**Введение**

Основной целью государственной политики Российской Федерации по развитию национальной фармацевтической промышленности на период до 2020 года является создание условий для ее перехода на инновационную модель развития, что должно привести к росту обеспеченности населения, учреждений здравоохранения и Вооруженных Сил Российской Федерации, федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная и приравненная к ней служба, лекарственными средствами отечественного производства, при общем увеличении обеспеченности нуждающихся лекарствами до среднеевропейского уровня как по количественным, так и по качественным показателям.

В настоящее время фармацевтический сектор в РФ представляет собой удручающую картину. Из ТОП-10 предприятий-лидеров Российской фармотрасли, только одно представляет собой полностью Российское. Фактически мы имеем дело с жесткой импортозависимостью от иностранных лекарственных средств и следовательно зарубежных фармацевтических корпораций.

Настоящее положение дел не может устраивать, поэтому производится целенаправленный поиск решений сложившейся ситуации. Одним из наиболее перспективных задач, стоящих перед отечественными производствами, является разработка и внедрение отечественных аналогов зарубежных лекарств (так называемых дженериков). До недавнего времени, процесс создания дженериков занимал большой промежуток времени (до 10–15 лет), но с развитием электронно-вычислительной техники появилась возможность компьютерного расчета и моделирования лекарственных препаратов, что многократно ускоряет процесс создания лекарства. Это может послужить источником возрождения фармацевтической индустрии в России.

В последние годы ведущие специалисты фарминдустрии разработали и продолжают совершенствовать методы молекулярного моделирования и компьютерного анализа. Накопленные знания уже сейчас позволяют с вероятностью 85% провести успешный синтез нового лекарственного средства.

В нашей стране наблюдается острая нехватка высококвалифицированных специалистов в данной области. В основном работы проводятся в МГУ.

**История становления фармацевтической промышленности России**

Дореволюционная Россия не имела своей химико-фармацевтической промышленности. Немногочисленные частные кустарные фармацевтические предприятия ограничивались изготовлением настоек, сиропов, экстрактов, мазей, таблеток и других галеновых препаратов. Небольшие заводы, технически плохо оснащенные, не располагая сырьевыми источниками, естественно, не могли заниматься изготовлением сложных синтетических препаратов, а потому производили несложные по технике изготовления фармацевтические средства. Фирма **Келлер и К**° (основана в 1882 г.) имела основной завод в Москве у Рогожской заставы. На заводах этой фирмы вырабатывались галеновые препараты, серный эфир, парфюмерные, технохимические и различные хозяйственные товары. Имелись также большое производство фотопластинок, клюквенного экстракта, собственное картонажное производство и типография. В отделении фирмы – в селе Хорошово – вырабатывался наркозный эфир и столовая соль.

Фирма **Столкинд** владела в Москве небольшим заводом, который производил главным образом галеновые препараты. В дальнейшем это предприятие перешло к фирме **Эрманс и К**°, организовавшей производство различных технохимических и парфюмерных товаров.

На заводе фирмы **Шеринг** (русское отделение акционерного общества Шеринг в Москве) вырабатывали серный эфир, коллодий, ляпис, йодистые соли, хлорное железо и др.

Товарищество русского химического завода в 1880 г. вырабатывало наркозный эфир, танин, коллодий и другие препараты.

Из более мелких предприятий можно указать на лабораторию галеновых препаратов Тверского земства (Тверь), немецкую фирму Генриха Брунса, Русское общество торговли и производства аптекарских товаров, принадлежавшее германской фирме Ридель, лабораторию Плотникова, Нейбурга и ряд других мелких заводов и лабораторий.

В период первой мировой войны на базе некоторых частных аптек и галеновых лабораторий стали создаваться мелкие полукустарные мастерские по изготовлению наиболее дефицитных медикаментов. К 1918 г. на Украине было создано более сотни таких мастерских.

В начале первой мировой войны, когда прекратился импорт медикаментов из Германии, являвшейся основным поставщиком лекарственных средств для России, и остро возник вопрос обеспечения армии и населения лечебными препаратами, начались энергичные попытки со стороны отдельных общественных организаций (Красный Крест, Всероссийский союз городов и др.) организовать в России производство ранее импортировавшихся лекарственных препаратов. Всероссийский земский союз оборудовал специальный завод для производства салициловых препаратов. На Благуше (Москва) был пущен завод опийных алкалоидов (мастерская медикаментов принца Ольденбургского).

Английская фирма **Аллен и Гамбурис и К°** в 1911–1912 гг. открыла завод галеновых препаратов. Всероссийский союз городов построил в селе Преображенском на Яузе небольшой завод по производству фенацетина, хлорэтила, салициловых препаратов и др.

По мере развития военных событий и изоляции России производство лекарственных средств в стране начало развиваться более быстрыми темпами. Наряду с организацией новых производств увеличилась выработка препаратов, ранее изготовлявшихся в небольших количествах.

Во время первой мировой войны 1914–1918 гг. в связи с общим недостатком лекарственных средств в России при активном участии Русского физико-химического общества при Управлении верховного начальника санитарной и эвакуационой части был создан отдел по улучшению химико-фармацевтической промышленности России. Члены общества – крупные ученые и общественные деятели России – развили активную деятельность и путем привлечения опытных химиков и разработки методов синтеза им удалось организовать в лабораториях университетов и в специальных мастерских получение сравнительно широкого ассортимента лекарственных средств.

Русское физико-химическое общество 12 августа 1914 г. созвало специальное совещание, на котором обсуждался вопрос обеспечения лечебных учреждений и населения Петрограда медикаментами. В своем решении общество отметило, что: 1) спрос на медикаменты резко возрос вследствие организации большого числа новых больниц и лазаретов; 2) запасы медикаментов, значительную часть которых Россия получала из Германии, невелики; 3) необходимо развернуть производство отечественных лекарственных препаратов. В конце XIX и начале XX столетия в медицинской практике сравнительно широко начали применяться бактерийные препараты. Производство сывороток и вакцин быстрыми темпами начало развиваться во многих странах.

Первые учреждения по производству бактерийных препаратов (пастеровские станции, бактериологические лаборатории) появились в России еще в 1883–1886 гг. Все они находились в ведении добровольных обществ (земство, общество врачей, общество любителей естествознания и др.) или принадлежали частным лицам.

К 1917 г. в России насчитывалось 7 санитарно-бактериологичееких лабораторий (Харьковская, Казанская, Томская, Московская, Одесская, Иркутская, Вятская), около 40 пастеровских станций и несколько бактериологических лабораторий.

Производственная деятельность бактериологических учреждений ограничивалась выпуском 1–2, максимум 4 препаратов.

