

АНКЕТА ЗАЯВКИ – ЗАЯВИТЕЛЯ

«Пятьдесят лучших инновационных идей для Республики Татарстан»

Номинация «**Старт инноваций**»

Дата регистрации: _____

Номер заявки: _____05-07-СИ_

(заполняется представительством ИВФ РТ)

(заполняется представительством)

1. Название заявки: Разработка антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта прутовидного

2. ФИО должность (с указанием наименования и адреса организации) заявителя: Макарова Алёна Сергеевна, соискатель кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники. Наименование организации: ГБОУ ВПО «Казанского государственного медицинского университета». Адрес организации: Бутлерова,49.

Контактная информация (телефон (ы), e-mail): 89178847998, anela_90@mail.ru; marke-2013@mail.ru

3. Другие физические лица, участники заявки:

1) Ф.И.О., Адрес, телефон (ы), e-mail: Хазиев Рамиль Шамильевич, 89196399812 xaziev@inbox.ru

2) Ф.И.О., Адрес, телефон (ы), e-mail: Мусина Линара Табрисовна, 89196249690, limusina@yandex.ru

4. Организация (ии) – партнеры заявки (организационно-правовая форма, название, адрес, ИНН):

1) ОАО «Татхимфармпрепараты»; Адрес: 420091, Казань, ул. Беломорская, д.260 «Татхимфармпрепараты»; ИНН 1658047200

5. Перечень документов, подтверждающих внедрение или намерения о внедрении разработки на предприятиях Республики Татарстан: намерение о внедрении разработки на предприятия РТ (ОАО «Татхимфармпрепараты»)

6. Отрасль применения заявки (отметить только одну отрасль):

Нефть и газ		Стройиндустрия	
Металлообработка, машиностроение, электроника и приборостроение		Транспортные, авиационные и космические системы	
Живые системы (понимаемые как биотехнологии, медицинские технологии и медицинское оборудование)		Рациональное природопользование, Энергетика и энергосбережение	
Сельское хозяйство, экология, природопользование, пищевая промышленность, биотехнологии, ветеринария		Информационно-телекоммуникационные системы (программное обеспечение)	
Безопасность и противодействие терроризму		Индустрия наносистем и материалов	
Химическая промышленность, новые материалы		Образование	
Другое: Медицинская химия, фармакология			

Краткая аннотация заявки (не более 10 строк)

В рамках данного проекта предполагаются исследования по разработке нового антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта прутовидного (*E. viminalis*), имеющих длительную практику применения в медицине и обладающих выраженной антибактериальной активностью. Подход к созданию препарата базируется на избирательном извлечении действующих веществ - терпеноидных фенолальдегидов – с применением щадящей для извлекаемых соединений и экологически безопасной технологии. Разработка оптимальных условий экстракции действующих веществ основана на предварительном теоретическом исследовании с последующей адаптацией к условиям реального технологического процесса. Все этапы производства, в том числе и определение качества исходного сырья, будут подлежать контролю разработанными нами методами.

Актуальность заявки

Последние десятилетия были ознаменованы глобальным ростом антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей инфекций во всех регионах мира, в том числе и в России. Это привело к снижению эффективности многих антибактериальных препаратов, традиционно назначаемых для лечения инфекционных заболеваний. Долгие годы проблема антибиотикорезистентности решалась двумя путями: с помощью поиска и открытия новых антимикробных препаратов, а также, прибегая к так называемому «рациональному применению».

Внедрение в клиническую практику новых поколений антибиотиков решает проблему лишь на короткое время, поскольку этот процесс каждый раз сопровождается селекцией резистентных штаммов и возникновением новых механизмов устойчивости у микроорганизмов. Еще одной серьезной проблемой применения синтетических антибактериальных препаратов является наличие у них токсического и побочного действия на жизненно важные органы, а также подавление нормальной микрофлоры человека, приводящее к развитию дисбактериоза.

