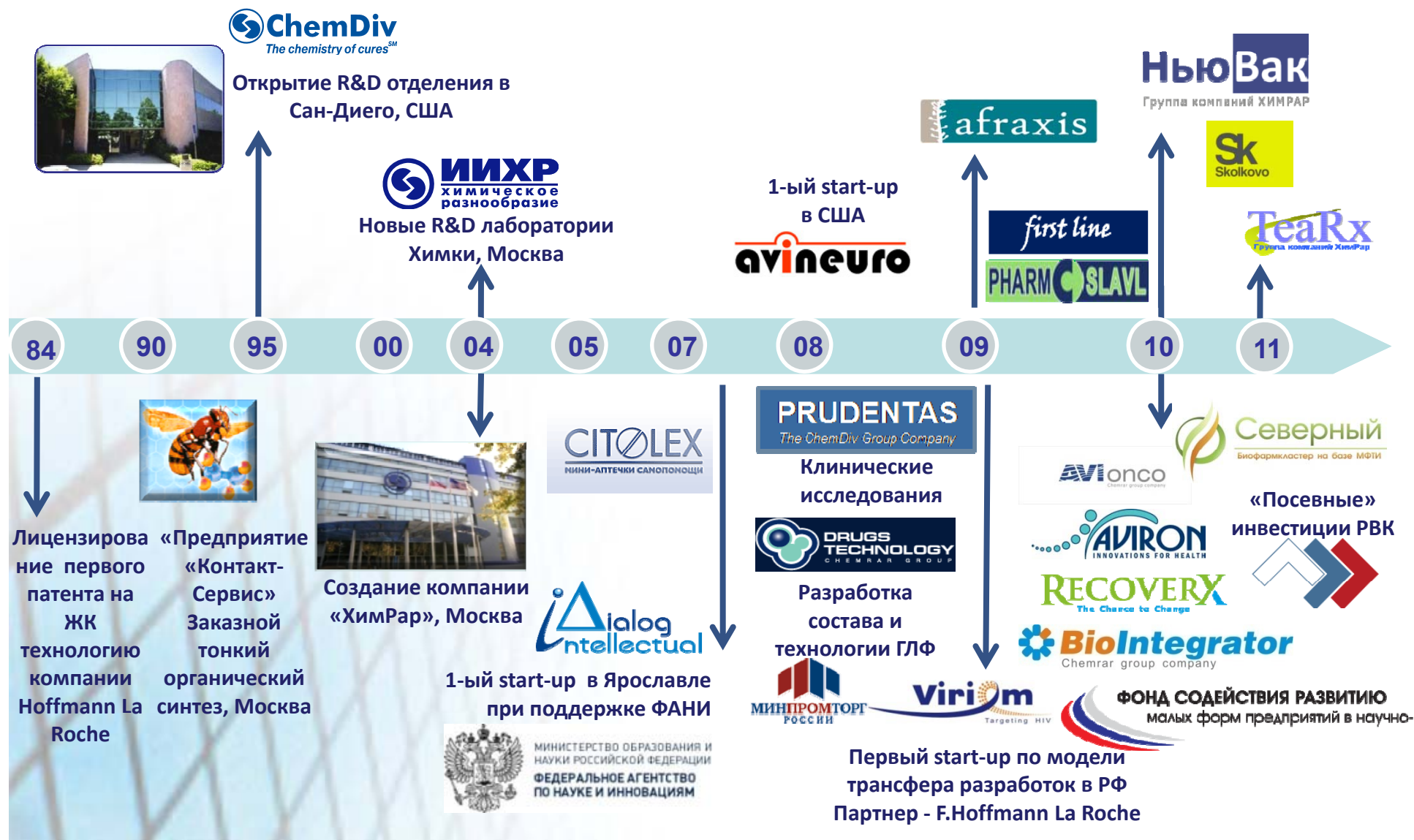


**Центр Высоких Технологий «ХимРар»
как пример практической реализации инновационной
модели развития в Российской Федерации**

**Конференция «Рецепт успеха фармкомпаний в России»
Гиперкуб, Сколково**

18 сентября 2012

История группы компаний



Структура группы компаний ЦВТ «ХимРар»



Контрактно-
сервисные
организации



Инновационные
компании
(start-up)