Первым бактериологическим препаратом, который начали изготовлять в России в 1886 г., была антирабическая вакцина. Когда стало известно, что французским ученым Л. Пастером получен препарат для профилактики бешенства, русские врачи одними из первых направились в Париж, чтобы перенять метод его изготовления. Среди этих пионеров были Н.Ф. Гамалея (Одесса), Н.М. Унковский (Москва), Н.А. Протопопов (Харьков) и др., возглавившие по возвращении из-за границы специальные лаборатории по производству антирабической вакцины и проведению прививок против бешенства. Первые станции были организованы в Самаре, Москве, Одессе, Петербурге, Харькове и получили название пастеровских. Примерно в то же время было начато производство ряда препаратов для профилактики и лечения детских инфекционных заболеваний: скарлатинозно-стрептококковой вакцины, противоскарлатинозной и противодифтерийной сывороток и оспенного детрита.

Наконец, исключительное неблагополучие в стране с кишечными инфекциями, особенно в русской армии во время первой мировой войны, заставило бактериологические лаборатории заняться производством холерных и брюшнотифозных вакцин. В деле внедрения этих препаратов большую роль сыграл Л.А. Тарасович, побудивший командование русской армии ввести прививки против брюшного тифа и холеры.

Таким образом, в ассортимент бактерийных препаратов, выпускавшихся до 1917 г., входили: антирабическая вакцина, оспенный детрит, скарлатинозно-стрептококковая, холерная, брюшнотифозная вакцины, противоскарлатинозная, противодифтерийная и несколько позже – противодизентерийная сыворотка.

Выдающуюся роль в деле развития химической науки в России сыграли два крупных научных события – организация в 1869 г. известными химиками во главе с Д.И. Менделеевым Русского химического (позже физико-химического) общества при Петербургском университете и создание в 1869 г. «Журнала Русского физико-химического общества». Большое влияние оказали эти события и на развитие химико-фармацевтической промышленности.

Таким образом, вследствие недостаточного общетехнического и индустриального уровня, слабого развития отечественной химической промышленности производство лекарственных средств в дореволюционной России находилось на сравнительно низком уровне.

В первые годы Советской власти началась реконструкция существовавших химико-фармацевтических предприятий и расширение объема производства лекарственных средств. В 1920 г. был создан Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт. По разработкам этого института в годы довоенных пятилеток был организован выпуск важнейших синтетических лекарственных средств. В тот же период проводилась значительная работа по оснащению современным оборудованием существующих и созданию новых предприятий отечественной химико-фармацевтической промышленности. В 1936 г. под Москвой был построен химико-фармацевтический завод «Акрихин» для производства противомалярийного препарата акрихинаи других сложных синтетических лекарственных средств.

В годы довоенных пятилеток были введены в строй химико-фармацевтические заводы им. М.В. Ломоносова в Киеве, «Красная Звезда» в Харькове, химико-фармацевтический завод в Хабаровске и др. Предприятия химико-фармацевтической промышленности были построены также в Белоруссии, Казахстане, Азербайджане, Грузии и других союзных республиках. Был организован промышленный выпуск ряда лекарственных средств (аспирина, анальгина, плазмоцида, новокаина, кофеина, стрептоцида, сульфазола, люминала и др.). [1,2]

**Состояние фармпромышленности сегодня**

Практически большинство российских фармацевтических заводов так и не смогли перестроиться на новые условия экономического хозяйствования после распада СССР и перехода к рыночной экономике. Известно, что иностранные компании обеспечивают повышение конкурентоспособности за счет исполнения моделей внутрифирменного предпринимательства и маркетингового подхода к организации производства. Российским же компаниям пока не свойственны такие методы повышения конкурентоспособности. Так, например, анализ номенклатуры отечественных лекарств показывает, что в ней по-прежнему львиную долю составляют препараты, освоенные советскими предприятиями 30–40 лет назад, по большей части малоэффективные и морально устаревшие. И даже зачастую не из-за того, что нет необходимого технологического оборудования, мощностей для производства востребованных лекарств, а просто из-за того, что большинство фармацевтических предприятий не уделяет должного внимания потребностям современной медицины. И каждый год это приводит к тому, что соотношение российских и импортных препаратов увеличивается все больше и больше в сторону иностранных лекарств.

К сожалению, из-за проблем, возникающих из-за неэффективного менджмента на предприятиях (во главе большинства предприятий фармацевтической отрасли остались руководители еще со времен дорыночного уклада экономики, в силу различных обстоятельств использующие нерыночную идеологию), а также недостаточного внимания к проблемам маркетинга, большинство предприятий уступают рынок иностранным производителям. По оценкам некоторых исследователей, причины бедственного положения предприятий в 90% случаев лежат в сфере управления бизнесом, неумении вписаться в условия рынка и лишь в 10% случаев сказываются последствия объективных обстоятельств.

Фармацевтическая отрасль – одна из важнейших отраслей народного хозяйства. Она призвана обеспечивать население страны доступными, эффективными и безопасными лекарствами, что в свою очередь является составной частью проблемы национальной безопасности России. От возможностей отечественных фармацевтических предприятий успешно конкурировать с иностранными производителями, а именно выпускать качественные и современные лекарственные препараты во многом зависит здоровье населения и, следовательно, экономический потенциал страны. [3,4]

**Шаги к возрождению фармацевтического сектора**

лекарственный молекулярный моделирование скрининг

Россия является сейчас одним из наиболее привлекательных рынков фармацевтической продукции. Также он обладает одним из наибольших потенциалов к росту в долгосрочной перспективе. Однако отечественные производители занимают меньшую часть рынка и практически не производят экспорта своей продукции, в связи с чем их позиция ослабевает. К примеру среди ТОП-10 ведущих игроков Российского фармацевтического рынка, лишь одна компания является отечественным производителем. При этом наши производители занимаются производством продукции с низкой добавочной стоимостью. Развитию Российской фармацевтической отрасли препятствует ряд серьезных проблем, не решая которых, национальная промышленность может вовсе остаться без фармацевтического сектора.

*Неэффективность государственной политики по отношению к отрасли*

* отсутствие доступа к финансированию для фармпредприятий;
* низкий приоритет. Как следствие отсутствие комплексной государственной поддержки;
* более сложные регуляторные требования к отечественным производителям, чем к иностранным;
* относительно низкие таможенные сборы с импортеров;
* отсутствие налогового стимулирования фармотрасли, в отличие от стран-импортеров;
* несовершенство системы ДЛО и высокий уровень коррупции.

*Внутриотраслевые проблемы*

* кризис химической промышленности в РФ;
* технологическая отсталость Российских предприятий, невозможность перехода к GMP без масштабных инвестиций;
* отсутствие инвестиций в новые разработки.