В этой связи в современной мировой науке ведётся активное изыскание новых соединений, обладающих выраженной антибактериальной активностью. Особое внимание уделяется ингибиторам микроорганизмов, являющихся веществами растительного происхождения, для которых характерно отсутствие формирования к ним лекарственной резистентности у микроорганизмов. Эти препараты отличаются высокой эффективностью, хорошей переносимостью в терапевтических дозах, минимальным побочным действием, возможностью рационального сочетания с синтетическими средствами и, что немаловажно, ценовой доступностью.

К ингибиторам микроорганизмов растительного происхождения относятся открытые относительно недавно носители антибактериальной активности листьев эвкалипта – терпеноидные фенолальдегиды. Несмотря на значительные мировые исследования, направленные на изучение как структуры, так и механизмов антибактериальной активности, данной группы соединений, их результаты достаточно медленно находят отражение в практическом использовании. Об этом свидетельствует чрезвычайно скудный арсенал лекарственных средств с выраженной антибактериальной активностью из листьев эвкалипта прутовидного, представленный на фармацевтическом рынке.

Важным является и то, что до сих пор активным началом листьев эвкалипта прутовидного считается эфирное масло. В частности, Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia 8th Edition 2014) определяет качество листьев эвкалипта по содержанию эфирного масла, тогда как установлено, что за антибактериальную активность ответственны вещества иной природы - эуглобали и макрокарпали [Murata, 1990; Yamakoshi, 1992]. В этой связи направление исследования, ориентированное на разработку антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта прутовидного путём целевой экстракции терпеноидных фенолальдегидов, является значимым как с теоретической (стандартизация сырья и препарата по основным действующим веществам, отвечающим за фармакологический эффект), так и с практической (получение препарата с высоким уровнем антибактериальной активности, в том числе и в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов) точек зрения.

Описание заявки

В рамках проекта предполагается провести экспериментальные исследования с листьями эвкалипта прутовидного, обладающими выраженным антибактериальным эффектом, доказанным многолетней практикой как их использования, так и применения, производившихся на их основе заводских лекарственных препаратов (ЛП). Причины прекращения выпуска этих ЛП – несовершенство технологии производства (использование токсичных, взрыво- и пожароопасных экстрагентов, сложных многостадийных методов очистки от балластных веществ) и методов контроля качества (как готовой продукции, так полупродуктов на этапе производства). В значительной мере это было обусловлено тем, что действующие вещества (терпеноидные фенолальдегиды) были открыты и описаны значительно позднее, чем разработаны препараты.

Наши исследования, опираясь на структуру и свойства указанной группы соединений, предполагают создание антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта, технология получения которого основана на применении избирательного экстрагента для извлечения целевых действующих веществ.

Проект направлен на решение проблемы эффективной и рациональной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний, особенно заболеваний, индуцированных микрофлорой, резистентной к большинству часто применяемых антибактериальных ЛП.

Стартовой идеей для разработки препарата была наша работа по усовершенствованию метода количественного определения терпеноидных фенолальдегидов в сырье. Существенный задел в этой области позволил спланировать разработку оптимальной технологии получения препарата, которая включает в себя не только лабораторные исследования, но и регрессионный анализ, оценивающий влияние ряда факторов на оптимальный режим экстракции. Подобный подход позволяет в более короткие сроки и при меньшем числе опытов достичь желаемых результатов. В ходе исследований по разработке антибактериального препарата планируется решить задачи, связанные с контролем качества готового продукта, который должен включать в себя стандартизацию по действующим веществам с доказанной антибактериальной активностью - терпеноидным фенолальдегидам.

В рамках исследования планируется провести микробиологический контроль препарата с позиции его антибактериальной активности не только в отношении музейных штаммов грамположительных микроорганизмов (основные возбудители инфекций верхних дыхательных путей), в частности *Staphylococcus aureus*, но и в отношении клинических штаммов микробов, в том числе выделенных от больных метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка. Подобное исследование является значимым с точки зрения постоянного роста устойчивых микроорганизмов как нежелательного явления антибактериальной терапии.