Производство и
Вывод на рынок

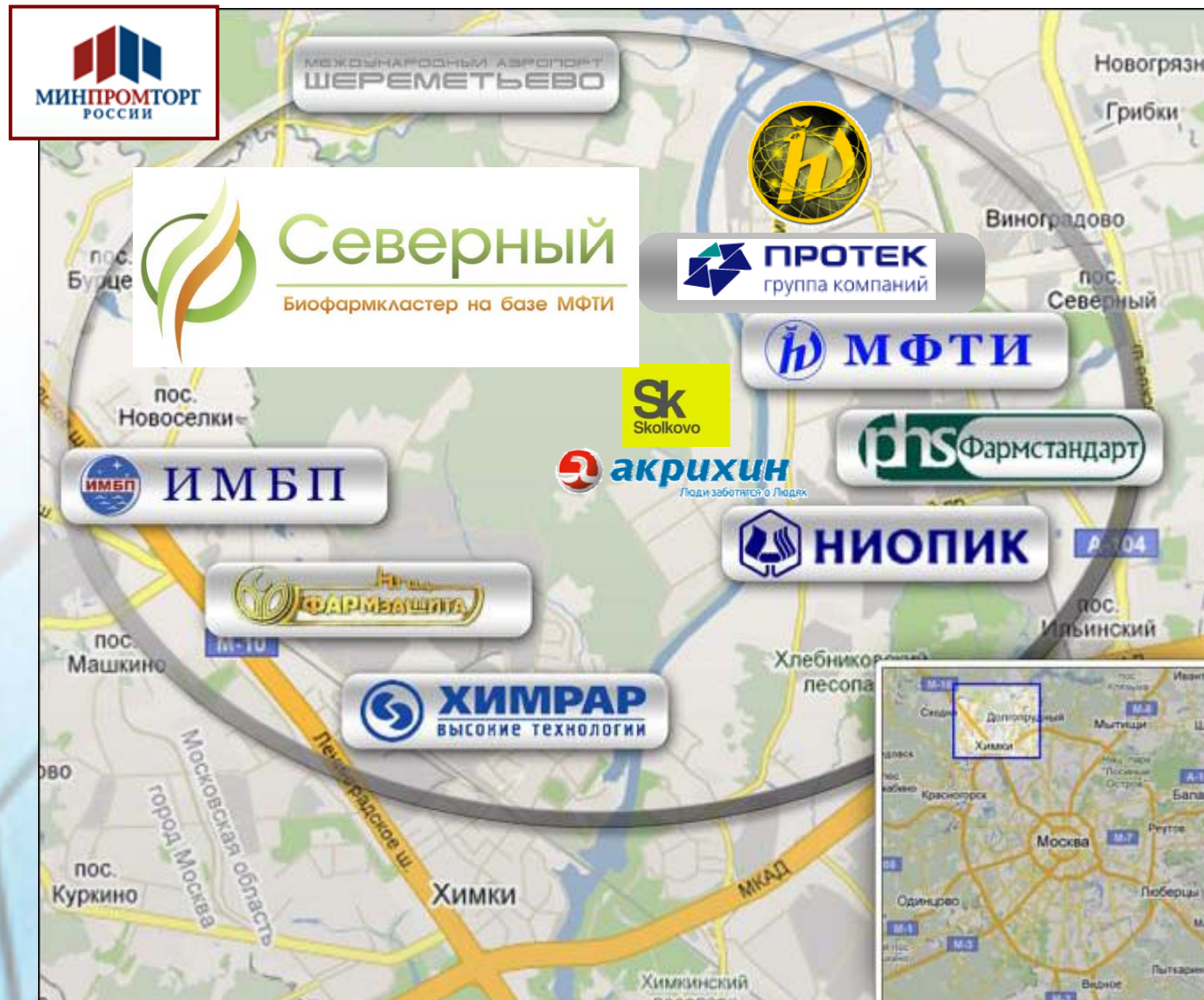
22 года успешной работы в области «ЖИВЫХ СИСТЕМ»



- **Уникальный негосударственный** научно-исследовательский центр, работающий в области «ЖИВЫХ СИСТЕМ»
- **22 года успешной работы** по разработке инновационных лекарственных препаратов (ЦНС, онкология, воспаления, сердечно-сосудистые, вирусные)
- **1,400+ партнеров** по всему миру



БФК «СЕВЕРНЫЙ» на базе МФТИ



Расшифровка генома и развитие техники изменили парадигму разработки новых лекарств



Основное место организаций ЦВТ «ХимРар» в процессе разработки инновационных лекарственных средств

Создание условий для привлечения и закрепления талантливой молодежи в сфере науки*



На сегодня в ЦВТ «ХимРар»:

- более 500 высококвалифицированных сотрудников;
- 6 000 м² современных лабораторий;
- средний возраст специалистов - 35 лет;
- активно привлекаются наши соотечественники, имеющие опыт работы в индустриальной науке США и ЕС;
- Центр сотрудничает с такими вузами, как МГУ, МФТИ, РХТУ и др.





