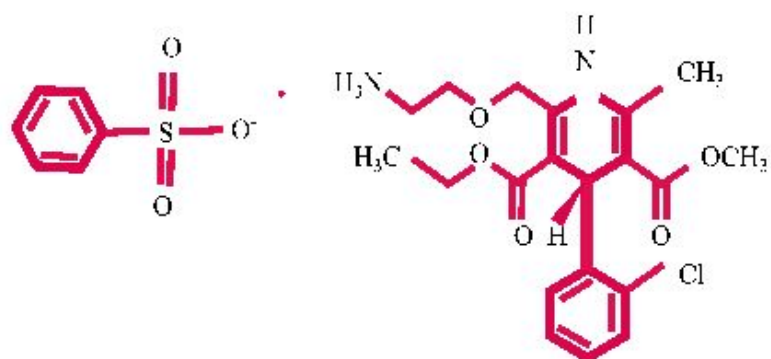


Заявка на конкурс №НТИ-49277,
конкурс Развитие-НТИ-2018, лот Хелснет
ООО "Экохим-Инновации"

**Разработка лекарственного средства
на основе активной фармацевтической субстанции
энантиомеров S(-)-амлодипина никотината
и S(-)-амлодипина оротата
для парентрального и перорального применения**

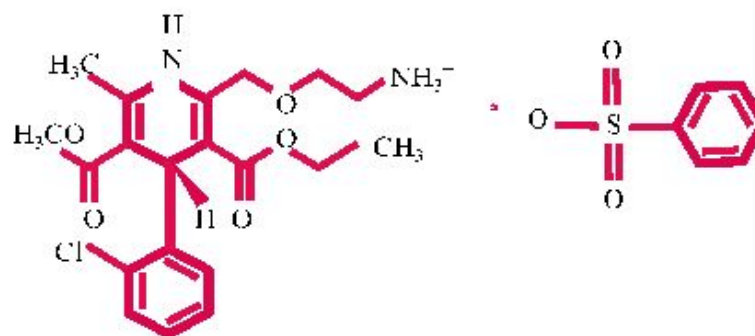


Основной представленный на фармацевтическом рынке продукт - рацематная смесь амлодипина бесилата



