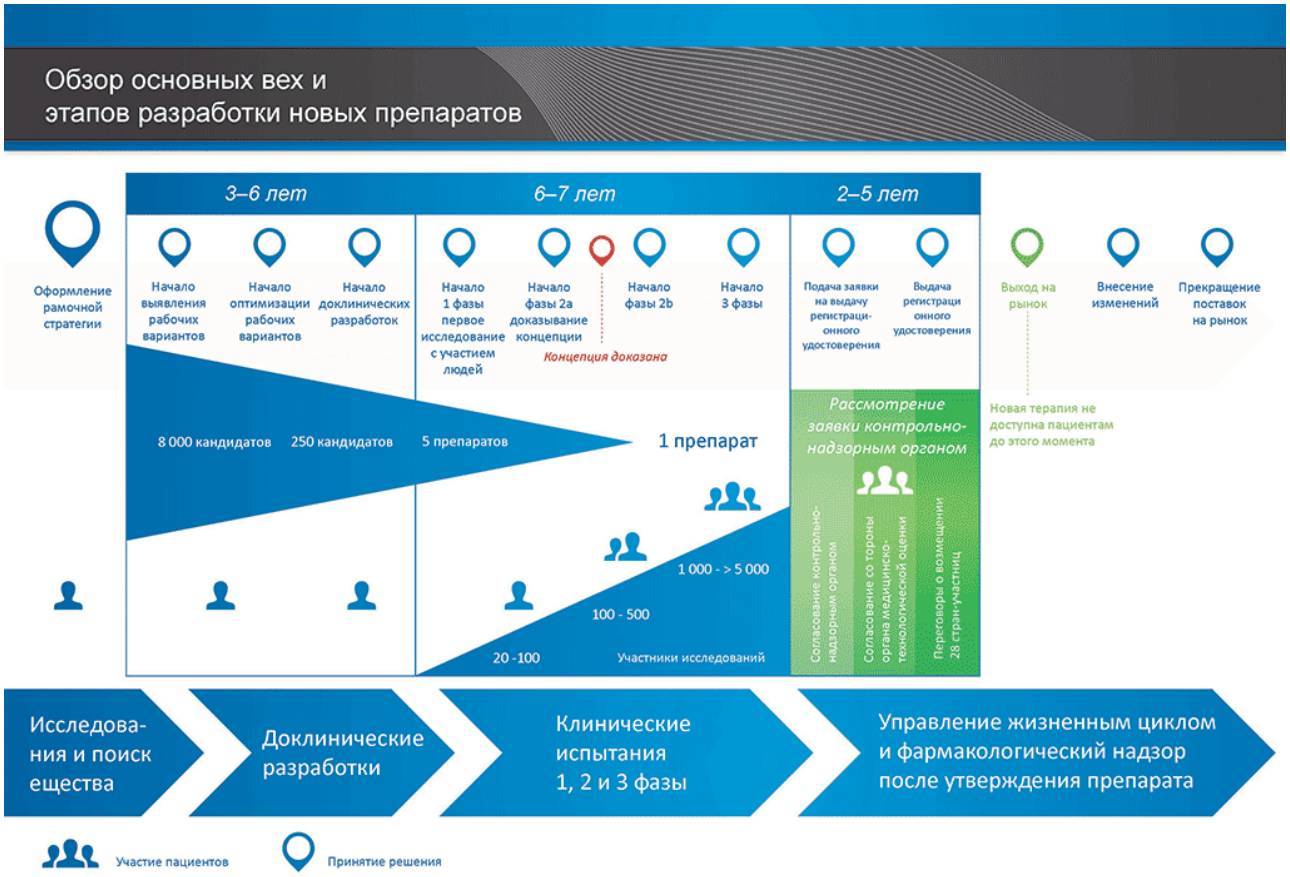
Создание лекарственных препаратов Шаги 3 и 4: Выбор молекулы или рабочего варианта