Изначально планируется внедрение разработки антибактериального препарата в промышленное производство, проект носит прикладной характер. Суммарный экстракционный препарат из листьев эвкалипта прутовидного планируется позиционировать как дженерик существующего на рынке препарата - «Хлорофиллипта». Подобный подход позволит облегчить процедуру регистрации фитопрепарата в регуляторных органах здравоохранения и в наиболее приемлемые сроки запустить препарат в промышленное производство.

Инновационность заявки

Научная новизна нашего подхода к созданию антибактериального препарата из листьев эвкалипта заключается в избирательном извлечении действующих веществ с применением щадящей для выделяемых соединений и экологически безопасной технологии. В рамках разработки проведен поиск оптимальных условий экстракции и основных путей воздействия на сырье с целью увеличения темпов выработки целевых веществ.

В области изыскания новых растительных объектов, проявляющих антибактериальную активность, ведутся исследования значительным числом научных коллективов. Однако подобные исследования крайне редко используются в практических целях. Если говорить более узко о листьях эвкалипта прутовидного, то в изучении, например, терпеноидных фенолальдегидов наибольшее количество публикаций принадлежит японским химикам из различных японских университетов и австралийским биологам, и биохимикам. Несмотря на это направление по созданию антибактериальных препаратов из листьев эвкалипта прутовидного неразвито.

В РФ ранее был разработан и промышленно выпускался такой антимикробный препарат из листьев эвкалипта прутовидного как «Эвкалимин», который был снят с производства из-за несовершенной и сложной технологии получения. Также среди весомых разработок российских учёных следует отметить препараты - «Галенофиллипт» и «Хлорофиллипт». Основным недостатком препаратов является извлечение хлорофиллов как предполагаемых действующих веществ. Ввиду того, что в настоящее время среди вышеперечисленных препаратов из листьев эвкалипта прутовидного на рынке присутствует только «Хлорофиллипт» в приложении 1.1 показана его сравнительная характеристика с полученным нами опытным образцом антибактериального препарата.

Состояние работ на момент подачи заявки. Интеллектуальная собственность

На сегодняшний день нашей исследовательской группой разработана методика аналитического контроля терпеноидных фенолальдегидов в листьях эвкалипта прутовидного, применяемая для контроля качества исходного сырья, расходуемого в дальнейшем на получение антибактериального препарата. Результаты опубликованы в журнале «Химия растительного сырья» (ВАК) №3 за 2013. Разработанная методика легко адаптируется и к определению действующих веществ в готовом препарате.

Разработана технология получения нового антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного, подана заявка на изобретение.

Проведены микробиологические испытания антибактериального препарата, в том числе и на антибиотикоустойчивых штаммах золотистого стафилококка. Подготовлена статья в журнал «Антибиотики и химиотерапия» (Scopus), которая будет отправлена после получения приоритета на изобретение указанного препарата.

Что необходимо сделать в рамках заявки

В рамках заявки необходимо:

1. Разработать аналитические методы контроля действующих веществ в антибактериальном препарате на основе листьев эвкалипта прутовидного (готовом продукте)

2. Изучить антибактериальную активность препарата на клинических штаммах *St. aureus*, полученных от больных со слизистой дыхательных путей (нос, зев, мокрота), включая анализ антибиотикограммы каждого из штаммов
3. Изучить стабильность разработанного препарата по срокам хранения методами аналитического и микробиологического контроля (данные по срокам хранения разработанного препарата без снижения антибактериальной активности будут использованы в проектах фармакопейных статей (ФС) и в публикациях)
4. Подготовить нормативные документы (НД) – лабораторный регламент и проект фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на препарат на основе листьев эвкалипта

Потенциальные потребители:

Проект по разработке антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного получил поддержку у руководства ОАО «Татхимфармпрепараты». Планируемая поддержка проекта со стороны предприятия включает в себя: предоставление производственного и аналитического оборудования для экспериментальных работ, в перспективе разработку маркетинговой стратегии продвижения препарата.