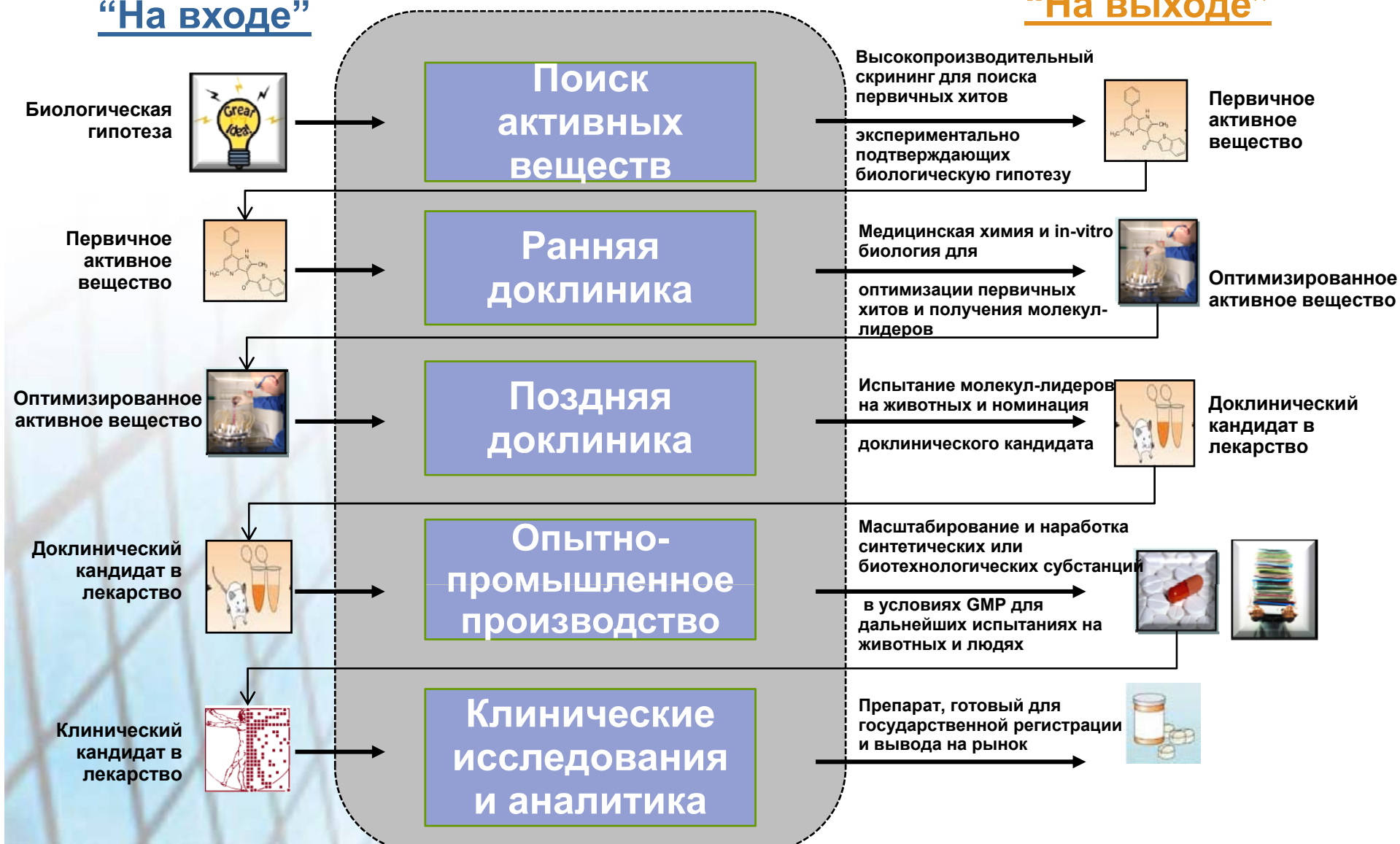
ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «ПОД КЛЮЧ»

141400 Московская область,
Химки, ул. Рабочая, 2а-1
www.iihr.ru

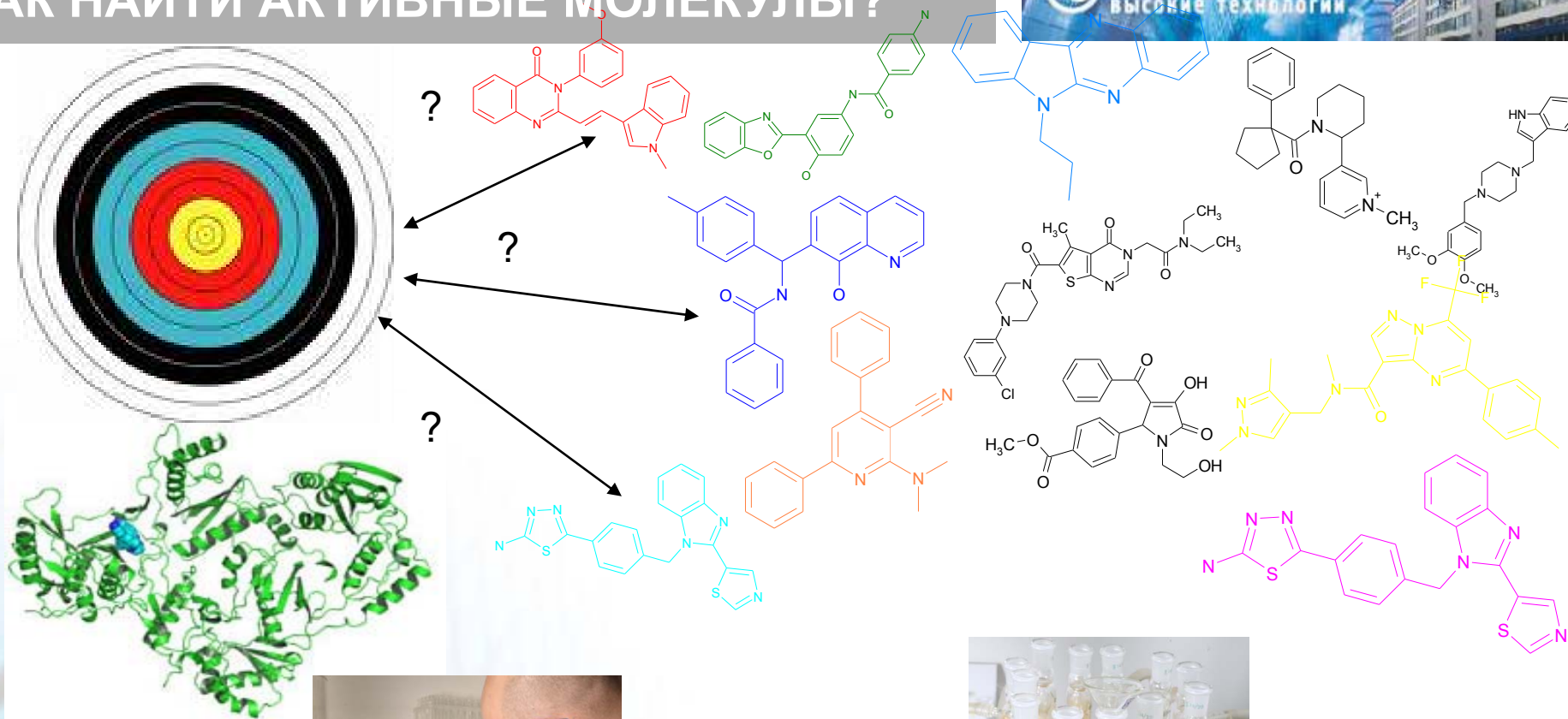
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ разработки инновационных лекарственных препаратов

“На входе”

“На выходе”



От мишени к низкомолекулярному модулятору: КАК НАЙТИ АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ?