Для создания современных инновационных препаратов необходим комплекс мер, которые можно достигнуть только путем выхода на глобальный рынок. С учетом опыта других стран, модель возрождения фармпромышленности, может быть поэтапной.

Этап 1. Достижение необходимого масштаба бизнеса и трансферт новых технологий. Условия:

* благоприятный режим для инвестиций в производство;
* упрощение регуляторных процедур;
* поддержка экспорта и импортозамещения.

Этап 2. Развитие современной инновационной фармацевтической промышленности. Условия:

* благоприятный налоговый и регуляторный режим в исследования и клинические испытания;
* решение кадровых проблем. [3,4,5]

**Государственные программы возрождения**

В утвержденной Стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года учтены замечания и предложения заинтересованных ведомств, в том числе Минобороны России, Минэкономразвития России и ФАС России. Также окончательная версия Стратегии включает в себя предложения субъектов Российской Федерации по развитию региональных фармацевтических кластеров.
В соответствии с Поручением Правительства Российской Федерации в Стратегию вошел перечень МНН (международных непатентованных наименований) лекарственных средств, не производящихся на территории Российской Федерации, производство которых должно быть налажено в стране. Основные задачи:

* увеличение обеспеченности населения, учреждений системы здравоохранения и Вооруженных Сил РФ жизненно необходимыми и важнейшими лекарственным средствами отечественного производства, а также лекарственными средствами для лечения редких заболеваний;
* повышение конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности путем гармонизации российских стандартов по разработке и производству лекарственных средств с международными требованиями;
* стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств и поддержка экспорта российских лекарств, в том числе за счет выработки дополнительных механизмов финансирования оригинальных разработок;
* защита внутреннего рынка от недобросовестной конкуренции и выравнивание условий доступа на рынок для отечественных и зарубежных производителей;
* осуществление технологического перевооружения российской фармацевтической отрасли;
* совершенствование системы подтверждения соответствия качества лекарственных средств, включая меры по устранению избыточных административных барьеров по регистрации отечественных лекарств и обеспечение надлежащего контроля за их качеством;
* совершенствование системы подготовки специалистов для фармацевтической промышленности, в том числе создание новых программ обучения в соответствии с международными стандартами.

*Государственная программа «Здоровье»*

Идеи восстановительной медицины находят все более полное понимание и признание в России.Для реализации системного подхода к решению проблем охраны здоровья здорового человека в России, в 2001–2002 гг. разработаны и утверждены Министром здравоохранения соответствующие Концепция и Отраслевая программа на 2003–2010 гг. (Приказы №113 и 114 от 21.03.2003). Анализ состояния проблемы охраны здоровья здоровых в Российской Федерации доказывает безусловную актуальность новой Концепции и Отраслевой программы Минздрава как фактора национальной безопасности и стратегической цели отечественного здравоохранения. Данная проблема возникла в результате критически низкого уровня состояния популяционного здоровья и особенно усилилась в связи с разразившимся демографическим кризисом наряду с прогрессирующей нехваткой сил и средств для обеспечения необходимого объема и качества медицинской помощи все более возрастающему потоку больных людей. Как говорится, у нас есть вот такие «плохие новости». В России средняя продолжительность жизни населения на 12 лет меньше, чем в Соединенных Штатах Америки, на 8 лет меньше, чем в Польше, на 5 лет меньше, чем в Китае. А средняя продолжительность жизни мужчин в России в 1,5 раза меньше, чем в развитых странах. Российские мужчины живут в среднем 65 лет, американцы 75 лет, японцы 80 лет. Много людей трудоспособного возраста умирают внезапно. Мужчины до 50-летнего возраста умирают в 4 раза чаще, чем женщины. Ну тут уж кто по трагическим случаям погибает; а кто в результате заболеваний, то есть в основном по недосмотру за самим собой, за состоянием здоровья, за надежностью и качеством резервов своего собственного же здоровья. Большую роль играет и информационная культовая отсталость от развитых стран нашего российского населения по возможностям индустрии здоровья, по новым и старым культурным оздоровительным накоплениям современной цивилизации, узость знаний о своем здоровье. Потребность в разработке данной программывызвана также низким уровнем развития культуры здоровья у населения и сохраняющимся в обществе потребительским отношением к здоровью. Нет личной ответственности в части его сохранения и укрепления, у каждого конкретного индивида низки гигиенические навыки. Остается высоким уровень загрязнения окружающей природной среды. Медленно улучшается санитарное состояние городов и населенных пунктов, их благоустройство. Неудовлетворительно выполняются мероприятия, направленные на охрану здоровья работающих граждан. В последние 25–30 лет прогрессируют социально зависимые и профессионально обусловленные дефекты здоровья населения (дизадаптивные синдромы, социально-экологическое утомление и переутомление, стрессогенные заболевания). В России сейчас сложились особые социальные условия, с мощным «психоэмоциональным шлейфом». Идея создания массовой рациональной системы оздоровления с выходом на индивидуальное самосознание, на образ жизни, на оперативный контроль за резервами здоровья, на формирование экономической ценности здоровья, на систему самооздоровления и эффективного применения здоровьесберегающих технологий длительно находилась вне фокуса государственной политической доминанты. В последние 25–30 лет прогрессируют социально зависимые и профессионально обусловленные дефекты здоровья населения (дизадаптивные синдромы, социально-экологическое утомление и переутомление, стрессогенные заболевания). Идея создания массовой рациональной системы оздоровления с выходом на индивидуальное самосознание, на образ жизни, на оперативный контроль за резервами здоровья, на формирование экономической ценности здоровья, на систему самооздоровления и эффективного применения здоровьесберегающих технологий длительно находилась вне фокуса государственной политической доминанты. Таким образом, потребность в разработке концепции и программы охраны здоровья здоровых в России сложилась из следующих обстоятельств*:*

* необходимость создания основ устойчивого экономического и духовного развития России, обеспечения высокого качества жизни народа, укрепления и развития генофонда нации;
* необходимость обеспечения здоровой, активной и творческой жизни населения как основной задачи государственной социальной политики;
* признание роли здоровья населения как стратегического потенциала, фактора национальной безопасности, стабильности и благополучия общества;
* необходимость ориентации на здоровье как социальное свойство личности, обеспечивающее в условиях рыночной экономики конкурентоспособность, благополучие семьи, профессиональное долголетие, обеспеченную старость;
* придание здоровью полисистемного свойства, включающего: человека развивающегося, как источника интеллектуальных ресурсов нации; экономику как структуру реализации благополучия нации; экологию как совокупность необходимых физических и химических условий окружающей среды; социальную политику как механизм регуляции приоритетов охраны здоровья здорового человека;
* необходимость формирования культуры здоровья, раскрытия механизмов сохранения, формирования и укрепления здоровья в процессе индивидуального развития и реализации потенциала человека с учетом генетических, физиологических, психологических, интеллектуальных, генеративных функций;
* и другие обстоятельства.