Введение

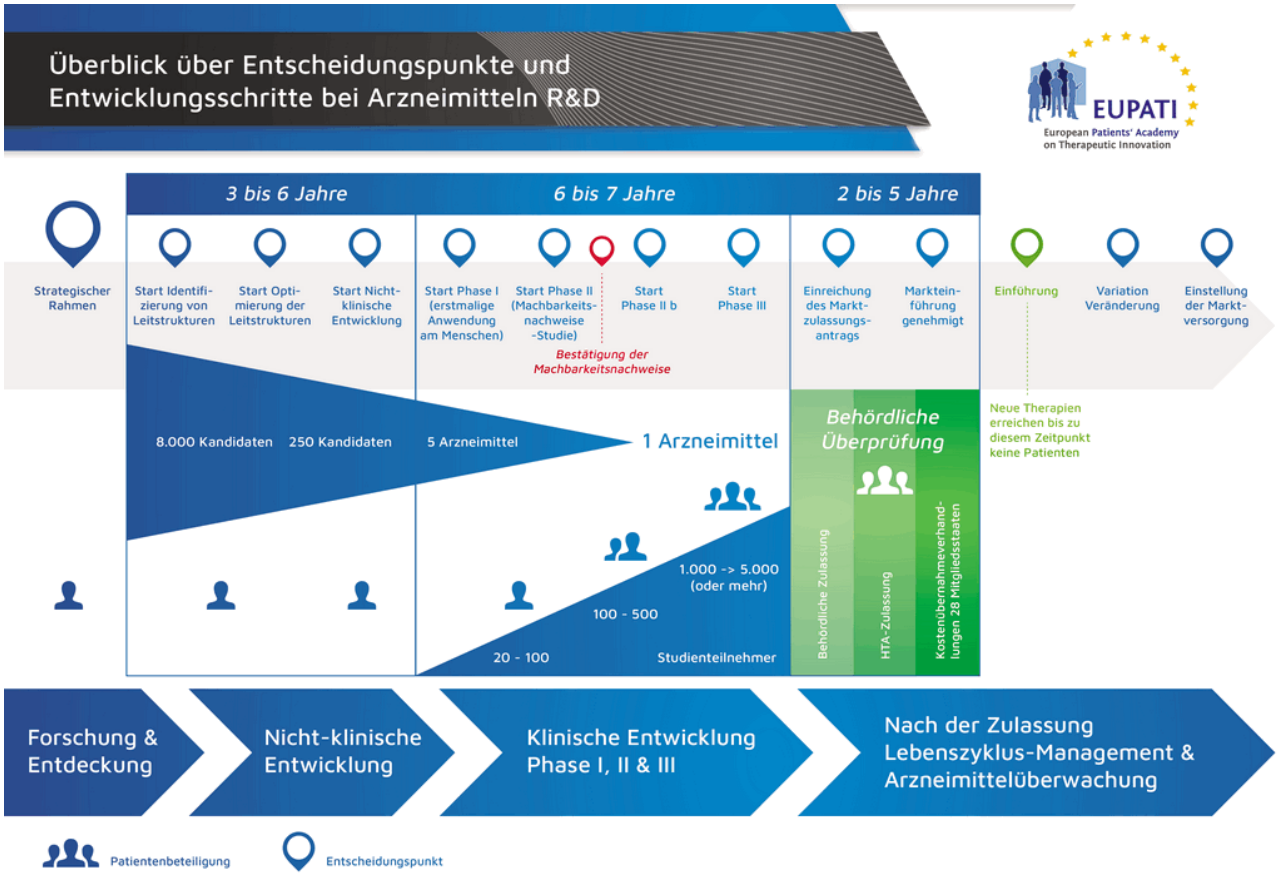
В среднем на все исследования и разработки, необходимые для того, чтобы новый лекарственный препарат был доступен для пациентов, уходит более 12 лет и более 1 миллиарда евро.

Разработка лекарственных препаратов – это рисковый бизнес. Большинство разрабатываемых соединений (около 98 %) так и не выходят на рынок. Так происходит потому, что при оценке преимуществ и рисков (негативных побочных эффектов), обнаруживаемых в ходе разработки, сложно сравнивать их с уже имеющимися на рынке препаратами.

Процесс разработки нового лекарственного препарата можно представить в 10 шагах. Следующая статья описывает 3-й и 4-й шаги. Поиск и оптимизация рабочих вариантов.



С момента создания молекулы до момента начала продажи медицинского препарата проходит больше 10 лет, необходимых для тщательнейшего планирования и исследований.



