

# ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

“Журнал НАМН України”, 2018, т. 24, № 1-2. — С. 7-13.

УДК 615.1;661.1:615.4

Т. А. Бухтіарова

Державна установа “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, 03057 Київ

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ФАРМАКОЛОГІЇ

У статті охарактеризований стан фармацевтичних інновацій у світі та установах НАМН України. Окреслені сучасні напрями розвитку фармакологічних досліджень, висвітлені проблемні питання. Обґрунтована необхідність інтенсифікації взаємодії між академічною наукою, виробниками ліків та державними інституціями задля розвитку інноваційної складової фармацевтичної галузі та підвищення конкурентоспроможності вітчизняних ліків.

**Ключові слова:** фармакологічні дослідження, фармацевтичні інновації.

На сьогодні дослідження в галузі фармакології, як полідисциплінарної науки інноваційної спрямованості, бурхливо розвиваються у всьому світі. Саме фармакологічні дослідження є однією з важливих складових забезпечення інноваційного розвитку медицини у цілому і фармацевтичної галузі зокрема. Інновації не тільки забезпечують клінічну практику новими засобами та технологіями профілактики та лікування різноманітних захворювань, а й визначають дохідність однієї з базових галузей економіки — фармацевтичної галузі, підвищують конкурентоспроможність держави.

Важливо відзначити, що світовий фармацевтичний ринок є одним з найбільш прибуткових та таких, що швидко розвивається. За різними оцінками обсяг світового фармацевтичного ринку до 2020 р. складе близько 1,8 трлн. доларів [11]. При цьому, фармацевтична галузь займає 2 місце за обсягом інвестицій в дослідження та розробку (R&D) — понад 55 млрд доларів на рік [6], а усі розробки та дослідження у фармацевтичній промисловості оцінюються у 493 млрд доларів [12].

Серед основних стимулів для розробки нових лікарських засобів можна відзначити незадоволені запити клініки у високоефективних та безпечних у застосуванні лікарських засобах, наприклад для лікування пухлинної хвороби, низки так званих

“нових” захворювань та захворювань “сиріт” (хвороба Альцгеймера, ожиріння, СНІД, генетичні захворювання та ін.); притаманні лікарським засобам побічні ефекти, що обмежують їх використання; потреба у зниженні витрат на охорону здоров'я (на сьогодні різні моделі функціонування охорони здоров'я у багатьох країнах світу і в Україні, зокрема, вичерпали свої можливості в плані балансу між якістю надання медичних послуг та їх вартістю і потребують реформування); підтримка науки і пов'язаного з нею виробництва (в фармацевтичній промисловості працюють тисячі спеціалістів, які забезпечують її високу дохідність).

Необхідно наголосити, що розробка нового лікарського засобу (від відкриття до схвалення компетентними органами) — це тривалий (11-15+ років), високовартісний (1+ млрд. доларів) та високо ризикований процес [10, 21]. Він включає низку етапів: відкриття, якому передують пошукові дослідження; неклінічні дослідження; клінічні випробування; схвалення і випуск в обіг. При цьому, на будь-якому з цих етапів розробника може підстерігати невдача. Між відкриттям та його практичним застосуванням прірва — “долина смерті” (з 5 000-10 000 молекул-лідерів, означених на етапі відкриття, лише 250 молекул передаються на неклінічні дослідження, лише 5 з них отримують

Т. А. Бухтіарова — директор інституту, чл.-кор. НАМН України (bukhtiarova@yahoo.com)

© Т. А. Бухтіарова, 2018.

дозвіл на клінічні випробування та тільки 1 стає новим лікарським препаратом, що отримує дозвіл на застосування і виходить на ринок [8]). При цьому, з 10 лікарських засобів, що поступили в обіг, лише 1 займає чільне місце на ринку (з різних причин певна частка виведених у обіг лікарських засобів відкликається з ринку, зокрема 70 у 2016 р. та 79 — у 2017 [20]).