БИБЛИОТЕКА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИИХР: 1 500 000 синтезированных соединений

- **Discovery_Chemistry** - 900,660 stock available compounds;
- **New_Chemistry** - 471,382 stock available compounds;
- **Focused Libraries** - 90,733 compounds

- Antibacterial
- Antiviral
- GPCR
- Ion Channels
- Kinases
- Developmental pathway modulators library
- Peptidomimetics
- AcetylCo library
- AGRO library
- Akt Kinase library
- alpha2-Adrenoceptor Antagonists
- AntiApoptotic library
- ProApoptotic library
- Serotonin receptors library
- Arginine Kinase library
- Aurora A/B Kinase library
- BCL2/MCL1 library

- Bradykinin library
- c-Met Kinase library
- CB1/2 library
- Cl- channels library
- CNS library
- CXCR1/2 library
- EphB4 inhibitors library
- Fragments library
- Frequent Hitters library
- FSH agonists library
- GABA (A) library
- Glutamate (mGluR) library
- Glucokinase activators library
- GSK3b library
- HDAC library
- HSP90 library
- IGF-1R library
- K+ channels library
- Methyltransferase inhibitors library

- mGluR ligands
- MK2 inhibitors library
- Na⁺ channels library
- nAChR library
- p2x7 focused library
- PDZ library
- Phosphatases library
- p13 Kinase library
- Purinergic library
- RAR library
- Secretase library
- Serine/Cysteine Proteases
- Steroids/steroid-like library
- Sulfotransferase inhibitors library
- Transporter inhibitors library
- Kinase library
- Target diversity library
-

- **Building blocks** 45 000

Аналитический контроль образцов

Комплексные аналитические исследования физико-химических свойств и подтверждение качества синтезированных органических соединений

Комплексное исследование структуры веществ методами 1D - 2D ЯМР

Определение чистоты веществ методом ядерного-магнитного резонанса (ЯМР H^1 , ЯМР C^{13})

Определение молекулярной массы и чистоты химических веществ по детекторам ELSD, UV (190-360nm), методы жидкостно-хромато-масс-спектрометрии (LCMS):

• HPLC/MS (LCMS system for analysis of multicomponent organic mixtures which includes: HPLC: Shimadzu Analytical 10Avp series, autosampler: Gilson 215, ELSD: Sedex 75, mass-spectrometer: PE SCIEX API 165 (150).

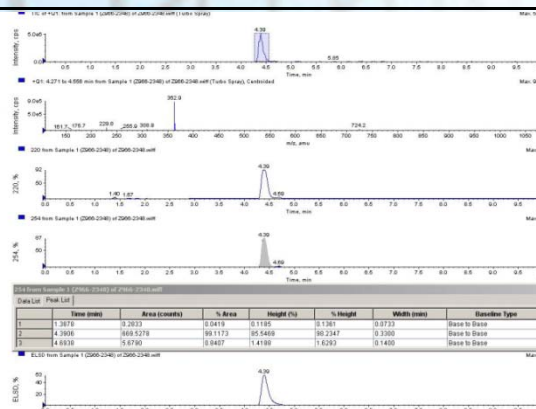
• Анализ веществ с использованием системы UPLC/MS Shimadzu 2020

Определение остаточного растворителя методом газо-жидкостной хроматографии

Разделение оптических изомеров

Определение тяжелых металлов в субстанции методом ICP и AAC

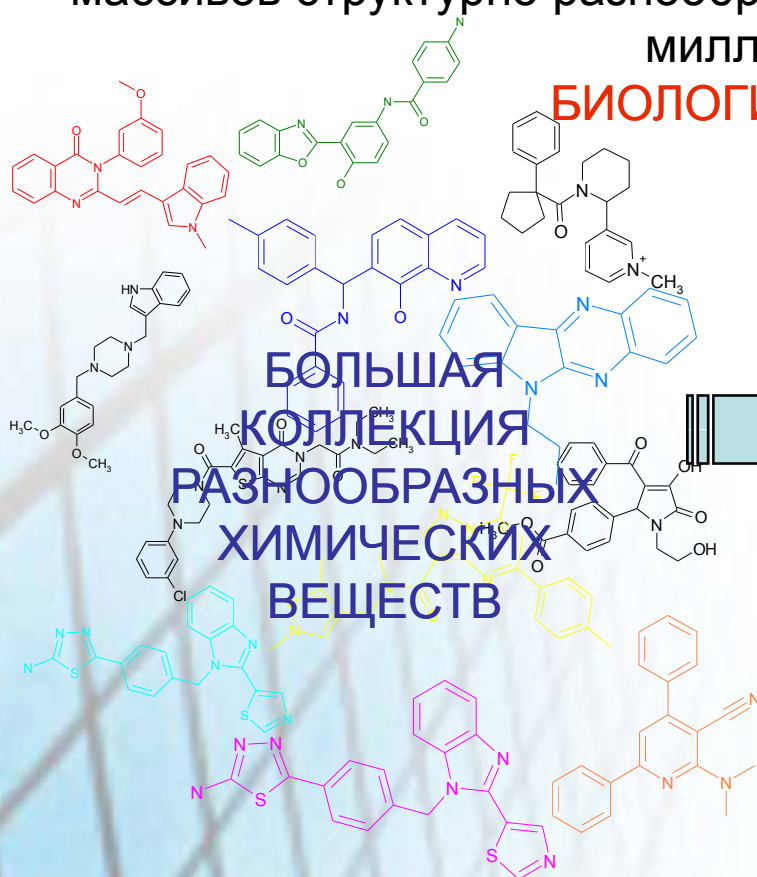
Определение примесей методом GC/MS



БИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Современный подход к первоначальной идентификации химических соединений, обладающих сродством к конкретной биологической мишени, состоит в количественной проверке такого сродства для огромных массивов структурно разнообразных химических соединений (сотни тысяч – миллионы соединений) –