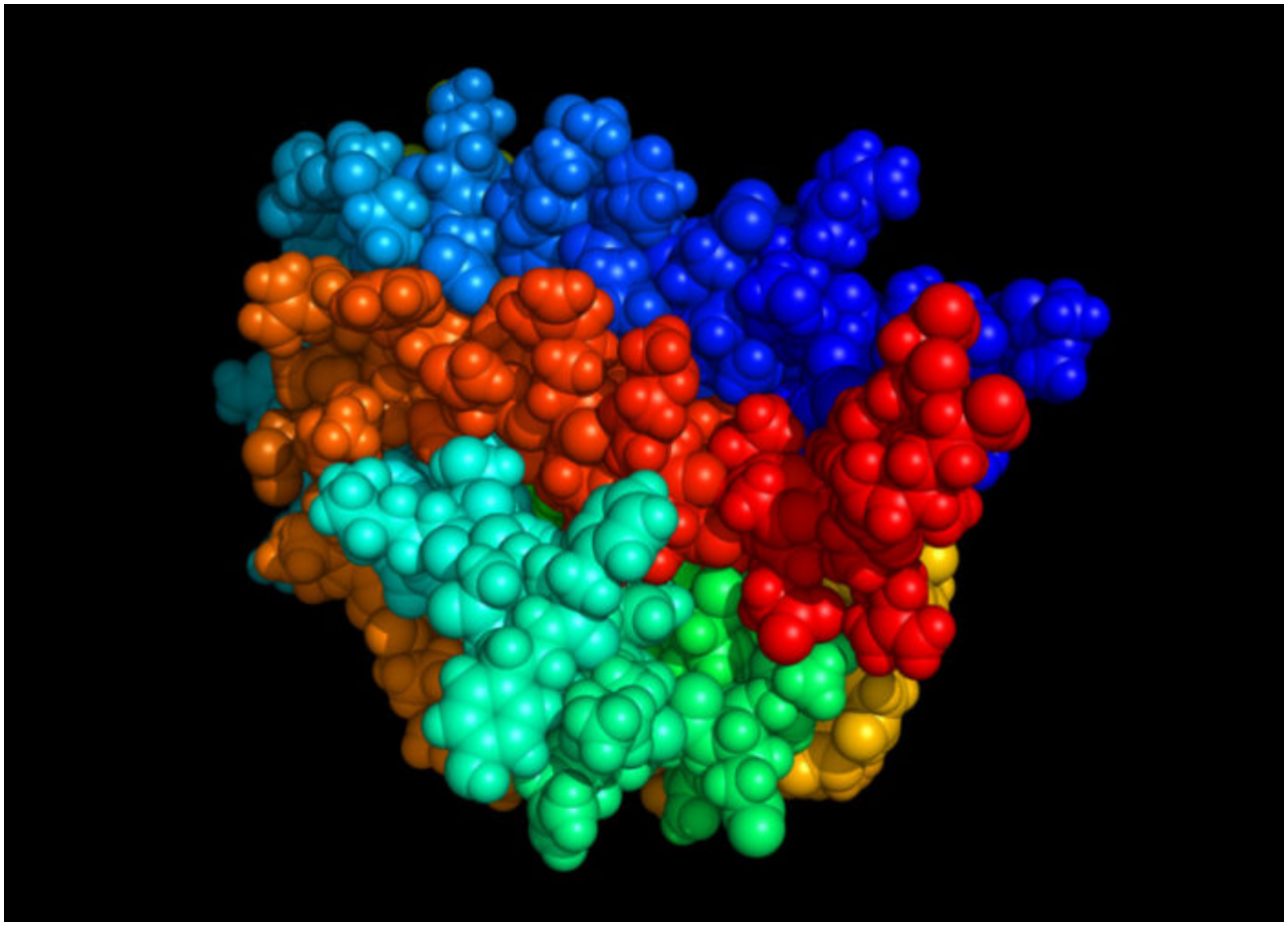
Es benötigt mehr als 10 Jahre sorgfältiger Planung und Forschung, bis ein Arzneimittel sich vom Molekül zur marktfähigen Behandlung entwickelt hat.

Шаг 3: Поиск рабочих вариантов.

На этом этапе происходит поиск молекулы, которая способна взаимодействовать с мишенью. Молекула может быть получена из естественного источника, например, растения, или может быть создана в химической лаборатории. Речь идет о «малых молекулах». Сотни тысяч молекул тестируются в поиске рабочих вариантов – молекул, способных взаимодействовать с мишенью. Поиск рабочих вариантов называется скринингом. Современные роботизированные технологии позволяют выполнять «высокопроизводительный» скрининг. Это означает, что можно быстро протестировать миллионы молекул. После того, как рабочие варианты найдены, можно переходить к следующему этапу.