Охрана и укрепление здоровья здоровых проводится в отношении граждан Российской Федерации, как абсолютно здоровых (5–7%), так и имеющих 1–2 заболевания в состоянии стойкой ремиссии (55–70% населения).Из числа последних наиболее многочисленна часть населения, имеющая дизадаптационные явления, состояние хронической усталости, явления утомления и переутомления, снижение умственной и физической работоспособности. Названные состояния при продолжающемся воздействии физических и социальных факторов с высокой вероятностью приводят к обострению основного заболевания, развитию сопутствующих. Отсюда, актуальными практическими задачами «Охраны здоровья здоровых» являются:

* разработка перспективных и увеличение объема существующих оздоровительных мероприятий по укреплению здоровья и профилактике заболеваний;
* укрепление и сохранение здоровья, сокращение сроков восстановления здоровья (сниженных функциональных резервов) путем внедрения в практику здравоохранения современных методов экспресс-диагностики и комплексных оздоровительных технологий с использованием всего арсенала немедикаментозных средств;
* развитие и сохранение трудового потенциала страны, реализация человеком своих способностей, формирование и сохранение профессионального здоровья, профессионального долголетия;
* увеличение продолжительности жизни населения за счет поддержания резервов здоровья и здоровьесберегающих технологий;
* обеспечение межведомственного и многоуровневого подходов в вопросах повышения качества жизни, улучшения условий труда, быта и отдыха населения, формирования здорового образа жизни и другие задачи.

**Пути создания нового лекарственного средства**

Алгоритм создания нового лекарственного средства

Обычно разработка нового лекарственного препарата включает в себя следующие стадии:

1. задумка;
2. лабораторный синтез;
3. биоскрининг;
4. клинические испытания;
5. промышленное производство;
6. реклама и продажа.

Поиск новых лекарственных средств развивается по следующим направлениям:

**I.** *Химический синтез препаратов*

А. Направленный синтез:

1) воспроизведение биогенных веществ;

2) создание антиметаболитов;

3) модификация молекул соединений с известной биологической активностью;

4) изучение структуры субстрата, с которым взаимодействует лекарственное средство;

5) сочетание фрагментов структур двух соединений с необходимыми свойствами;

6) синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме (пролекарства; средства, влияющие на механизмы биотрансформации веществ).

Б. Эмпирический путь:

1) случайные находки; 2) скрининг.

**II.** *Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ:*

1) животного происхождения;

2) растительного происхождения;

3) из минералов.

**III.** *Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов; биотехнология (клеточная и генная инженерия)*

В настоящее время лекарственные средства получают главным образом посредством химического синтеза. Один из важных путей направленного синтеза заключается в воспроизведении биогенных веществ, образующихся в живых организмах, либо их антагонистов. Так, например, были синтезированы адреналин, норадреналин, у-аминомасляная кислота, простагландины, ряд гормонов и другие физиологически активные соединения. Один из наиболее распространенных путей изыскания новых лекарственных средств – химическая модификация соединений с известной биологической активностью. В последнее время активно применяется компьютерное моделирования взаимодействия вещества с субстратом типа рецепторов, ферментов и так далее, поскольку структура различных молекул в организме хорошо установлена. Компьютерное моделирование молекул, использование графических систем и соответствующих статистических методов позволяют составить достаточно полное представление о трехмерной структуре фармакологических веществ и распределении их электронных полей. Такая суммарная информация о физиологически активных веществах и субстрате должна способствовать эффективному конструированию потенциальных лигандов с высокими комплементарностью и аффинитетом. Помимо направленного синтеза, до сих пор сохраняет определенное значение эмпирический путь получения лекарственных средств. Одной из разновидностей эмпирического поиска является скрининг (довольно трудоемкая проверка действия лекарственного средства на крысах, потом на людях).

При фармакологическом исследовании потенциальных препаратов подробно изучается фармакодинамика веществ: их специфическая активность, длительность эффекта, механизм и локализация действия. Важным аспектом исследования является фармакокинетика веществ: всасывание, распределение и превращение в организме, а также пути выведения. Специальное внимание уделяется побочным эффектам, токсичности при однократном и длительном применении, тератогенности, канцерогенности, мутагенности. Необходимо сравнивать новые вещества с известными препаратами тех же групп. При фармакологической оценке соединений используют разнообразные физиологические, биохимические, биофизические, морфологические и другие методы исследования.

Большое значение имеет изучение эффективности веществ при соответствующих патологических состояниях (экспериментальная фармакотерапия). Так, лечебное действие противомикробных веществ испытывают на животных, зараженных возбудителями определенных инфекций, противобластомные средства – на животных с экспериментальными и спонтанными опухолями.

Результаты исследования веществ, перспективных в качестве лекарственных препаратов, передают в Фармакологический комитет МЗ РФ, в который входят эксперты разных специальностей (в основном фармакологи и клиницисты). Если Фармакологический комитет считает проведенные экспериментальные исследования исчерпывающими, предлагаемое соединение передают в клиники, имеющие необходимый опыт исследования лекарственных веществ.

Клиническое исследование – научное исследование эффективности, безопасности и переносимости медицинской продукции (в том числе лекарственных средств) у людей. Существует международный стандарт «Надлежащая клиническая практика». В Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТР 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» указан полный синоним этого термина – клиническое испытание, который, однако, менее предпочтителен из-за этических соображений.

Основой проведения клинических исследований (испытаний) является документ международной организации «Международной конференции по гармонизации» (МКГ). Этот документ называется «Guideline for Good Clinical Practice» («Описание стандарта GCP»; Good Clinical Practice переводится как «Надлежащая клиническая практика»).

Обычно, кроме врачей, в области клинических исследований работают и другие специалисты по клиническим исследованиям.

Клинические исследования должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, стандартом GCP и действующими нормативными требованиями. До начала клинического исследования должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Во главу угла ставится принцип приоритета прав, безопасности и здоровья испытуемого над интересами науки и общества. Испытуемый может быть включен в исследование только на основании добровольного информированного согласия (ИС), полученного после детального ознакомления с материалами исследования. Это согласие заверяется подписью пациента (испытуемого, волонтёра).

Клиническое исследование должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования. Оценка соотношения рисков и пользы, а также рассмотрение и одобрение протокола исследования и другой документации, связанной с проведением клинических исследований, входят в обязанности Экспертного Совета Организации / Независимого Этического Комитета (ЭСО/НЭК). После получения одобрения от ЭСО/НЭК можно приступать к проведению клинического исследования.

В большинстве стран клиническое испытание новых лекарственных веществ обычно проходит 4 фазы.