БИОЛОГИЧЕСКОМ СКРИНИНГЕ:



**Тест-система,
включающая
изучаемую
биомишень
(assay)**



Высокопроизводительный скрининг

Разработка методов:

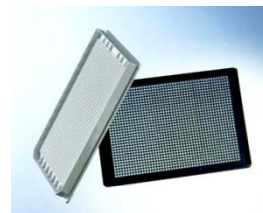
- Широкий спектр биохимических и клеточных методов для скрининга
- Измерение: все виды флуоресценции, люминесценция, оптическая плотность, технологии FLIPR и Alphascreen™
- Вторичные методики: ИФА, Вестерн-блоттинг, временные/стабильные трансфекции, тест-системы на основе репортерных генов, real time PCR

Скрининг:

- Высокая производительность - > до 10 тыс. веществ в день
- Дальнейшее подтверждение и профилирование хитов (Follow up hits):
 - Кривые зависимости концентрация-активность
 - Селективность, Панели специфичности

Основные системы для скрининга (96/384 форматы):

- Разливающие роботизированные станции
- Многофункциональные спектрофлуориметры



1 образец

96 образцов

384 образца

1536 образцов



Проекты на разные биомишени



- GPCRs: рецепторы жирных кислот (GPRs), рецепторы нейромедиаторов (серотонин, допамин – разные подтипы), хемокиновые рецепторы (CXCRs) и др.
- Киназы: PDK1, IGF1R, VEGFRs, PI3K и др.
- Ионные каналы: nAChR $\alpha 7$, TRPA1 и др.
- Другие мишени: HDACs, вирусные полимеразы, вирусные протеазы



Токсикологические исследования

Животные:

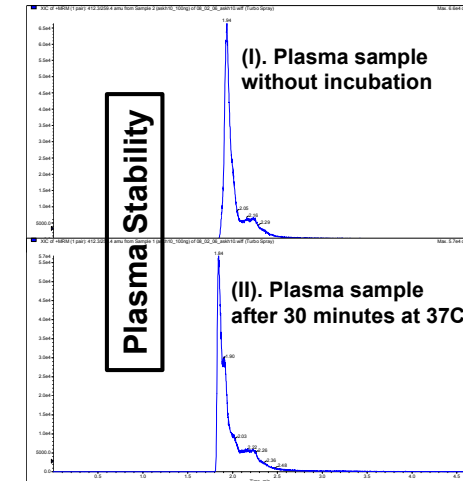
мыши, крысы, кролики, собаки, обезьяны

- GLP и non-GLP стандарты
- Пути введения - PO, IM, IP, IV, SC
- Острая токсичность - МПД (5 дней), ЛД₅₀ , патоморфология
- Субхроническая токсичность 7-14 дней, патоморфология + гистология
- Хроническая токсичность 1-6 месяцев
- Репродуктивная токсичность (крысы) 4 месяца
- Мутагенность
- Кардиотоксичность (hERG, собаки)



In vitro метаболизм (ADME)

- Стабильность в присутствии фракций микросом печени (мыши, крысы, собаки, обезьяны, человек);
- Стабильность в гепатоцитах (мыши, крысы, собаки, обезьяны, человек);
- Растворимость;
- Проницаемость (PAMPA тест, клеточная линия Caco-2)
- Ингибирование транспортеров (Pgp);
- Ингибирование цитохромов P450 человека;
- Оценка межлекарственных взаимодействий;
- Определение профиля метаболитов.



Техническое обеспечение

Фармакокинетика (LC-MS-MS)

- Applied Biosystems LC MS-MS + Qtrap (API-2000 и API-5500)

Биохимия

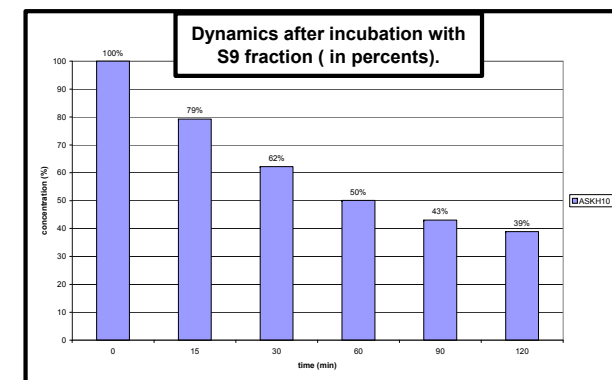
- Биохимический анализатор Sapphire 120 (Audit Diagnostics)

Гистопатология

- Система проводки тканей и 2 микротомы Accu-Cut (Sakura)
- Микроскоп Olympus BX51