Відзив препаратів з ринку часто пов'язаний з серйозними непередбачуваними побічними реакціями, що у ряді випадків стає підґрунтям для підвищення вимог до досліджень з доведення безпеки. Класичним прикладом є відзив з ринку у 1965 р. талідоміду, застосування якого призвело до народження тисяч дітей з фокомелією у матерів, які під час вагітності застосовували цей препарат в якості снодійного засобу. Це призвело до підвищення вимог до досліджень безпеки ліків, зокрема, обов'язковості неклінічних досліджень впливу потенційних лікарських засобів на репродуктивну функцію, ембріон та плід [16]. Виявлені під час застосування рофекоксибу побічні реакції з боку серцево-судинної системи, які не прогнозувалися за результатами неклінічних та клінічних випробувань, стали підґрунтям для розвитку окремого напрямку неклінічних фармакологічних досліджень — досліджень фармакології безпеки [17-18]. Викладене вище підтверджує тезу про те, що вкладання коштів в розробку та просування лікарських препаратів продовжує бути однією з довготривалих, але ризикованих інвестицій у сфері високих технологій, довгочасний характер яких обумовлений їх природою і потрібні нові рішення, спрямовані на прискорення розробки інноваційних ліків та забезпечення раннього доступу до них хворих. При цьому слід враховувати, що суспільство не тільки має потребу у інноваціях, а й зможе платити за них.

У своєму бажаному кінцевому варіанті будь-який інноваційний процес, пов'язаний зі створенням нових лікарських засобів, має завершитися впровадженням принципово нового або суттєво покращеного продукту або методу доставки. За рівнем фармацевтичні інновації поділяють на: додаткові (incremental) інновації — новий продукт у терапевтичному класі (новий склад, нова сіль, новий ефір; нові показання для застосування); радикальні (radical) інновації — нова молекулярна структура, новий механізм дії або нова мішень і новий клас хімічних або біологічних продуктів; революційні (revolutionary) інновації — базуються на концептуальних досягненнях: нові наукові теорії та принципи, що обіцяють прорив в терапії невиліковних захворювань [19]. Необхідно відзначити, що діяльність установ НАМН України на

сьогодні охоплює усі категорії фармацевтичних інновацій.

На даний час існує близько 100 підходів до відкриття ліків, які протягом XX та XXI століть зазнали певної еволюції. Якщо препарати I покоління (1900-1960 рр.) являли собою природні продукти та похідні (пеніцилін, ацетилсаліцилова кислота, сульфонаміди) або були предметом випадкового відкриття (окремі психотропні засоби), то, з розвитком фундаментальних досліджень, відкриттям та ідентифікацією нових мішеней для дії ліків (рецептори, ферменти) одним з основних підходів (1960-2000+ рр.) стала орієнтація на створення так званих мішень-орієнтованих лікарських засобів (бета-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ та ін.). Поруч з цим, був ініційований новий напрямок — дослідження відомих лікарських засобів за новим призначенням, поштовхом для розвитку якого стали виявлені у ацетилсаліцилової кислоти побічні реакції щодо впливу на згортання крові (на сьогодні препарати ацетилсаліцилової кислоти практично не застосовуються в якості нестероїдних протизапальних засобів, але знаходять широке застосування за новим призначенням в якості антиагрегантів). Іншим прикладом може слугувати заборонений свого часу для застосування талідомід. Дослідженнями було доведено його ефективність при певних формах пухлинної хвороби. 26 травня 2006 р. Адміністрація США з контролю за продуктами та лікарськими препаратами (FDA) надала прискорене схвалення на застосування талідоміду (THALOMID<sup>®</sup>, корпорація Celgene) у сполученні з дексаметазоном в лікуванні окремих категорій пацієнтів з множинною мієломою. Враховуючи тератогенність талідоміду, FDA контролює його маркетинг у США через систему навчання застосуванню та контролю за безпекою (S.T.E.P.S.<sup>®</sup>) [13].