соль S(-)-амлодипина
50%

эффективная часть активной
фармацевтической субстанции



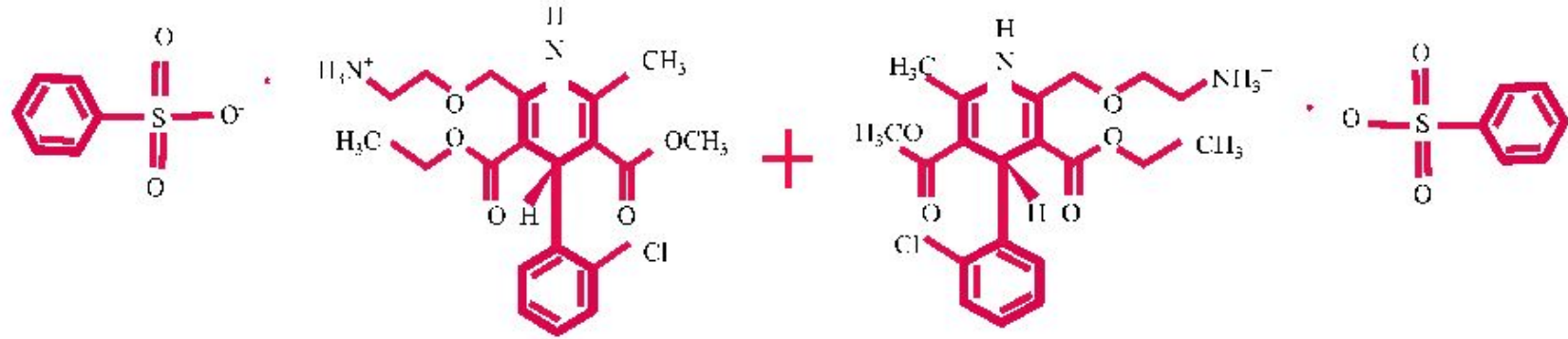
соль R(+)-амлодипина
50%

часть активной фармацевтической
субстанции, вызывающая осложнения

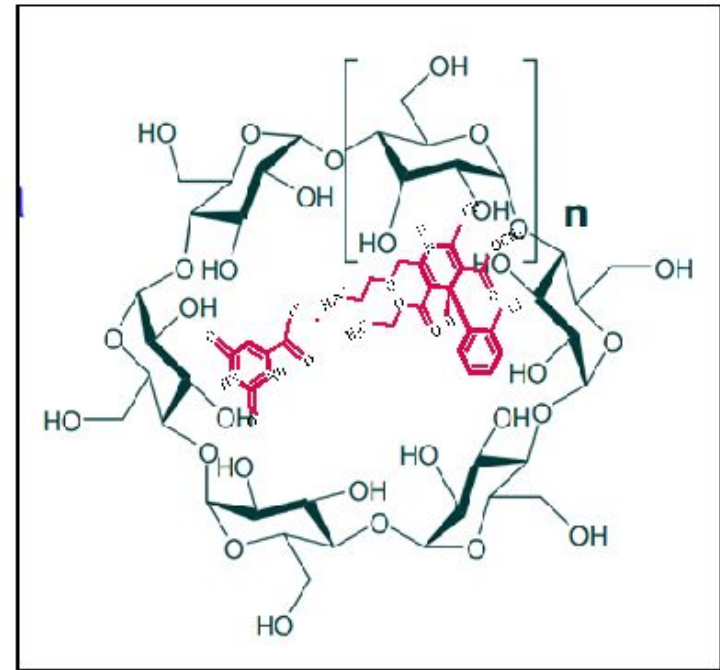
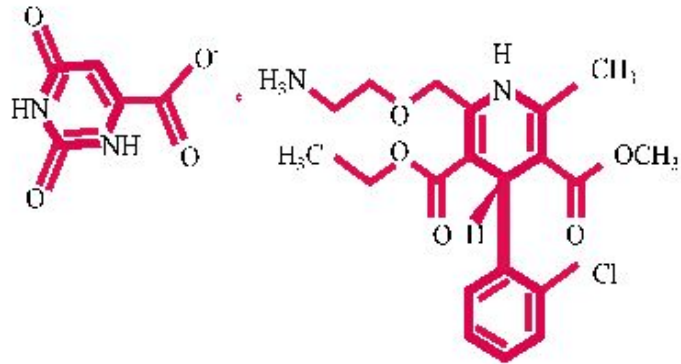
Для получения новой более эффективной лекарственной формы планируется:

1. Синтезировать энантиомерную S(-)-форму амлодипина с высокой оптической чистотой
2. Разработать технологию получения субстанций S(-)-амлодипина никотинат и S(-)-амлодипина оротат, которые, в отличие от бесилата, имеют дополнительный терапевтический эффект и лучшую растворимость
3. Создать фармацевтическую композицию, содержащую S(-)-амлодипина никотинат и S(-)-амлодипина оротат для увеличения биологической доступности препарата на 100% и уменьшения побочных эффектов
4. Разработать инъекционную форму S(-)-амлодипина никотината и S(-)-амлодипина оротата повышенной растворимости с привлечением молекулярного инкапсулирования

Представленная на фармацевтическом рынке форма амлодипина бесилат



Разрабатываемые формы



S(-)-амлодипина оротат

S(-)-амлодипина никотинат

инкапсулированная форма

S(-)-амлодипина никотината

1, 2. Синтез энантиомерной S(-)-формы амлодипина с высокой оптической чистотой

Выполненные стадии работы

- Разработана технология получения субстанции S(-)-амлодипина никотината, произведена опытная серия субстанции [1,2]
- Исследовано действие амлодипина бесилата и синтезированного S(-)-амлодипина никотината на мозговое кровообращение интактных и подвергнутых ишемии мозга крыс [3]

Предстоящие стадии работы

- Провести исследование стабильности полученной субстанции по параметрам содержания основного вещества и оптической чистоты
- Провести патентование технологии получения субстанции с высокой степенью оптической чистоты
- Разработать технологию получения S(-)-амлодипина оротата

3, 4. Синтез энантиомерной (S)-формы амлодипина никотината с высокой оптической чистотой

1. *Разработка технологии синтеза субстанции никотината S-амлодипина.*
Ким Г.А., Козлова Ж.М., Пчелинцев С.О., Савельянова Р.Т., Березина Н.М., Краснюк И.И., Всероссийский НЦ по безопасности биологически активных веществ, Перый МГМУ им. И. М. Сеченова, ООО «Экохим-Инновации». - Химико-фармацевтический, № 11, 2016, с. 43-46, Москва.