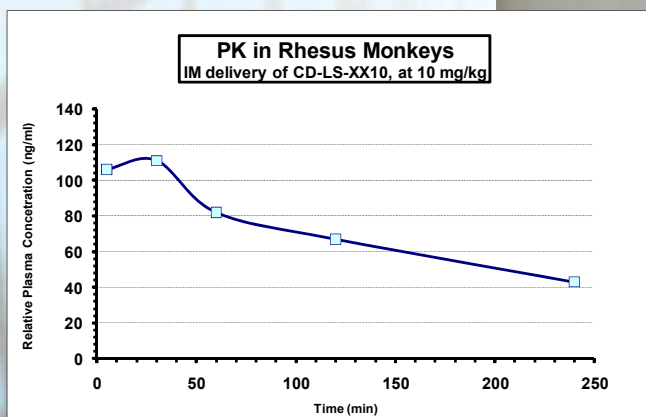
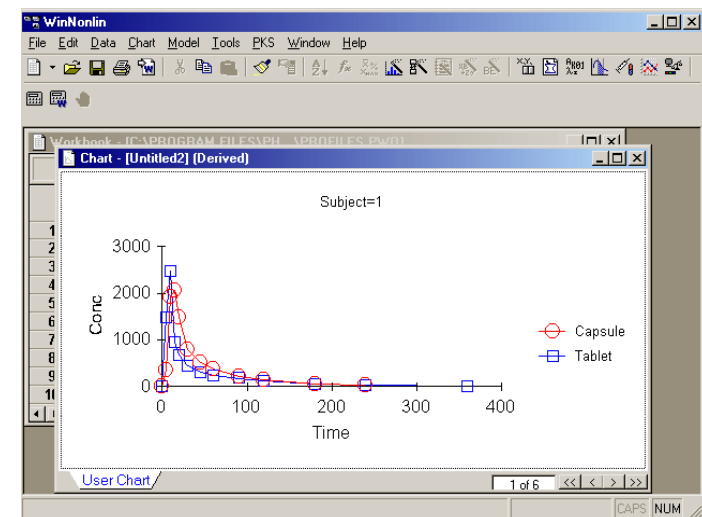
Проточная цитометрия

- Guava EasyCyte Plus
- Guava Personal



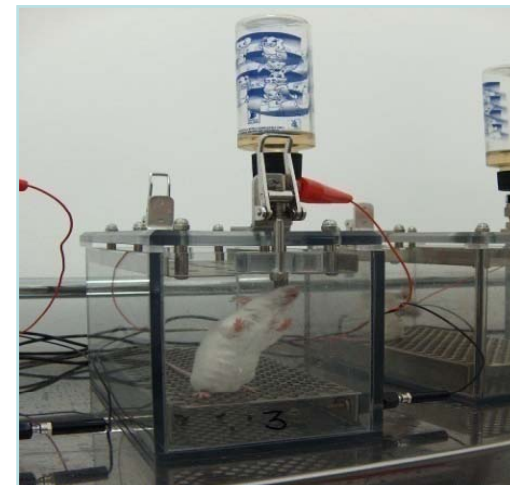
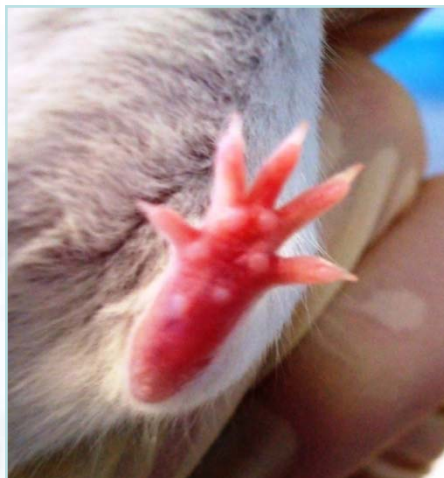
Фармакокинетика

- Фармакокинетика на животных (мыши, крысы, кролики, собаки, обезьяны)
- Клиническая фармакокинетика
- Applied Biosystems/MDS Sciex API2000/API5500 и Agilent VP HPLCs.
- Все необходимые фармакокинетические параметры рассчитываются при помощи программы WinNonLin (V 5.2)

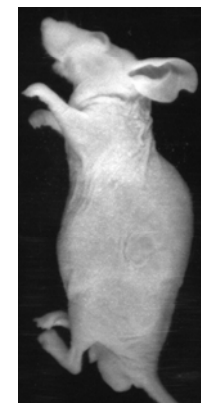
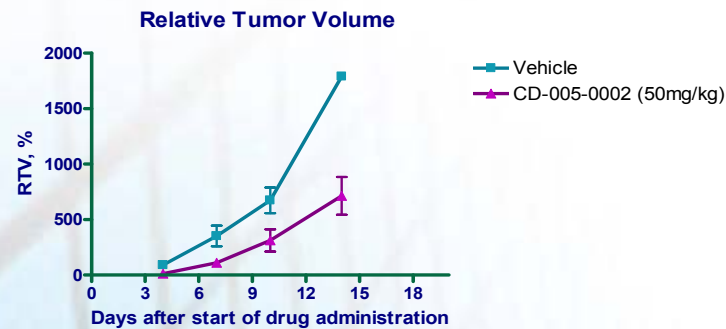
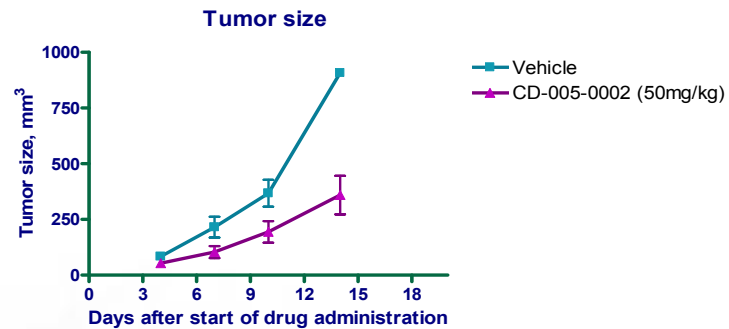


Модели патологий

- Ожирение
- Исследования потребления воды и пищи
- Воспаление
- Онкология
- Грипп
- Гепатит С
- Патологии ЦНС
- Болезнь Альцгеймера и др.