У 2010 р. було відмічене перше всеохоплююче падіння рівня витрат на R&D в фармацевтичній галузі, в основному пов'язане із закінченням дії патентів на блокбастери і, внаслідок цього агресивним зростанням генериків, підвищенням витрат на просування лікарських препаратів, збільшенням кількості ліків, показання для застосування яких подібні до таких блокбастерів та низкою інших чинників. В пошуку нових рішень ставка була зроблена на академічне співтовариство. Багато компаній укріпили свої зв'язки з академічними інститутами з надією підсилити передові фундаментальні дослідження. Наприклад, компанія GlaxoSmithKline витрачає майже половину своїх бюджетів на R&D, які проводяться партнерами з наукових кіл [24]. У цьому контексті компанія започаткувала, зокрема, проект Discovery

with Academia (DPAC), який відкрив для компанії доступ до ресурсів академічних партнерів не тільки в області медичної хімії, досліджень з доклінічної безпеки, фармакодинаміки та фармакокінетики, а й до ідей академічного середовища для підвищення власного інноваційного потенціалу. Розпочалася нова ера в розробці сучасних інноваційних препаратів з використанням нових підходів до створення та застосування ліків, запровадження нових регуляторних рішень та алгоритмів схвалення [20]. Подальшої інтенсифікації зазнали фундаментальні дослідження щодо розкриття патогенезу захворювань, ідентифікації нових мішеней/шляхів метаболізму (загальна кількість запропонованих мішеней для потенційних лікарських засобів на сьогодні перевищує 2770, з яких тільки протягом 2016 р. ідентифіковано 116) [20], розробки в галузі тисяч менш поширених захворювань, для яких практично не існує засобів специфічної фармакотерапії. Набули розвитку дослідження в галузі нанофармакології, соматоклітинної, генної та тканинно-інженерної терапії. Поруч з цим, все більше уваги стало приділятися удосконаленню експериментальних моделей *in vivo* та *in vitro* та алгоритмів тестування потенційних лікарських засобів, розвитку альтернативних методів у сфері R&D, створенню нових інструментів для прогнозування та оцінки впливів лікарських засобів на людину (нові біомаркери, нові підходи до статистичного аналізу, прискорений дизайн випробувань), створенню умов для раннього доступу до досліджень у людини (доведення концепції дослідження, нові фармакодинамічні оціночні інструменти) та ін.

Серед багатьох нових інструментів та алгоритмів тестування можна відзначити, зокрема, технології на основі малих інтерферуючих РНК (RNAi-технології), які є високопотужним інструментом, здатним привести до революції у всьому, що стосується відкриття та розробки лікарських засобів (нові мішені, нові методи терапевтичного впливу, включно захворювань, які раніше не піддавалися лікуванню [25, 7, 14, 23]); широке впровадження комп'ютерних технологій (передбачення зв'язку "структура-властивості" за допомогою комплексу комп'ютерних програм), масовий синтез біологічно активних речовин з різними замісниками і роботизований скринінг отриманих сполук [1, 28]. При цьому, у ряді випадків, вже на сьогодні хімічний синтез може бути замінений комп'ютерною симуляцією за допомогою програмних та апаратних засобів, що створюють частину явищ і властивостей у реальному середовищі. Активно впроваджуються докінг-аналіз [9] — передбачення зв'язування хімічних речовин з рецепторами на

основі лише віртуального експерименту шляхом знаходження глобального мінімуму енергії взаємодії між лігандом та білком за допомогою дослідження усього доступного для ліганду простору системи; фармако- та токсикокінетичні дослідження *in silico* [26] та ін. Ці та інші сучасні інструменти, їх комплекси широко використовуються у світі і в Україні, зокрема в установах НАМН (Інститут фармакології та токсикології, Інститут проблем ендокринної патології та фармакотерапії ім. В. Я. Данилевського та ін.) і дозволяють скоротити терміни та вартість базових неклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень, зменшити використання лабораторних тварин.

З метою економії усіх видів ресурсів запроваджується нова парадигма розробки лікарських препаратів: фокус на захворювання, критична важливість розробки біомаркерів безпеки та ефективності, зменшення кількості молекул на вартісних пізніх етапах (фази II та III клінічних випробувань) шляхом доведення правильності концепції досліджень, зосередження уваги на нових молекулярних структурах, для яких успіх є більш вірогідним; вирішення питання "йти/не йти" на ранніх етапах (відмова — норма). Одержана від впровадження цієї парадигми економія реінвестується у нові дослідження та розробки з метою збільшення їх продуктивності.

