


ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтичної хімії
(назва кафедри)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ)

ПІБ


“ 27 “ серпня 2021 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Курс II рік підготовки докторів філософії Факультет фармацевтични
Навчальна дисципліна Спеціальність (Блок 1 Фармацевтична хімія)
(назва навчальної дисципліни)

Лекція № 2 Тема: Основи пошуку та створення нових лікарських засобів.
Загальні принципи моделювання структури нових біологічно активних сполук.
Етапи розробки нових лікарських засобів.
(назва теми)

Лекцію розробив:
завідувач кафедри

 (Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ)
підпис ПІБ

Лекцію обговорено на
методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Лекція № 2

Тема: Основи пошуку та створення нових лікарських засобів. Загальні принципи моделювання структури нових біологічно активних сполук. Етапи розробки нових лікарських засобів. – 2 год.

Мета: Розглянути основи створення нових лікарських засобів; розглянути загальні принципи моделювання нових біологічно активних сполук та етапи розробки нових лікарських засобів.

Основні поняття:

План

1. Шляхи пошуку нових лікарських засобів.
2. Способи прогнозування дії ліків в залежності від хімічної будови. PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training).
3. Дослідження in vitro, in vivo та in silico.

1. Шляхи пошуку нових лікарських засобів

Шлях від моменту відкриття до готового товару медичного призначення є тривалим і складним. Він займає близько 12-15 років з моменту виявлення до моменту затверджених ліків і вимагає інвестицій у розмірі близько 1 млрд доларів США. В середньому, з більш ніж мільйона вивчених речовин тільки одна буде передана в дослідження на пізній стадії клінічних випробувань і, нарешті, стане доступною для пацієнтів.

Процес розвитку фармакології характеризується постійним пошуком і створенням нових, більш активних і безпечних препаратів. Останнім часом все більшого значення набувають фундаментальні дослідження, що спрямовані на вирішення не тільки хімічних, а й біологічних проблем. Успіхи молекулярної біології, молекулярної генетики, молекулярної фармакології сприяють створенню нових препаратів. Відкриття ендогенних лігандів, пресинаптичних рецепторів, нейромодуляторів, виділення окремих рецепторів, розробка методів досліджень функцій йонів каналів і зв'язування речовин з рецепторами, успіхи генної інженерії та інше — все це відіграє значну роль у перспективних напрямках створення нових лікарських засобів.

Пошук нових лікарських засобів розвивається за такими напрямками:

- I. Хімічний синтез препаратів.
- II. Одержання препаратів з лікарської сировини й виділення окремих речовин.
- III. Виділення лікарських речовин, що є продуктами життєдіяльності грибів і мікроорганізмів.
- IV. Біотехнологія (клітинна і генна інженерія).

При фармакологічному дослідженні потенціальних препаратів вивчається фармакодинаміка речовин: їхня специфічна активність, тривалість ефекту, механізм і локалізація дії. Важливою є фармакокінетика: всмоктування,

розподіл, метаболізм, а також шляхи виведення лікарських засобів. Особлива увага приділяється побічним ефектам, токсичності при одноразовому і тривалому застосуванні, тератогенності, канцерогенності, мутагенності. Остаточне рішення при оцінюванні нових лікарських речовин приймається після їх клінічного випробування.

Огляд етапів процесу

Дослідження

- Цільова ідентифікація та легалізація
- Розробка аналізу
- Позначення висновків
- Оптимізація
- Попередня розробка

Розвиток

- Доклінічні дослідження
- Клінічні дослідження фази I до фази III

Реєстрація

- Схвалення регуляторними органами
- Фаза IV (Управління життєвим циклом).

2. Способи прогнозування дії ліків в залежності від хімічної будови. PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training).