Ксенографт человеческих опухолей, мыши BALB/c nude



Модели ЦНС:

Поведение:

- Открытое поле
- Вращающийся стержень
- Крестообразный лабиринт

Нарушение памяти:

- Водный лабиринт Морриса
- Пассивное избегание
- Распознавание новых объектов

Анти-депрессантная активность:

- Порсолт тест
- Подвешивание за хвост

Антиксиолитическая активность:

- Приподнятый лабиринт
- Приподнятая платформа

Антипсихотическая активность:

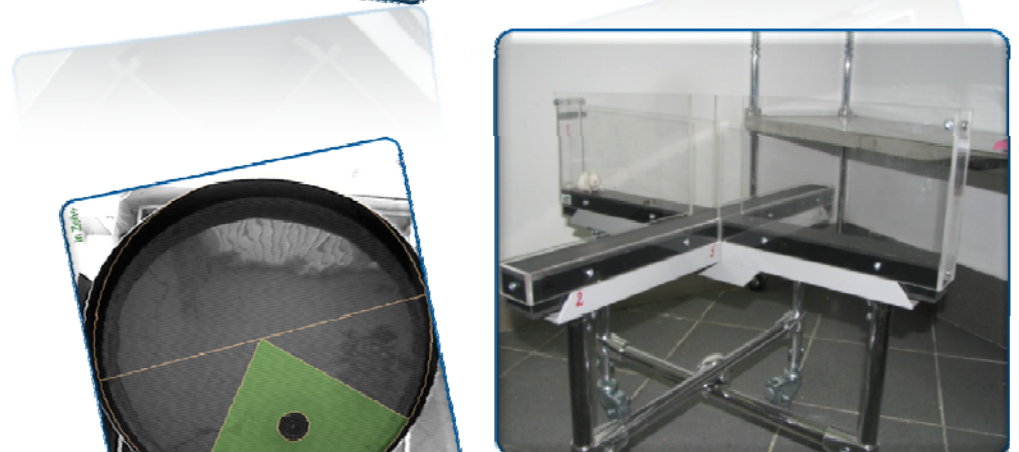
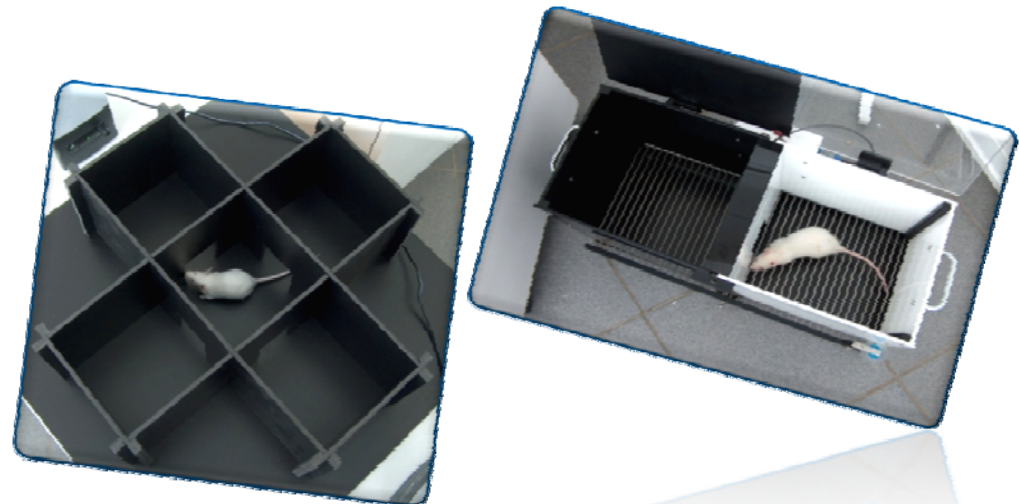
- Акустическая индукция
- Каталепсия, тест Бара

Алкогольная зависимость:

- Модели добровольного потребления веществ
- Предпочтение места

Паркинсонизм:

- МРТР-индуцированная модель двигательных нарушений



Разработка инновационных лекарственных препаратов для партнеров «под ключ»