Одним із нових регуляторних інструментів, прискорення доступу хворих до нового лікування стало Керівництво ICH M3 (R2) [15], імплементоване в Європейському Союзі, Японії, США та в Україні [3]. Все більшого розвитку набуває трансляційна медицина (Translational Medicine) — алгоритм удосконалення передачі наукових знань від "лабораторії до клініки", який спирається на найновіші наукові досягнення і використовує їх для розробки нових лікарських засобів та нових медичних технологій [24, 22, 27]. Важливо відзначити, що трансляційна медицина потребує командного наукового підходу та багатопрофільного співробітництва (науковці, лікарі, фармвиробники та ін.) і саме багатопрофільність наукових установ НАМН України створює унікальні умови для швидкого впровадження принципів трансляційної медицини у практику.

У 2017 р. у світі на різних етапах розробки та досліджень (R&D) знаходилося понад 14 870 [20] потенційних лікарських засобів. Близько 33 % — це нові біологічні/біотехнологічні продукти, 70 % з яких означені як перші в класі (віднесення лікарського засобу до категорії "Перший в класі" (First in class) є важливим показником його інноваційної природи, зокрема в зв'язку з тим, що його дія може базуватися на нових або унікальних механіз-

мах дії порівняно з існуючими) [5]. Найбільша кількість інноваційних розробок припадає на протипухлинні препарати (32,8 %), лікарські засоби для неврології (17,2 %) та для лікування інфекційних захворювань (16,7 %), лікарські засоби, що впливають на травний тракт та метаболізм (14,6 %). Поряд з цим, активно розробляються препарати з новим складом активних фармацевтичних інгредієнтів (14,5 %) — фіксовані комбінації [20]. Вживаються заходи для забезпечення швидкого переходу від створення супергенериків та комбінацій генериків (у т.ч. з новими молекулярними утвореннями), до вивчення нових показань щодо існуючих препаратів та повністю інноваційних продуктів спочатку на своєму національному, а потім — регіональному рівні. В цьому аспекті, цікавими є започаткована Національним інститутом здоров'я США "Ініціатива з розробки нового терапевтичного застосування існуючих молекул" (NCATS' NIH-Industry Partnerships initiative); ініціатива семи провідних європейських фармкомпаній (Bayer, Astra Zeneca, Sanofi, Lundbeck, Merck, USB, Janssen) про запуск під егідою Innovative Medicines Initiative (IMI) спільного глобального проекту з розробки лікарських засобів нового покоління для прориву в терапії на сьогодні невиліковних захворювань (у проекті передбачена участь 30 партнерів, у тому числі 23 провідних європейських університетів та дослідницьких компаній) [10] та ін.

Загальновідомо, що виведення на ринок інноваційних лікарських засобів є одним з драйверів розвитку науки і фармацевтичного виробництва, важливим показником фінансового здоров'я фармацевтичної промисловості та окремих компаній. Фармацевтичні компанії щороку вкладають значні кошти в дослідження та розробку нових ліків та технологій (R&D). Тільки у 2013 р. витрати на R&D ТОП-30 великих фармацевтичних компаній перевищили показники 2012 р. на 723 млн. дол. США на фоні виведення на ринок нових лікарських засобів і результатів завершальних фаз клінічних випробувань. Істотну підтримку інноваційній складовій фармацевтичного сектора у світі надають державні інституції. Наприклад, у США функціонує модель з чітким визначенням внеску уряду (законодавство, умови ведення бізнесу, інвестиції в науку), фармацевтичних компаній (переважно пізні етапи R&D, випуск в обіг, інвестиції в науку і виробництво) та академічної науки в інноваційний процес. При цьому, внесок держави (національні інститути), переважно у фундаментальні, базові медико-біологічні дослідження та ранні етапи R&D, становить близько 30,9 млрд доларів на рік, внесок фармацевтичних компаній — членів PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of

America) — 49,6 млрд. доларів. Державна підтримка фундаментальних та базових медико-біологічних досліджень та ранніх етапів R&D забезпечує доступність їх результатів для спільноти, державних та приватних компаній, розширює можливості в R&D сфері, а також є опосередкованим стимулом підтримки аспірантів та докторантів в наукових лабораторіях, де проводяться фундаментальні дослідження, підготовки фахівців, які можуть стати найманими працівниками фармацевтичних компаній. Зазначене підвищує продуктивність і рентабельність інвестицій в R&D, а також дозволяє дослідникам команди отримувати більш високу заробітну плату.