2. *Технологический регламент на получение фармацевтической субстанции S-амлодипина никотинат.*-
ПР123450091-37-2017. ООО «Экохим-Инновации».

3. *Особенности фармакологической коррекции нарушения мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях.*
Гапъшина Т.С., Ким Г.А., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Маслешников Д.В., Мирзоян Р.С., ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва; ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия -
"Анналы клинической и экспериментальной неврологии", т.12, №1, 2018, с. 32-36, Москва

Создание фармацевтической композиции, содержащей S(-)-амлодипина никотинат и S(-)-амлодипина оротат

Предстоящие стадии работы

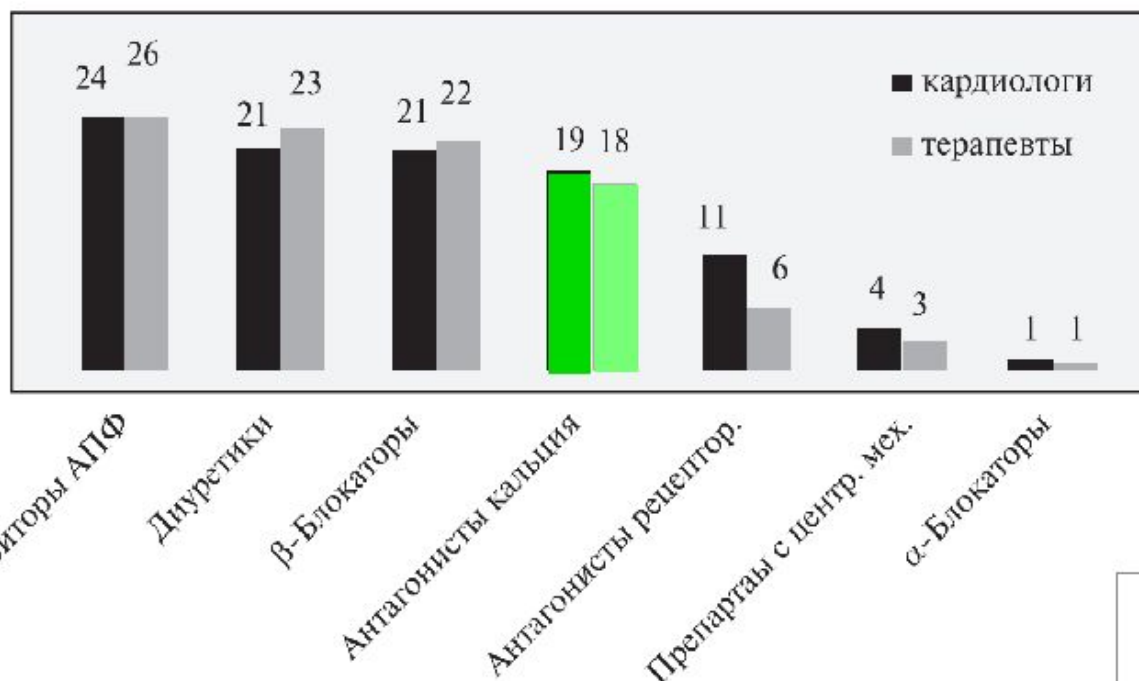
- Подбор вспомогательных веществ
- Токсикологические испытания
- Испытания фармакологической активности
- Патентование фармацевтической композиции

Разработка инъекционной формы S(-)-амлодипина повышенной растворимости с привлечением молекулярного инкапсулирования

Предстоящие стадии работы

- Подбор вспомогательных веществ для молекулярного инкапсулирования S(-)-амлодипина никотината и S(-)-амлодипина оротата (предположительно, модифицированной декстрозы) для увеличения растворимости активного вещества
- Токсикологические и фармакологические испытания полученного вещества
- Патентование инъекционной формы S(-)-амлодипина никотината повышенной растворимости