*1-я фаза.* Проводится на небольшой группе здоровых добровольцев. Устанавливаются оптимальные дозировки, которые вызывают желаемый эффект. Целесообразны также фармакокинетические исследования, касающиеся всасывания веществ, периода их «полужизни», метаболизма. Рекомендуется, чтобы такие исследования выполняли клинические фармакологи.

*2-я фаза.* Проводится на небольшом количестве больных (обычно до 100–200) с заболеванием, для лечения которого предлагается данный препарат. Детально исследуются фармакодинамика (включая плацебо) и фармакокинетика веществ, регистрируются возникающие побочные эффекты. Эту фазу апробации рекомендуется проводить в специализированных клинических центрах.

*3-я фаза.* Клиническое (рандомизированное контролируемое) испытание на большом контингенте больных (до нескольких тысяч). Подробно изучаются эффективность (включая «двойной слепой контроль») и безопасность веществ. Специальное внимание обращают на побочные эффекты, в том числе аллергические реакции, и токсичность препарата. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Если результаты проведенного исследования положительные, материалы представляются в официальную организацию, которая дает разрешение на регистрацию и выпуск препарата для практического применения. В нашей стране это Фармакологический комитет МЗ РФ, решения которого утверждаются министром здравоохранения.

*4-я фаза.* Широкое исследование препарата на максимально большом количестве больных. Наиболее важны данные о побочных эффектах и токсичности, которые требуют особенно длительного, тщательного и масштабного наблюдения. Кроме того, оцениваются отдаленные результаты лечения. Полученные данные оформляются в виде специального отчета, который направляется в ту организацию, которая давала разрешение на выпуск препарата. Эти сведения важны для дальнейшей судьбы препарата (его применения в широкой медицинской практике).

Качество препаратов, выпускаемых химико-фармацевтической промышленностью, обычно оценивают с помощью химических и физико-химических методов, указанных в Государственной фармакопее. В отдельных случаях, если строение действующих веществ неизвестно или химические методики недостаточно чувствительны, прибегают к биологической стандартизации. Имеется в виду определение активности лекарственных средств на биологических объектах (по наиболее типичным эффектам).

Согласно всемирно признанному информационному ресурсу «Википедия», в России в настоящее время в основном исследуются новые лекарства в области лечения рака, на втором месте лечение болезней эндокринной системы. Таким образом, в наше время создание новых лекарств полностью контролируется государством и управляемыми им институтами.

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным государственными учреждениями Фармакопейным Комитетом, Фармакологическим Комитетом, Управлением МЗ РФ по внедрению новых лекарственных средств.

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами GLP (Good Laboratory Practice Качественная лабораторная практика), GMP (Good Manufacturing Practice Качественная производственная практика) и GCP (Good Clinical Practice Качественная клиническая практика).

Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования IND (Investigation New Drug).

Получение новой активной субстанции (действующего вещества или комплекса веществ) идет по трем основным направлениям.

Химический синтез лекарственных веществ

Эмпирический путь: скрининг, случайные находки;

Направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул;

Целенаправленный синтез (рациональный дизайн химического соединения), основанный на понимании зависимости «химическая структура фармакологическое действие».

Эмпирический путь (от греч. empeiria – опыт) создания лекарственных веществ основан на методе «проб и ошибок», при котором фармакологи берут ряд химических соединений и определяют с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях и на целом животном) наличие или отсутствие у них определенной фармакологической активности. Так, наличие противомикробной активности определяют на микроорганизмах; спазмолитической активности – на изолированных гладкомышечных органах (ex vivo); гипогликемической активности по способности понижать уровень сахара в крови испытуемых животных (in vivo). Затем среди исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные и сравнивают степень их фармакологической активности и токсичности с существующими лекарственными средствами, которые используются в качестве стандарта. Такой путь отбора активных веществ получил название лекарственного скрининга (от англ. screen – отсеивать, сортировать). Ряд препаратов был внедрен в медицинскую практику в результате случайных находок. Так было выявлено противомикробное действие азокрасителя с сульфаниламидной боковой цепью (красного стрептоцида), в результате чего появилась целая группа химиотерапевтических средств сульфаниламиды. Другой путь создания лекарственных веществ состоит в получении соединений с определенным видом фармакологической активности. Он получил название направленного синтеза лекарственных веществ. Первый этап такого синтеза заключается в воспроизведении веществ, образующихся в живых организмах. Так были синтезированы адреналин, норадреналин, ряд гормонов, простагландины, витамины. Химическая модификация известных молекул позволяет создать лекарственные вещества, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и меньшим побочным действием. Так, изменение химической структуры ингибиторов карбоангидразы привело к созданию тиазидных диуретиков, обладающих более сильным диуретическим действием. Введение дополнительных радикалов и фтора в молекулу налидиксовой кислоты позволило получить новую группу противомикробных средств фторхинолонов с расширенным спектром противомикробного действия. Целенаправленный синтез лекарственных веществ подразумевает создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной
направленностью действия. Примером может служить создание блокаторов Н2гистаминовых рецепторов. Было известно, что гистамин является мощным стимулятором секреции хлористоводородной кислоты в желудке и что противогистаминные средства (применяемые при аллергических реакциях) не устраняют этот эффект. На этом основании был сделан вывод, что существуют подтипы гистаминовых рецепторов, выполняющих различные функции, и эти подтипы рецепторов блокируются веществами разной химической структуры. Была выдвинута гипотеза, что модификация молекулы гистамина может привести к созданию селективных антагонистов гистаминовых рецепторов желудка. В результате рационального дизайна молекулы гистамина в середине 70х годов XX века появилось противоязвенное средство циметидин – первый блокатор Н2гистаминовых рецепторов. Выделение лекарственных веществ из тканей и органов животных, растений и минералов. Таким путем выделены лекарственные вещества или комплексы веществ: гормоны; галеновы, новогаленовы препараты, органопрепараты и минеральные вещества.

Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, методами биотехнологии (клеточной и генной инженерии)

Выделением лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, занимается биотехнология.

Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяются микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных.

Биотехнологическими методами получают полусинтетические антибиотики. Большой интерес представляет получение в промышленном масштабе инсулина человека методом генной инженерии. Разработаны биотехнологические методы получения соматостатина, фолликулостимулирующего гормона, тироксина, стероидных гормонов.

После получения новой активной субстанции и определения ее основных фармакологических свойств она проходит ряд доклинических исследований.