Не викликає сумнівів, що за сучасних умов академічна наука відіграє і надалі відіграватиме все більш вагому роль відносно багатьох аспектів відкриття та розробки принципово нових лікарських препаратів [27]. За прогнозами, до 2030 р. медичні та біологічні науки встановлять та будуть продовжувати виявляти нові методи лікування багатьох хронічних захворювань. Багато з них стануть можливими завдяки впровадженню персоналізованої медицини і методів лікування, що нададуть лікарю і хворому більш широкий вибір лікарських засобів і медичних втручань. Однією з важливих переваг медичних технологій майбутнього стане їх висока ефективність та безпечність. Набуде подальшого розвитку й профілактична медицина. До речі, пошук шляхів попередження захворювань, питання пропаганди здорового способу життя, оцінки впливу на здоров'я навколишнього середовища, режиму праці та відпочинку, питання реабілітації та санаторно-курортного лікування, як важливі складові державної політики в сфері охорони здоров'я, також знаходяться в полі зору установ НАМН України (Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва, Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва, Національний центр радіаційної медицини та ін.).

Необхідно відзначити, що зусилля в галузі фармацевтичних інновацій установ НАМН України відповідають світовим тенденціям і вже на сьогодні дали і продовжують давати практичний результат. Флагманом серед установ НАМН у цьому аспекті є Інститут фармакології та токсикології, яким, у співдружності з багатьма іншими установами НАМН України (Інститут нейрохіргії ім. А. П. Ромоданова, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка, Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова, Національний науковий центр Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска, Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Громашевського та ін.), розроблено 12 лікарських засобів на основі

принципово нових субстанцій та інноваційних технологій, 10 з яких на сьогодні випускаються та широко застосовуються у медичній практиці. Це розроблені під керівництвом академіка НАМН України О. В. Стефанова перші промислово освоєні у світі препарати на основі ліпосом — Ліпін та Ліпофлавіон, протипухлинний препарат Мебіфон, вітамінні композиції широкого спектру дії Есмін та Вітам, гепатопротектори Антраль та Ліолів, нестероїдний протизапальний засіб з протівірусною активністю Амізон та інші. Серед впроваджених у виробництво розробок установ НАМН України не можна не відзначити препарат Ніфтолід для діагностики гіпогонадізму, лікування раку передміхурової залози та гірсутизму, засіб для попередження та лікування ускладнень цукрового діабету Ізодибут, лікувальні засоби на основі L-трийодтироніну, L-тироксину, а також їх комбінацій з йодистим калієм для лікування захворювань щитоподібної залози (Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка), 12 видів лікувальних сироваток і 10 видів вакцин (Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова), які зараз, на жаль, не випускаються в Україні.

Не послаблюється увага установ НАМН України до досліджень з пошуку нових потенційних мішень-орієнтованих лікарських засобів серед різноманітних класів хімічних сполук, до яких все ширше залучаються сучасні алгоритми та методи тестування *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. За роки незалежності в установах НАМН України синтезовано та пройшли етапи відбору з виділенням сполук-лідерів сотні оригінальних хімічних сполук з протипухлинною, протимікробною, антиангіальною та іншими видами дії, новизна яких підтверджена патентами. Серед перспективних інноваційних розробок, які знаходяться на різних етапах R&D, слід зазначити, зокрема, протидіабетичний препарат Фенсукцинал (Інститут проблем ендокринної патології та фармакотерапії ім. В. Я. Данилевського), протимікробні засоби широкого спектру дії Адамікрин, Адаसेпт, протипухлинний засіб Флудинат, потенційний інгібітор тирозинкінази пухлин з групи хіназолінів, неопіоїдний анальгетик Піродазол, блокатор кальцієвих каналів нового покоління Димедипін (Інститут фармакології та токсикології) та ін. Важливо, що у сфері R&D працюють не тільки установи теоретичного профілю, а й експериментальні та клінічні підрозділи наукових установ НАМН, які проводять неклінічні дослідження та клінічні випробування ефективності і безпеки як вітчизняних, так і зарубіжних лікарських засобів. Слід наголосити, що фундаментальні та прикладні дослідження в