Щорічно хіміки синтезують, виділяють і характеризують більше 500 тисяч нових речовин. На початку 2013 р. кількість органічних сполук складала понад 27 млн. І більшість з них проходять первинні випробування на виявлення спектру біологічної активності. Проте цей підхід не гарантує виявлення всіх видів біологічної активності, які характерні для кожної конкретної речовини. Деякі з них виявляються пізніше як побічні токсичні ефекти. Реальну можливість комплексного дослідження біологічної активності речовин може забезпечити розвиток нових технологій комп'ютерного прогнозування. Цей напрямок виник на перетині органічної хімії, математичного моделювання та комп'ютерної хімії.

Матеріали та методи. Для виявлення можливої біологічної активності досліджуваних сполук застосовували комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances - прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук). Теоретичні основи прогнозування біологічної активності Спектром біологічної активності вважається сукупність фармакологічних властивостей, біохімічних механізмів дії та видів специфічної токсичності, які речовина може виявляти при взаємодії з біологічними об'єктами. Прогнозування біологічної активності структур здійснюється переважно на основі аналізу зв'язку «структура-активність» або на основі моделювання зв'язування структур з відомою чи уявною мішенню. Основна мета

комп'ютерного прогнозування – вибрати з великої кількості запропонованих структур декілька найбільш підходящих сполук (лідерів, lead) для подальшої експериментальної перевірки.

Методи комп'ютерного прогнозування дозволяють швидко провести оцінку великої кількості структур на різні види біологічної активності. При цьому зазвичай не враховуються кількісні фактори, такі як об'єкт, доза, шлях введення та ін., а біологічна активність розглядається як внутрішня властивість речовини. Таким чином, здійснюється лише прогнозування наявності або відсутності певного виду активності. Звичайно, всі дані, отримані в результаті комп'ютерного моделювання, носять наближений, оціночний характер. Однією з основних проблем при комп'ютерному прогнозуванні є стратегія конструювання вихідних структур для оцінки біологічної активності. Один з найбільш поширених способів пошуку нових біологічно-активних речовин полягає в тому, що за основу приймають певну структуру і модифікують її. Цей підхід при реальному синтезі традиційно використовує хімія напівсинтетичних біологічно-активних речовин, яка, власне, на ньому і заснована, комп'ютерний прогноз використовує його на віртуальному рівні. Тому цей підхід можна назвати напівсинтетичним.

Для вирішення поставленого завдання конструювання вихідних структур і оцінки їх біологічної активності в рамках скаффолд-підходу пропонується:

1. Складання бази даних відомих скаффолдів і їх класифікація, а також виявлення нових скаффолдів.
2. Складання підбази даних відомих привілейованих скаффолдів, а також виявлення нових привілейованих скаффолдів на основі аналізу бази даних скаффолдів.
3. Складання алгоритмів модифікації привілейованих скаффолдів і розробка відповідної комп'ютерної програми.
4. Створення віртуальних комбінаторних бібліотек сполук для ряду привілейованих скаффолдів з використанням розроблених алгоритмів і комп'ютерної програми.
5. Розробка комп'ютерних програм для оцінки біологічної активності сполук.
6. Аналіз складених комбінаторних бібліотек на різні види біологічної активності з вибором лідерів для кожного виду активності.

Бази даних скаффолдів та інших блоків, комбінаторні бібліотеки сполук і комп'ютерні програми в області комп'ютерного прогнозування є інтелектуальною власністю їх розробників, які дуже обмежено розкривають методи, які вони використовують у своїй роботі.

Разом з тим, в літературі описано досить велика кількість скаффолдів, а також методи комп'ютерного моделювання для оцінки біологічної активності сполук.

Таким чином, найважливішими вимогами до прогнозу біологічної активності хімічних сполук є:

- велика кількість і різноманітність прогнозованих видів біологічної активності;
- використання реальної навчальної вибірки, далекій по повноті інформації від ідеальної;
- здатність прогнозувати біологічну активність сполук різних хімічних класів з прийнятною точністю;
- використання мінімальної інформації про речовину, достатньої для прогнозу спектрів активності і навіть нових, ще не синтезованих, а тільки плануються до синтезу хімічних сполук;
- швидкодія, що дозволяє за прийнятний час виконувати прогноз і аналіз великої кількості хімічних сполук.