**Метод молекулярного моделирования**

Это собирательное название, относящееся к теоретическим подходам и вычислительным методам моделирования или изображения поведения молекул. Эти методы используются в компьютерной химии, вычислительной биологии и науке о материалах для изучения молекулярных систем различных размеров. Простейшие вычисления могут быть выполнены вручную, но компьютеры становятся абсолютно необходимы при расчётах систем любого разумного масштаба. Общей чертой методов ММ является атомистический уровень описания молекулярных систем – наименьшими частицами являются атомы или небольшие группы атомов. В этом состоит отличие ММ от квантовой химии, где в явном виде учитываются и электроны. Таким образом, преимуществом ММ является меньшая сложность в описании систем, позволяющая рассмотрение большего числа частиц при расчётах. Молекулярная механика – один из подходов в ММ, использующий классическую механику для описания физических основ модели. Атомы (ядра с электронами) представляются точечными массами с соответствующими зарядами. Взаимодействия между соседними атомами включают упругие взаимодействия (соответствующие химическим связям) и силы Ван-дер-Ваальса, описываемые традиционно потенциалом Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия вычисляются по закону Кулона. Атомам в пространстве присваиваются Декартовы или внутренние координаты; в динамических расчётах атомам также могут быть присвоены скорости, соответствующие температуре. Обобщающее математическое выражение известно как потенциальная функция и соответствует внутренней энергии системы (U) – термодинамической величине, равной сумме потенциальной энергии и кинетической. Потенциальная функция представляет потенциальную энергию как сумму энергетических членов, соответствующих отклонению от равновесных значений в длинах связей, валентных и торсионных углах, и членов для не связанных пар атомов, соответствующих ван-дер-Ваальсовым и электростатическим взаимодействиям. Набор параметров, состоящий из равновесных значений длин связей, валентных углов, величин парциальных зарядов, силовых констант и ван-дер-Ваальсовских параметров, называется силовым полем. Различные реализации молекулярной механики используют слегка отличающиеся математические выражения и, следовательно, различные константы в потенциальной функции. Распространенные силовые поля, используемые в настоящее время, были разработаны с использованием точных квантовых расчетов и / или подгонкой под экспериментальные данные. Для поиска локального минимума потенциальной энергии используются соответствующие методы минимизации (например, метод наискорейшего спуска и метод сопряженных градиентов), а для изучения поведения систем с течением времени используются методы молекулярной динамики. Низшие энергетические состояния более стабильны и имеют более важное значение из-за своей роли в химических и биологических процессах. Молекулярно-динамические расчеты, с другой стороны, показывают поведение системы как функцию от времени. И для минимизации, и для молекулярной динамики главным образом используется второй закона Ньютона – *F* = *ma* (или, что равносильно, *a* = *F* / *m*). Интегрирование этого закона движения с помощью различных алгоритмов приводит к получению траекторий атомов в пространстве и времени. Сила, действующая на атом, определяется как отрицательная производная функции потенциальной энергии. Молекулы могут быть смоделированы как в вакууме, так и в присутствии растворителя, например воды. Расчёты систем в вакууме называются расчётами «в газовой фазе», в то время как расчёты, включающие молекулы растворителя, называются расчётами «с явно заданным растворителем». Другая группа расчётов учитывает наличие растворителя оценочно, с помощью дополнительных членов в потенциальной функции – так называемые расчёты «с неявным растворителем».

В настоящее время методы молекулярного моделирования стали обыденными при изучении структуры, динамики и термодинамики неорганических, биологических и полимерных систем. Среди биологических явлений, которые исследуются методами ММ, сворачивание белков, ферментативный катализ, стабильность белков, конформационные превращения и процессы молекулярного узнавания в белках, ДНК и мембранах. Выпускники кафедры БХТ КГМУ находятся в числе энтузиастов инновационного направления молекулярного моделирования. [8, 9]

**Методы виртуального скрининга**

Виртуальный скрининг – это вычислительная процедура, которая включает автоматизированный просмотр базы данных химических соединений и отбор тех из них, для которых прогнозируется наличие желаемых свойств. Чаще всего виртуальный скрининг применяется при разработке новых лекарственных препаратов для поиска химических соединений, обладающих нужным видом биологической активности. В последнем случае процедура виртуального скрининга может быть основана либо на знании пространственного строения биологической мишени либо на знании структуры лигандов к молекуле данной биологической мишени. Ключевой процедурой виртуального скрининга, основанного на знании пространственной структуры биологической мишени, является молекулярный докинг, позволяющий предсказать пространственное строение комплекса «лиганд-белок» и исходя из него при помощи оценочных функций рассчитать константу связывания лиганда с белком. В этом случае из соединений, для которых предсказаны наибольшие значения констант связывания с молекулой белка, формируют сфокусированную библиотеку, из которой отбирают материал для дальнейшего биологического эксперимента. В качестве примера применения виртуального скрининга такого рода можно привести работу, направленную на поиск потенциальных лигандов NMDA- и AMPA-рецепторов. Понятие молекулярного подобия (или химического подобия, chemical similarity) является одной из ключевых концепций хемоинформатики. Оно играет важную роль в современных подходах к прогнозированию свойств химических соединений, дизайну новых соединений с заранее заданными свойствами и, в особенности, при поиске новых лекарственных препаратов путем проведения скрининга больших баз данных по доступным (или потенциально доступным) химическим соединениям. Подобный поиск основан на принципе подобия свойств, сформулированном Johnson и Maggiora: подобные химические соединения обладают подобными свойствами. Основанный на подобии виртуальный скрининг (разновидность основанного на структурах лигандов виртуального скрининга) исходит из предположения о том, что все соединения из базы данных, подобные данному соединению, обладают подобной биологической активностью. Хотя эта гипотеза не всегда оказывается справедливой, однако часто набор химических структур, отобранных в ходе подобного скрининга, оказывается существенно обогащенным соединениями, обладающими нужным видом биологической активности. Для достижения большей эффективности в проведении основанного на подобии виртуального скрининга химические структуры обычно описываются при помощи молекулярных скринов (структурных ключей) либо при помощи молекулярных отпечатков пальцев фиксированного или переменного размера. Хотя молекулярные скрины и молекулярные отпечатки пальцев могут быть составлены на основе как чисто топологической (2D) информации о молекулярной связности, так и на информации (3D) о пространственном строении молекул, топологические отпечатки пальцев, представляющие собой разновидность бинарных фрагментных дескрипторов, доминируют в этой области. Если для работы с химическими базами данных небольшого и среднего размера вполне годятся структурные ключи, например ключи MDL, то для эффективной работы с большими базами данных предпочтительно использовать обладающие большей информационной плотностью молекулярные отпечатки пальцев. Примерами могут служить основанные на структурных фрагментах молекулярные отпечатки пальцев фирм Daylight, BCI, и Tripos. Наиболее распространенной мерой подобия для структур, представленных при помощи молекулярных отпечатков пальцев, является коэффициент Танимото (Джакара) T. Две химические структуры обычно считаются подобными, если T > 0.85 (для молекулярных отпечатков пальцев фирмы Daylight). [10]

**Визуализация взаимодействия ГАМК с рецептором**

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) – аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих. Аминомасляная кислота является биогенным веществом. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге. γ-Аминомасляная кислота выполняет в организме функцию ингибирующего медиатора центральной нервной системы. При выбросе ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов ГАМКA- и ГАМКC-рецепторов, приводящая к ингибированию нервного импульса. Лиганды рецепторов ГАМК рассматриваются как потенциальные средства для лечения различных расстройств психики и центральной нервной системы, к которым относятся болезни Паркинсона и Альцгеймера, расстройства сна (бессонница, нарколепсия), эпилепсия.