галузі фармакології, що проводяться установами НАМН України, не вичерпуються створенням нових лікарських засобів. Серед актуальних напрямків досліджень — розробка нових схем та методів медикаментозного лікування поширених захворювань, дослідження вікових, генетичних особливостей дії ліків, у т.ч. за коморбідної патології та ін. Не можна обійти увагою й розробки установ НАМН України в галузі так званої прогресивної терапії (соматоклітинна, генна та тканинно-інженерна терапія). У цьому напрямку плідно працюють науковці Інституту генетичної та регенеративної медицини, Інституту травматології та ортопедії, Національного інституту хірургії та трансплантології ім. А. А. Шалімова та ін.).

Як раніше підкреслювалося, впровадження інновацій у виробництво — високоартсний та ризикований процес. Тому, за відсутності державної підтримки виробництв, які готові до фінансування і просування інновацій, українські виробники лікарських засобів неохоче включаються до нього. Витрати на НДКР, присвячені проведенню фундаментальних та базових медико-біологічних досліджень зі створення інноваційних ліків в Україні вкрай обмежене і з кожним роком знижуються. Частка витрат на НДКР в Україні у цілому не досягає 1 % ВВП, а на розробки в галузі фармації — не перевищує 0,1 % [2], що набагато нижче за такі у розвинутих країнах і навіть в Білорусі, Вірменії та інших країнах колишнього СРСР [4]. Співробітництво між академічною наукою та виробництвом в Україні вкрай недостатнє і потребує інтенсифікації вже з ранніх етапів інноваційних циклів. Крім того, розвиток інноваційної складової фармацевтичної галузі в Україні гальмується й низкою не вирішених організаційних питань, серед яких, зокрема, відсутність органу з атестації установ-розробників ліків на відповідність міжнародним стандартам GLP (належна лабораторна практика) та GCP (належна клінічна практика), труднощі із забезпеченням доклінічних досліджень сертифікованими тваринами та засобами догляду за тваринами (відсутність в Україні централізованого розплідника та органів сертифікації лабораторних тварин та кормів тощо) тощо. Зазначене потребує імплементації у законодавство України нових регуляторних вимог. Поруч з цим, однією з серйозних проблем стає “кадровий голод”. Молодь неохоче зв’язує своє життя з наукою, у т.ч. через падіння престижності наукової праці, недостатність сучасної наукової бази для реалізації інтелектуального потенціалу молоді (цікаві ідеї дуже повільно реалізуються за браком необхідного сучасного устаткування, реактивів тощо). Наслідком

цього стає відтік талановитої молоді з наукових установ у інші галузі економіки та за кордон.

Таким чином, на сьогодні у світі існують проблеми з парадигмою розробки лікарських засобів. У той же час, нові наукові знання дають надзвичайно великі можливості для удосконалення. За цих умов біомедичне співтовариство має відігравати більш активну роль щодо багатьох аспектів відкриття та

розробки лікарських засобів, а майбутнє таких досліджень вимагатиме нових партнерських взаємовідносин між наукою, державними інституціями та фармацевтичним виробництвом. Зазначене дозволить досягти успіху в розробці і впровадженні у практику фармацевтичних інновацій, сприятиме закріпленню позицій України у світовому науковому та фармацевтичному просторі.