Планируется, что препарат займёт весомую долю рынка в сегменте патологий, вызываемых в основном *St. aureus*. Направления применения препарата: стоматологическое (использование при стоматитах, гингивитах, пародонтозах, в том числе как средство, нивелирующее неприятный запах изо рта), оториноларингологии (при ангинах, хронических тонзиллитах). хирургическое направление (применение при обработке ожогов, ран, трофических язв), гастроэнтерология (главным образом в рамках терапии стафилококкового поражения кишечника).

Объем необходимых инвестиций

Затраты на перечисленный выше перечень работ оцениваются нами в размере 50 000 руб. План реализации проекта с указанием поэтапных финансовых затрат показан в приложении 1.2.

Срок окупаемости

Наиболее предпочтительным направлением в рамках коммерциализации проекта является позиционирование препарата из листьев эвкалипта прутовидного как дженерикового аналога «Хлорофиллипта». В условиях жёсткой конкуренции на фармацевтическом рынке данный вариант более предпочтителен, чем регистрация инновационного препарата с оригинальной технологией получения и более высокой антибактериальной активностью. Получения дженерика «Хлорофиллипта» легко достигается

разбавлением исходного концентрата в 2,5 раза (фактически вместо 10 уп «Хлорофиллипта» мы получаем 25 уп. нового препарата с такой же антибактериальной активностью). Принимая во внимание предполагаемую низкую себестоимость готового продукта равную 43 руб. планируется, что новый антибактериальный препарат сможет занять товарную нишу «Хлорофиллипта» за счёт своих конкурентных преимуществ. В этой связи планируемый срок окупаемости инвестируемых денежных средств составит 3 месяца с момента начала реализации ЛП.

С условиями проведения конкурса, изложенными в положении о конкурсе, согласен

ФИО

подпись

дата

Настоящую анкету принял

организация (Представительство ИВФ РТ)

ФИО

подпись

дата

Название заявки: Разработка антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта прутовидного

Заявитель Макарова Алёна Сергеевна

СОГЛАШЕНИЕ

между Заявителем, участниками заявки и правообладателем (правообладателями)
интеллектуальной собственности

Заявитель, Участник(и), соавтор (ы) заявки Макарова Алёна Сергеевна, Хазиев Рамиль Шамильевич, Мусина Линара Табрисовна и правообладатель(и) интеллектуальной собственности (Ф.И.О. или название организации) Хазиев Рамиль Шамильевич, Мусина Линара Табрисовна, Крашенинников Анатолий Евгеньевич

согласны с тем, что Заявитель (Ф.И.О.): Макарова Алёна Сергеевна принимает участие в конкурсе «Пятьдесят лучших инновационных идей для Республики Татарстан» с заявкой: Разработка антибактериального препарата на основе листьев эвкалипта прутовидного и, в случае победы заявки, согласны на распределение премии между заявителем и участниками проекта в следующем соотношении:

Макарова А.С. 20 000

Хазиев Р. Ш. 20 000

Мусина Л.Т. 10 000

Участник (и), соавтор (ы) заявки:

Хазиев Р.Ш.

Мусина Л.Т.

_____ подпись

_____ подпись

Правообладатель (и) интеллектуальной собственности *:

Хазиев Р.Ш.

_____ подпись

Мусина Л.Т.

_____ подпись

Крашенинников А.Е.

_____ подпись

Заявитель

Макарова А.С.

_____ подпись

Дата

«09» октября 2014 г.

Примечание:

** В случае, если правообладатель интеллектуальной собственности – юридическое лицо, указывается полное наименование организации, ИИН и лицо, выступающее от его имени с указанием должности и документа, на основании которого он имеет право подписи.*

**СОГЛАСИЕ НА ОБРАБОТКУ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ
(заполняется победителями для получения денежных премий)**

«09» октября 2014 г.