Установлено, что ГАМК является основным нейромедиатором, участвующим в процессах центрального торможения.

Под влиянием ГАМК активируются также энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение.

Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путём её взаимодействия со специфическими ГАМКергическими рецепторами, которые в последнее время подразделяют на ГАМК-А- и ГАМК-Б-рецепторы и др. В механизме действия целого ряда центральных нейротропных веществ (снотворных, противосудорожных, судорожных и др.) существенную роль играет их агонистическое или антагонистическое взаимодействие с ГАМК-рецепторами. Установлена тесная связь между ГАМКергическими и бензодиазепиновыми рецепторами. Бензодиазепины потенцируют действие ГАМК.

Наличие ГАМК в ЦНС было обнаружено в середине 50-х годов, вскоре был осуществлен её синтез. В конце 60-х годов под названием «Гаммалон» ГАМК была предложена для применения в качестве лекарственного средства за рубежом, затем – под названием «Аминалон» – в России.

По экспериментальным данным, ГАМК при введении в организм плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, однако есть свидетельства того, что ГАМК транспортируется в мозг с помощью специфических мембранных транспортеров GAT2 и BGT-1 (PMID: 1159850). При применении ГАМК для лечебных целей при наличии церебральной патологии установлено, что она улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее действие.

На этом этапе моделирования механизма рецепции был проведен анализ наиболее предпочтительной конформации ГАМК с помощью программы Hyper Chem V 6.0. Сейчас в мире достаточно много современных вычислительных комплексов, реализующих методы квантовой химии и молекулярной динамики, однако, для широкого круга пользователей наиболее доступно использование этих методов обеспечивается известной квантово-химической и молекулярно-динамической программой HyperChem.

Программа HyperChem может выполнять расчеты энергии систем и их равновесной геометрии методом молекулярной механики, полуэмпирическими квантово-химическими методами. Полуэмпирические методы расчета можно использовать для всех типов расчетов. Полуэмпирические методы решают уравнение Шредингера для атомов и молекул с использованием определенных приближений и упрощений. Все методы этой группы характеризуются тем, что: расчет ведется только для валентных электронов; пренебрегаются интегралы определенных взаимодействий; используются стандартные не оптимизированные базисные функции электронных орбиталей и используются некоторые параметры, полученных в эксперименте. Экспериментальные параметры устраняют необходимость расчетов ряда величин и корректируют ошибочные результаты приближений.

Анализ наиболее предпочтительной конформации ГАМК проводился полуэмпирическим методом РМ 3, это один из наиболее точных методов. Используется для органических молекул, содержащих элементы из главных подгрупп 1 и 2 групп периодической системы. Этот метод позволяет получать качественные результаты, для молекул, содержащих как азот, так и кислород. Вычисляет электронную структуру, оптимизирует геометрию, рассчитывает полную энергию и теплоты образования. Для подтверждения необходимо построение молекул субъединиц ГАМК-рецептора по известной аминокислотной последовательности. Данные о строении рецептора ГАМК были получены из базы данных по трехмерной структуре биологических макромолекул RCSB.PDB (Protein Data Bank). Полученные данные были загружены в программу DeepView – The Swiss – PdbViewer v. 3.7 разработанной одной из ведущих в мире фармацевтических компаний GlaxoSmithKline, для молекулярного моделирования и визуализации веществ белковой структуры и нуклеиновых кислот. В связи с малой производительностью рабочей вычислительной системы и не возможностью детального изучения изменения ориентации двойного слоя липидных и фосфолипидных молекул, что должно приводить к изменению мембранной проводимости за счет образования пор в белковой мембране, было сделано допущение, которое основывается на изменение пространственной ориентации молекул медиатора и рецептора вследствие изменения электростатической потенциальной энергии. В молекуле рецептора, с помощью программы Hyper Chem, был выделен сайт связывания медиатора с рецептором. Пространственное строение сайта связывания оптимизировалось при помощи молекулярной механики. Была определена карта плотности электростатических потенциалов сайта. Исходя из изложенных выше представлений был произведен докинг характерного лиганда сайта в полученную модель канала. Метод комплементарности (докинг) заключается в подборе низкомолекулярного объекта, наилучшим образом соответствующего «посадочному месту» высокомолекулярного объекта. При этом считается, что низкомолекулярного объект конформационно подвижен, а высокомолекулярный – нет, так как характерные времена конформационных движений высокомолекулярного объекта много больше таковых низкомолекулярного. Малая молекула одновременно приближается к большой по вектору, соединяющему центр масс малой молекулы и «посадочное место» большой. Докинг лигандов ГАМК к белку проводился вручную с последующей полной оптимизацией геометрии лиганд-белкового комплекса. Комплекс вытянутой конформации ГАМК после взаимодействия с сайтом рецептора начинает изменять свою геометрическое строение, изменяя при этом строение рецептора и ориентацию двойного слоя липидных и фосфолипидных молекул

**Работы по созданию лекарственного средства**

На следующем этапе предпринята попытка создать новый лекарственный препарат на основе дикаина. Комплексная работа выполнена выпускником Биотехнологического факультета Шульгиным С.В., в которой реализованы все этапы технологии разработки нового лекарственного вещества.

**Создание менее токсичного аналога дикана**

В настоящее время клиническое моделирование все более уверенно входит в практику технологии создания новых синтетических лекарственных средств. Предварительно проверенный компьютерный скрининг экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске лекарственных препаратов. В качестве объекта исследования выбран местноанестезирующий препарат дикаина, который имеет более высокий уровень токсичности в ряду своих аналогов, но при этом незаменим в глазной и оториноларингологической практике. Целью исследования является разработка новых дикаиноподобных молекулярных структур, обладающих меньшей токсичностью с сохранением или усилением местноанестезирующего эффекта. Дикаин относится к классу сложных эфиров *п*-аминобензойной кислоты (β-диметиламиноэтиловый эфир *п*-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид). Расстояние С-N в 2-аминоэтанольной группе определяет двухточечный контакт молекулы дикаина с рецептором через диполь-дипольное и ионное взаимодействие. В основу модифицирования молекулы дикаина для создания новых анестетиков нами положен принцип введения химических группировок и фрагментов в существующий анестезиофор, которые усиливают взаимодействие вещества с биорецептором, снижают токсичность и дают метаболиты с положительным фармакодействием. Исходя из этого нами предложены следующие варианты новых молекулярных структур:

– в бензольное кольцо введена «облагораживающая» карбоксильная группа, диметиламиногруппа замещена на более фармакоактивную диэтиламиногруппу;

– алифатический *н*-бутильный радикал замещен на адреналиновый фрагмент;

– ароматическая основа *п*-аминобензойной кислоты заменена на никотиновую кислоту;

– бензольное кольцо замещено на пиперидиновое, характерное для эффективного анестетика промедол.