Комп'ютерна система PASS PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – (прогноз спектру біологічної активності органічних сполук) - комп'ютерна система, розроблена співробітниками лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків ГУ НДІ біомедичної хімії ім. В.Н. Ореховича РАМН під керівництвом професора В.В. Поройкова. Принцип дії системи заснований на аналізі взаємозв'язків «структураактивність» з використанням навчальної вибірки, що містить велику кількість різнорідних хімічних сполук з різними видами біологічної активності.

Біологічна активність представлена в PASS якісно у вигляді спектра біологічної активності хімічної сполуки. Результат прогнозу представляється у вигляді впорядкованого списку назв відповідних активностей і ймовірностей P_a «бути активним» (active) і P_i «бути неактивним» (inactive). По різниці коефіцієнтів P_a - P_i можна робити висновки про можливу наявність у досліджуваної сполуки того чи іншого виду активності.

Програма має певні обмеження, зокрема прогноз активності можливий лише для низькомолекулярних органічних (drug-like) сполук, структура яких принципово не відрізняється від сполук навчальної вибірки.

Таким чином, не може бути проаналізована потенційна активність синтетичних біополімерів та неорганічних сполук.

Інше обмеження визначається необхідністю наявності не менш ніж 5 сполук з відомою активністю для формування вибірки. Так, для принципово нових мішеней дії фармакологічних препаратів, для яких є інформація про 1-2 ліганда, прогнозування біологічної активності таким методом не можливе.

У випадку принципової новизни хімічної структури по відношенню до навчальної вибірки (більше 3-х дескрипторів, які не зустрічаються у навчальній вибірці), результати прогнозу можуть мати суттєву похибку. В цьому випадку доцільно експериментально перевірити речовину на необхідні види активності, незалежно від результатів прогнозу, так як результатом може бути принципово нова базова структура (NCE).

У деяких випадках використання програми показує, що сполука є одночасно агоністом і антагоністом (стимулятором і блокатором, активатором і інгібітором) по відношенню до одних і тих самих ферментів (рецепторів). Це

означає, що використання програми не забезпечує диференціювання внутрішньої активності сполуки, а лише вказує на її здатність зв'язуватися з даним ферментом (рецептором).

З використання програми PASS можна прогнозувати понад 4130 видів біологічної активності, в тому числі 501 фармакотерапевтичний ефект (наприклад, антигіпертензивний, гепатопротекторний, ноотропний та ін), 3295 механізмів дії (наприклад, антагоністи гідроксицитраміну, агоніст ацетилхоліну M1, інгібітор циклооксигенази та ін), токсичних ефектів (наприклад, канцерогенних, мутагенних, гематотоксичних та ін.), 199 метаболічних термінів (індуктор CYP1A, інгібітор CYP1A1, субстрат CYP3A4 та ін.) 49 транспортних білків (наприклад, інгібітор Р-глікопротеїну 3) та 29 активностей, пов'язаних з експресією генів (наприклад, підсилювач експресії TNF, інгібітор експресії TNF, інгібітор експресії VEGF).

Середня точністю прогнозу становить близько 95%. З використанням PASS можна було передбачати 3300 видів активності в 2007 році, 2500 - у 2005 році, 541 - в 1998 р, і тільки 114 - в 1996 р.

Навчальна вибірка PASS 9.1 містить 205873 відомих біологічно активних речовин (лікарських субстанцій; фармакологічних речовин, що вивчаються в клініці і в доклінічних тестах; токсичних речовин), в той час як в 1996 році навчальна вибірка містила тільки близько 9500 біологічно активних сполук.

З 2000 року функціонує онлайн-сервіс PASS, який дозволяє будь-якому зареєстрованому користувачу отримувати безкоштовно прогноз PASS через Інтернет. Структурна формула направляється на прогноз у вигляді MOL файлу, або вводиться безпосередньо в Інтернет-браузері з використанням Marvin-аплета; результат прогнозу видається на дисплей.