Я, Макарова Алёна Сергеевна, паспорт серия 92 10, номер 020018, выдан Отделом УФМС России по РТ в Приволжском районе г. Казани 24.11.2010 г., зарегистрирован по адресу: РТ, г. Казань, ул. Авангардная 167а кв., в рамках выполнения Федерального закона от 27 июля 2006 г. № ФЗ-152 «О защите персональных данных» в случаях предусмотренных законодательством Российской Федерации даю свое согласие на обработку своих персональных данных Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

персональные данные - любая информация, относящаяся к определенному или определяемому на основании такой информации физическому лицу (субъекту персональных данных), в том числе его фамилия, имя, отчество, год, месяц, дата и место рождения, адрес, семейное, социальное, имущественное положение, образование, профессия, доходы, другая информация.

обработка персональных данных - действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передачу), обезличивание, блокирование, уничтожение персональных данных

НКО «Инвестиционно-венчурный фонд Республики Татарстан, ни при каких условиях, кроме требований законодательства РФ, случае, указанных в настоящем соглашении, не передавать третьим лицам персональные данные, полученные от меня, без моего согласия. Персональные данные являются конфиденциальной информацией и не могут быть использованы Фондом или любым иным лицом в личных целях.

Фонд принимает все необходимые меры для защиты предоставляемых персональных данных от несанкционированного доступа.

В рамках настоящего Соглашения обработка персональных данных в форме их хранения, распространения, использования осуществляется с соблюдением законов и иных нормативно-правовых актов.

Данное Согласие действует в течение 3 (трех) лет года с момента вскрытия конвертов с заявкой или открытия доступа к электронным заявкам участника. По истечению указанного срока персональные данные подлежат уничтожению.

_____ / _____

Преимущества разработки (антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного) перед существующим аналогом. Техническая значимость проекта.

Параметр сравнения	Хлорофиллипт	Опытный образец антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного
Действующие вещества, отвечающие за фармакологический эффект препарата	извлечение суммы хлорофиллов как предполагаемых действующих веществ	избирательное извлечение основных носителей антибактериальной активности – терпеноидных фенолальдегидов
Экологичность технологии с точки зрения используемого экстрагента	в процессе производства используется бензол	бензол не используется – экологичная технология производства;
Трудоёмкость технологического процесса, сохранность действующих веществ на выходе	процесс производства многостадийный, длительные термические, химические и механические обработки, как следствие – сниженная сохранность действующих веществ	количество производственных стадий сокращено, большая эффективность и сохранность действующих веществ
Антибактериальный эффект препарата в отношении музейного штамма <i>St. aureus</i>	концентрация, инактивирующая размножение стафилококков – 1/512	концентрация, инактивирующая размножение стафилококков – 1/1280
Антибактериальный эффект препарата в отношении метициллин-резистентного штамма <i>St. aureus</i>	концентрация, инактивирующая размножение стафилококков – 1/64	концентрация, инактивирующая размножение стафилококков – 1/640
Устойчивость при хранении с точки зрения химического состава	содержит хлорофилл, разлагающийся под действием света, температуры	не содержит хлорофилл, как следствие более устойчив при хранении

План реализации проекта с детализацией расходов

Этап реализации	Финансовые затраты	Детализация использования инвестиций
Разработка аналитических методов контроля действующих веществ в антибактериальном препарате на основе листьев эвкалипта прутовидного	10 000	Химические реактивы (экстрагенты, титранты, красители); вспомогательные материалы, в т.ч. хроматографическая бумага марки «Сорбфил», бумага фильтровальная и т.д.
Изучение антибактериальной активности препарата на клинических штаммах <i>St. aureus</i> , полученных от больных, в т.ч. анализ антибиотикограмм каждого из штаммов	30000	Питательные среды (МПБ, МПА, среда Мюллер-Хинтона); оптические стандарты мутности; музейные штаммы микроорганизмов, диски с антибиотиками; лабораторная посуда, химические реактивы (красители, растворители) и т.д.
Изучение стабильности препарата по срокам хранения методами аналитического и микробиологического контролей	10000	Химические реактивы, лабораторная посуда, питательные среды и т.д.
Подготовка НД – лабораторный регламент и ФСП на препарат на основе листьев эвкалипта		
Итого	50000	