В работе выполнено компьютерное моделирование всех указанных структур с применением программы HyperChem.

1). Проведено графическое построение молекул, расчет и оптимизация геометрии молекул, исследовано распределение электростатического потенциала на всех радикальных структурах.

На слайдах представлены молекулы анестетиков, визуализированы стехиометрические особенности строения молекул и показано распределение электростатического потенциала, зеленым цветом положительный знак электростатического потенциала, красным цветом – отрицательный знак.

2). В работе выполнен расчет изменения потенциальной энергии. Один из графиков структуры, представлен на слайде.

3). С помощью программы HyperChem рассчитаны длины связей и валентные углы различными методами и проведено сравнение со справочными значениями.

Один из вариантов

Видно, что расчет по всем методам коррелируется со справочными данными, но лучше всего по методу MNDO. В работе выполнено исследование биологической активности всех молекулярных структур с помощью PASS программы. Определен спектр биологической активности по видам фармакологического действия. Суммарно характеристики всех молекулярных структур представлены в таблицах. Из таблицы видно, что порог ингибирования Pi практически для всех видов биологической активности незначителен, поэтому в дальнейшем сравнительный анализ фармакоактивности проводили по порогу активности Pa. Одновременно переводили значения Pa программы PASS в условные проценты относительно базовой структуры – дикаина, принимая его характеристики за 100%. Результаты представлены в таблице. Сравнивая характеристики фармакологических структур и их соотношение, по анестезирующему эффекту, исследуемые структуры можно представить на следующей диаграмме. Наибольший анестезирующий эффект проявляет структура 4, а наименьшей токсичностью обладает структура 3. Результаты машинного анализа новых лекарственных веществ на основе молекулы дикаина, с целью снижения токсичности и усиления местноанестезирующего эффекта позволяют исследуемые структуры расположить в следующий ряд. По результатам выполненной научно-исследовательской работы можно сделать выводы:

1. выполнен 1-ый этап создания новых лекарственных веществ для поверхностной анестезии. Использован интуитивный, умозрительный принцип химического модифицирования структуры молекулы дикаина и предложены 4 новых соединения;
2. освоены программы компьютерного модифицирования при создания новых лекарственных веществ;
3. выполнен машинный анализ новых веществ (с помощью программы HyperChem и PASS);
4. проведен сравнительный анализ потенциальной биологической активности новых соединений с базовым анестетиком;
5. ранжирован ряд исследуемых соединений по комплексной оценке фармакологических и токсических свойств;
6. показана возможность и перспективность использования методов компьютерного моделирования для создания новых лекарственных веществ.

**Заключение**

Исследование, проведенное корпорацией IBM, показывает, что использование новых технологий в фармацевтическом секторе позволит компаниям снизить затраты на разработку лекарств на 75%, сократить сроки разработки на 9 лет, а также значительно повысить вероятность успеха в поиске лекарства и доходы акционеров. «Информационные технологии – важнейший фактор трансформации фармацевтической отрасли, – говорит Стив Арлингтон (Steve Arlington), руководитель направления по мировой фармацевтической отрасли IBM BCS. – Сегодня для этой отрасли пришло время поставить на службу колоссальные научные достижения эры геномики. Для этого компаниям необходимо инвестировать средства в новые технологии, способные стать двигателем для беспрецедентного роста и средством выживания на конкурентном рынке. Технологии, освещаемые в отчете, позволяют принципиально изменить подходы к ведению бизнеса в фармацевтике. Компании, не сумевшие отреагировать на возникающие сегодня требования рынка, в ближайшем будущем столкнутся с дальнейшим снижением привлекательности своих акций». В отчете отмечается, что сегодня компании фармацевтической отрасли тратят на информационные технологии около $20 млрд. в год, однако редко получают от этих инвестиций полноценную отдачу. Большинство ИТ-ресурсов компаний направляется на технологии, предназначенные для сокращения затрат – управление цепочкой поставок, обработку транзакций, услуги поддержки, – и все больше таких технологий передается для поддержки внешним поставщикам. Таким образом перед отечественными производствами стоит нелегкая задача модернизации, реорганизации и рестуктуризации существующей на данный момент системы. В этом им должно помогать государство путем снижения пошлин, напротив введения пошлин для иностранных компаний и обширных инвестиций. Предприятия должны создавать свои собственные научные разработки и следовательно новые лекарственные средства.

**Список использованных источников**

1. Натрадзе, А.Г. Очерк развития химико-фармацевтической промышленности СССР. – М.: Медицина, 1977, 328 с.
2. Надрадзе, А.Г. Химико-фармацевтическая промышленность – медицине. – М.: Знание, 1985, 64 с.
3. Чупандина Е.Е, Сливкин А.И., Сафонова Состояние и перспективы развития фармацевтического менеджмента в России // Фармация. – 2006. – №5. – С. 16
4. Яворский Д.Я. Фармацевтическая торговая марка: проблема выбора // Фармация. – 2007. – №8. – С. 22.
5. Нилова Е.И. Саморегулирование на фармацевтическом рынке // Фармация. – 2007. – №7. – С. 3.
6. Государственная программа реформирования «Фарма 2020». М.: Октябрь, 2009, 70 с.
7. Национальный приоритетный проект «Здоровье». М.: Проф, 2008, 327 с.
8. А.В. Погребняк Молекулярное моделирование и дизайн биологически активных веществ. – Ростов-на-Дону: Издательство СКНЦ ВШ, 2003.
9. Х.-Д. Хельтье, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс, Молекулярное моделирование Теория и практика, 2010.
10. Тихонова И.Г., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефиров Н.С. Виртуальный скрининг баз данных органических соединений. Создание сфокусированных библиотек потенциальных лигандов NMDA- и AMPA-рецепторов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. – №6. – С. 1282–1291.
11. Шульгин С.В. Компьютерный поиск менее токсичных аналогов дикаина: Дипломный проект: 10.02.05. – Защищена 25.03.08; Утв. 22.06.08; 048005556. – М., 2008. – 145 с.