Порівняння прогнозів PASS з результатами подальшого експериментального дослідження дає можливість провести незалежну оцінку 53 даного підходу на сполуках різних класів хімічних речовин, які виявляють різні види біологічної активності. В даний час опубліковано вже близько 50 публікацій, в яких передбачення PASS були підтверджені експериментально.

Біологічна активність представлена в PASS якісно у вигляді спектра біологічної активності - комплексу усіх біологічних ефектів, які органічна сполука здатна викликати при деяких умовах взаємодії з біологічними об'єктами, без урахування особливостей конкретних експериментів. Кожна сполука має список тих видів активності, яке вона здатна проявити при відповідних умовах. При розрахунку вважається, що сполука не володіє тими видами біологічної активності, які не вказані в його спектрі. Для прогнозу в PASS використовується SAR base, яка створюється на основі аналізу навчальної вибірки, що містить структурні формули і спектри активності органічних сполук. SAR base містить словник назв видів біологічної активності, словник дескрипторів MNA, опису структур і активностей речовин з навчальної вибірки, дані і знання про взаємозв'язки «структура-біологічна активність». При включенні органічних сполук навчальної вибірки в SAR base для кожної

структурної формули генеруються дескриптори MNA. Якщо структуру молекули в повному обсязі визначено, то сполука не включається в SAR base. Якщо в SAR base виявляється еквівалентна структура, то існуючий спектр активності речовини доповнюється новими активностями. Дані про взаємозв'язки «структура - біологічна активність» накопичуються в ході описаної нижче процедури вивчення. Алгоритм прогнозу PASS заснований на тому, що для кожного виду біологічної активності навчальна вибірка поділяється на позитивні і негативні приклади: органічні сполуки, що містять цю активність в своєму спектрі активності, є позитивними прикладами, а все іншими-негативних.

Питання для самоконтролю

1. Сучасні принципи структури доклінічних досліджень.
 2. Основні фактори, що впливають на дизайн дослідження
 3. Визначення та основні характеристики, що включає в себе PASS-прогнозування біологічної активності хімічних сполук
 4. Принципи проведення досліджень біологічної активності за допомогою комп'ютерного прогнозування, докінг-аналізу.
 5. Основні етичні та технічні підходи до проведення досліджень *in vitro* та *in vivo*
-

Список використаних джерел

1. Наказ МОЗ України від 07.12.2012 № 1008 «Про затвердження Порядку сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються».
2. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 № 497 "Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95" затверджено настанову «СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2014. Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
3. Наказ МОЗ України від 13.09.2010 № 769 "Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки".
4. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів [Текст] : навч. посіб. для спеціалістів з "Орг. і упр. фармацією", "заг. фармації", провізорів-інтернів / К.І. Сметаніна. - Вінниця : Нова кн., 2010. - 375 с.
5. Основи права та законодавства у фармації : нац. підруч. для студентів вищ. навч. закл. / А. А. Котвіцька, І. В. Кубарева, О. О. Суріков та ін. ; за ред. А. А. Котвіцької. – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2016. – 528 с. – (Національний підручник).
6. Фармацевтичне законодавство України: збірник нормативно-правових актів станом на 01 січня 2018 р. для студентів фармацевтичних факультетів / А. А.

ОНМедУ, кафедра фармацевтичної хімії. Лекція №2.

Котвіцька, О. О. Суріков, І. В. Кубарєва, А. В. Волкова та ін; за заг. ред. проф. А. А. Котвіцької. – Х.: НФаУ, 2018. – 588 с.

7. Фармацевтичне право та законодавство: тексти лекцій для студентів спеціальності 226 «Фармація. Промислова фармація» / Унгурян Л.М., Вишницька І.В., Беляєва О.І. та ін.; под ред. Л.М. Унгурян. Одеса: ОНМедУ, 2020. 98 с.