Место амлодипина в структуре фармацевтического рынка АГ препаратов



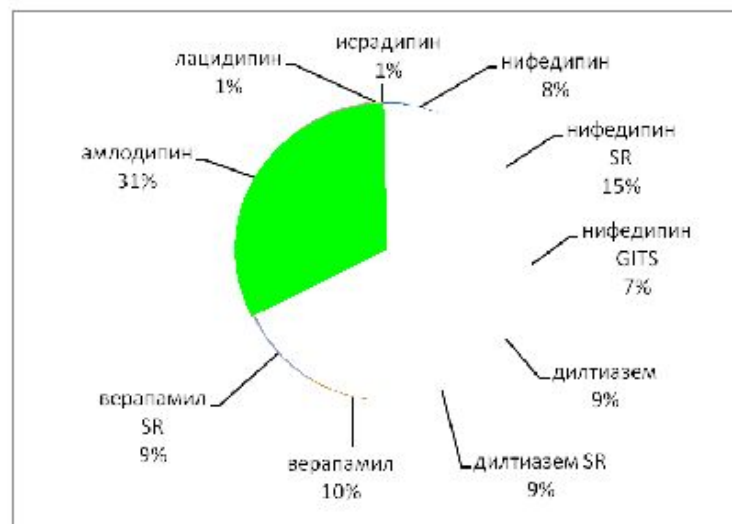
Сравнение структуры назначения различных классов АГП терапевтами и кардиологами (доли, %)

Леопольд М.В. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России.

Структура распределения препаратов класса ингибиторов АПФ (доли, %)

результаты фармакоэпидемиологического

исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР II



Объединенные данные о профиле эффективности и безопасности амлодипина у больных АГ

Фармакодинамический эффект	Клинические исследования
Кардиопротективный эффект и способность ремоделирования миокарда	Снижение массы миокарда ЛЖ – TOMHS (n=902)
Антиангинальный эффект обусловлен способностью препарата снижать кальциевую перегрузку кардиомиоцитов, являющуюся причиной миокардиального повреждения	CAFE (n=315). Снижение частоты эпизодов депрессии сегмента ST и потребности в нитроглицеринах по сравнению с плацебо на фоне традиционной терапии β-блокаторами и нитратами у больных со стабильной ИБС напряжения [24]
Снижение частоты ССО	PRAISE (n=1153). Сравнение амлодипина с плацебо у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью и снижением фракции выброса до уровня <30%; выявлено достоверное снижение частоты ССО на 9% и риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина (по сравнению с плацебо)
Более высокая безопасность комбинации амлодипин+ИАПФ в сравнении с тиазидным диуретиком+β-блокатор (Dahlof B. и соавт., 2005)	ASCOT-BPLA. Снижение частоты новых случаев СД и почечной недостаточности в группе амлодипина [23, 25]
Профилактика инсультов головного мозга. Улучшение церебрального кровотока	VALUE (n=15245). Амлодипин в сравнении с валсартаном улучшает церебральный кровоток, что продемонстрировано данными реоплетизмографии (Alizade I.G. et al.)
Ангиопротективное действие, антиатерогенный эффект	CAMELOT (n=1991). Сравнение амлодипина с эналаприлом и плацебо; достоверное отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина доказано с помощью внутрисосудистой эхокардиографии [31]. PREVENT (n=825) – снижение толщины интимомедиального слоя сонных артерий по сравнению с таковым при исследовании плацебо (p<0,001). CAPARES. Назначение амлодипина после ангиопластики коронарных артерий снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35%. ARIC, CLAS. Достоверно показано уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий после приема амлодипина
Контроль АД в течение суток (например, при пропуске приема препарата)	Hayduk K. и соавт.
Не вызывает рефлекторную тахикардию в отличие от других препаратов дигидроперидинового ряда	Susaguri и соавт. Проведен спектральный анализ крови пациентов, принимавших амлодипин, не обнаружено активации ренина плазмы и увеличения концентрации норадреналина
Комбинация амлодипин+ИАПФ значительно снижает риск ССО (смерть, инсульт, инфаркт, необходимость коронарной реваскуляризации) – на 20%; p=0,00002 (Jamerson K. et al., 2008)	ACCOMPLISH (средняя длительность наблюдения – 3 года). Сравнили комбинации амлодипин+ИАПФ и тиазидный диуретик+ИАПФ у 11500 пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском [30]
Хорошая переносимость у пожилых пациентов	Mion D., 2004

Спасибо за внимание!