### Список використаної літератури

1. Головка Ю. С., Ивашкевич О. А., Головка А. С. Современные методы поиска новых лекарственных средств // Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География. — 2012. — № 1. — С. 7-15.
2. Доровский А. В. Состояние и перспективы развития фармацевтического рынка Украины // Проблемы экономики. — 2014. — № 3. — С. 71-80.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/nastanovi>.
4. Рейтинг стран мира по уровню расходов на НИОКР [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://gtmarket.ru/ratings/research-and-development-expenditure/info>.
5. 2016 Profile Biopharmaceutical Research Industry. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf>.
6. Citeline Pharma RD Annual Review 2011 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://vdocuments.net/citeline-pharma-rd-annual-review-2011.html>.
7. Cejka D, Losert D., Wacheck V. // Clinical Science Dec 12, 2005, 110 (1) 47-58; DOI: 10.1042/CS20050162/
8. DiMasi J. A. et al. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs // Clinical Pharmacology & Therapeutics. — 2010. — V. 87 (3). — P. 272-277.
9. Eckert H., Bajorath J. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches // Drug Discov. Today. — 2007. — V. 12 (5-6). — P. 225-233. DOI:10.1016/j.drudis.2007.01.011. PMID 17331887
10. European Lead Factory (Press Release). [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/Press%20Releases/PressRelease\\_EuropeanLeadFactory\\_Final\\_7feb13.pdf](http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/Press%20Releases/PressRelease_EuropeanLeadFactory_Final_7feb13.pdf)
11. Evaluate Pharma, 2016, World Preview 2016 outlook to 2022 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf>
12. Evaluate Pharma. World Preview 2015 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>
13. FDA Approval for Thalidomide [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-thalidomide>.
14. Gomase V. S., Tagore S. RNAi-A tool for target finding in new drug development // Current Drug Metabolism. — 2008. — 9, № 3. — P. 241-244.
15. Guidance for Industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073246.pdf>
16. ICH Harmonised Tripartite Guideline Detection of Toxicity to Reproduction for Medical Products&Toxicity to Male Fertility S5(R2) — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf)
17. ICH Harmonised Tripartite Guideline Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf).
18. ICH Harmonised Tripartite Guideline The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf).
19. Morgan S., Lopert R., Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation — Open Med. 2008; 2(1): e4-e7. [Електронний ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3091590/>
20. Pharma R&D Annual Review 2017 — Pharma Intelligence — Informa [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://pharmaintelligence.informa.com/.../Pharma/.../RD-Re...>
21. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Drug Discovery and Development: Understanding the R&D Process [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.phap.org.ph/index.php?cid=3>.
22. Randall J., Cohrs R. J. et al. Translational medicine definition by the European Society for translational medicine // New Horizons in Translational Medicine. — 2015. — 2, № 3. — P. 86-88.
23. Sahin U., Karikó K., Türeci Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. Nature Reviews Drug Discovery volume 13, pages 759-780 (2014). doi:10.1038/nrd4278 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/nrd4278>

24. *Schuhmacher A., Gassmann O., Hinder M.* Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies // *J. Transl Med.* 2016; 14: 105. Published online 2016 Apr 27. doi: 10.1186/s12967-016-0838-4 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847363/#CR1>.
25. *Seyhan A. A.* RNAi: a potential new class of therapeutic for human genetic disease // *Human Genetics.* — 2011. — 130, № 5. — P. 583–605.
26. *Wang Y. et al.* In silico ADME/T modelling for rational drug design // *Quarterly Reviews of Biophysics.* — 2015. — 48, Iss. 4. — P. 488-515.
27. *Wehling M.* Translational medicine: science or wishful thinking? [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.translational-medicine.com/content/6/1/31>.
28. *Yang S. Y.* Pharmacophore modeling and application in drug discovery: challenges and recent advances // *Drug Discov. Today.* — 2010. — 15 (11-12). — P. 444-450.

Одержано 14.03.2018

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИННОВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ

Т. А. Бухтиарова

Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, 03057 Киев

В статье охарактеризовано состояние фармацевтических инноваций в мире и учреждениях НАМН Украины. Обозначены современные направления развития фармакологических исследований, освещены проблемные вопросы. Обоснована необходимость интенсификации взаимодействия между академической наукой, производителями лекарств и государственными институтами для развития инновационной составляющей фармацевтической отрасли и повышения конкурентоспособности отечественных лекарственных средств.

## ACTUAL QUESTIONS OF INNOVATIVE RESEARCH IN PHARMACOLOGY

T. A. Bukhtiarova

State institution “Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine”, 03057 Kyiv

The article describes the state of pharmaceutical innovations in the world and institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The modern directions of the development of pharmacological research are outlined, problematic issues are highlighted. The necessity of intensification of interaction between academic science, manufacturers of medicines and state institutions for the development of the innovation component of the pharmaceutical industry and increase of the competitiveness of domestic medicines is substantiated.