Брошюра исследователя
экспериментального препарата X



ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ПОЛОЖЕНИЕ О КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ	4	10. ТОКСИКОЛОГИЯ	57
2. ОТВЕТСТВЕННЫЕ ИСПОЛНИТЕЛИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА С	5	10.1 Оценка ЛД ₅₀	57
3. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	6	10.2 Оценка МПД	59
4. ВВЕДЕНИЕ	7	10.3 14-дневная токсичность, мыши	60
5. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	8	10.4 30-дневная токсичность, крысы	63
6. ОПИСАНИЕ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ	10	10.4.1 Протокол исследования	63
7. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	11	10.4.2 Влияние на массу тела	73
8. ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ	19	10.4.3 Влияние на ректальную температуру	75
8.1. Фармакокинетика, крысы, в/в и п/о введение	19	10.4.4 Влияние на двигательную и исследовательскую активность	75
8.2. Фармакокинетика, обезьяны, в/в и п/о введения	20	10.4.5 Гематология	79
8.3. Метаболическая стабильность, s9 фракция печени человека	24	10.4.6 Биохимические показатели крови	82
8.4. Метаболическая стабильность, плазма крови человека	25	10.4.7 Результаты патоморфологического и гистологического исследования	89
8.5. Связывание с белками плазмы крови человека	25	10.5 30-дневная токсичность, кролики	98
8.6. Взаимодействие с питоохромами P450 человека	26	10.5.1 Протокол исследования	98
8.7. Биораспределение	27	10.5.2 Влияние на массу тела	106
8.8. Заключение	34	10.5.3 Влияние на ректальную температуру	107
9. ФАРМАКОЛОГИЯ	36	10.5.4 Гематология	108
9.1. Анксиолитическая активность	36	10.5.5 Биохимические показатели крови	109
9.1.1. Приподнятый крестообразный лабиринт, мыши	36	10.5.6 Результаты патоморфологического и гистологического исследования	117
9.1.2. Приподнятая платформа, мыши	39	10.6 30-дневная токсичность, обезьяны	125
9.1.3. Открытое поле, мыши	40	10.6.1 Протокол исследования	125
9.2. Антиамнестическая активность	42	10.6.2 Влияние на массу тела	128
9.2.1. Пассивное избегание, скололамин, мыши	42	10.6.3 Гемостаз	129
9.2.2. Водный лабиринт Морриса, скололамин, мыши	45	10.6.4 Гематология	130
9.2.3. Распознавание новых объектов, скололамин, мыши	48	10.6.5 Биохимические показатели крови	133
9.2.4. Пассивное избегание, скололамин, крысы	50	10.6.6 Результаты наблюдения за обезьянами	134
9.3. Антипсихотическая активность	53	10.7 Мутагенность (тест Эйбса)	135
9.3.1. Премьюльное торможение вздрагивания, мыши	53	10.8 Мутагенность in vivo (хромосомные aberrации)	137
9.4. Заключение	55	10.9 Оценка каталепсии, мыши	142
		10.10 Оценка кардиотоксичности	143
		10.10.1 Изучение QT-интервала у морских свинок	143
		10.10.2 Изучение QT-интервала у обезьян	144
		11. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ	150
		12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	151

Разработка АФС и ГЛФ

Разработка активной фармацевтической субстанции (АФС)

Литературный/патентный поиск. Подбор и закупка исходных компонентов/материалов, выбор схемы синтеза.

Разработка схемы синтеза АФС. Описание технологического процесса.

Валидация схемы синтеза АФС (получение 3-х стандартных (воспроизводимых) серий).

Разработка проекта спецификации аналитических методик для АФС.

Разработка проекта ФСП на АФС (проект ФСП).

Обоснование спецификации аналитических методик АФС.

Валидация аналитических методик АФС.

Изучение стабильности АФС при хранении. Определение срока годности АФС.

Протоколы анализа 3-х серий АФС.

Разработка лабораторного регламента (ЛР) на производство АФС.

Отработка технологии получения АФС в условиях опытно-промышленного производства.

Разработка опытно-промышленного регламента на производство АФС.

Наработка и контроль качества промышленных образцов АФС.

Разработка готовой лекарственной формы (ГЛФ)

Разработка состава и технологии ГЛФ. Обоснование выбора ГЛФ, качественного и количественного состава эксципиентов.

Разработка и описание технологического процесса производства ГЛФ.

Разработка проекта спецификации аналитических методик для ГЛФ.

Разработка проекта ФСП на ГЛФ.

Обоснование спецификации аналитических методик для ГЛФ.

Валидация аналитических методик ГЛФ.

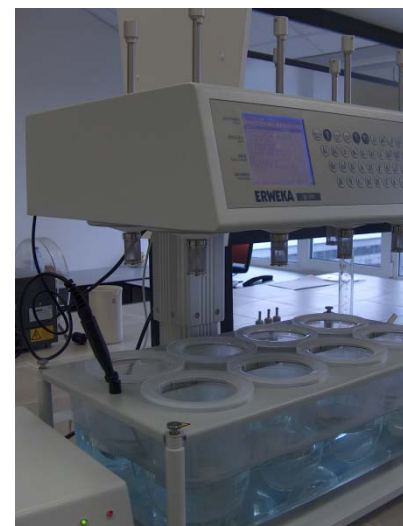
Изучение стабильности ГЛФ при хранении. Определение срока годности ГЛФ.

Протоколы анализа 3-х серий ГЛФ.

Разработка лабораторного регламента (ЛР) на производство ГЛФ.

Отработка технологии получения ГЛФ в условиях опытно-промышленного производства.

Разработка опытно-промышленного регламента на производство ГЛФ.



Клинические исследования

Организация и проведение клинических исследований I-IV фаз у различных групп пациентов (взрослые, дети) в разных терапевтических областях:

- Гематология
 - Неврология
 - Онкология
 - Кардиология
 - Психиатрия
 - Пульмонология
 - Гастроэнтерология
 - Ревматология
 - Дерматология
 - Системные заболевания
 - Нефрология
 - Урология
 - Инфекционные болезни
 - Эндокринология
- Разработка Регистрационного досье (Протокол исследования, Индивидуальная Регистрационная Карта, Информация для пациента и Форма информированного Согласия, Отчёт о клиническом исследовании (фазы I-IV), Брошюра исследователя)
 - Регуляторная поддержка исследования (Подготовка регистрационного досье для Поддачи, Получение разрешения на проведение исследования)
 - Мониторирование исследований, управление проектами (Подбор, оценка и инициация исследовательских центров, Текущий мониторинг, контроль соблюдения протокола и GCP, учёт препарата, закрытие центра, Управление ввозом/вывозом материалов исследования, Логистика)

**БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ
И ПРИГЛАШАЕМ В ГОСТИ !!!**



Дополнительная информация:

www.chemrar.ru

www.iihr.ru