Также обнаруживаются большие молекулы (белки), которые

взаимодействуют с мишенью. Создать такие большие молекулы гораздо сложнее. Для этого необходимо применение биотехнологий, и поэтому речь идет о «биологиках». Биотехнологии позволяют получать большие молекулы с помощью живых организмов — бактерий, дрожжей или клеток животных — в больших ферментационных резервуарах. Затем белки отделяются и очищаются. Затем очищенные белки можно использовать для исследования их взаимодействия с мишенью.

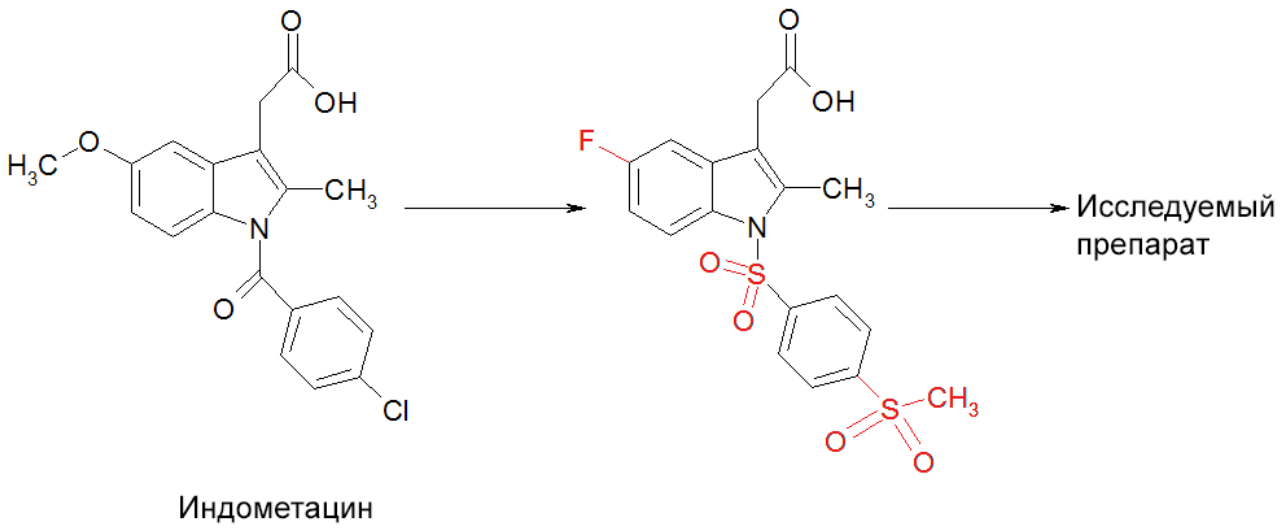


Раньше фармацевтические компании обычно производили «малые молекулы», которые затем становились новыми препаратами. На сегодняшний день производятся также большие молекулы (белки) — «биологические препараты». И малые молекулы, и биологики играют важную роль в разработке препаратов.

Шаг 4: Оптимизация рабочих вариантов

Оптимизация рабочих вариантов происходит путем внесения в молекулы модификаций, позволяющих усилить их эффект. В ходе скрининга выявляются рабочие варианты – молекулы, которые взаимодействуют с мишенью. Однако, зачастую такие молекулы имеют слабое действие и сами по себе не подходят для дальнейших разработок. Химики изменяют молекулу, выбранную в качестве «рабочего варианта», присоединяя к ней элементы или удаляя их. Это создает спектр молекул, которые слегка различаются. Также может быть изменена молекула, лежащая в основе существующего препарата, с целью усиления или изменения действия препарата. Структура таких молекул может создаваться с использованием компьютерных технологий.

Эти измененные молекулы затем тестируются, чтобы определить, какая структура дает наилучший эффект и наибольшую переносимость (безопасность). Такие исследования помогают ученым понять фармакологию молекулы, т.е. как молекула действует в организме. Молекулы, которые проявляют наибольшую эффективность и являются наиболее безопасными, можно использовать в дальнейшем в качестве «исследуемого препарата». На этот момент научная и техническая информация об исследуемом веществе, например, его молекулярная структура и действие, регистрируется или патентуется с целью защиты авторских прав на интеллектуальную собственность.



Оптимизация индометацина для получения мощного антагониста рецептора CRTH2. Химическая структура изначального варианта молекулы, изображенной слева (индометацин), была изменена (изменения отмечены красным), и новое соединение стало исследуемым веществом для разработки нового лекарственного препарата.

Еще раз отметим, что на каждом этапе процесса разработки проводится анализ результатов серии экспериментов и принимается решение о необходимости продолжать исследование. Если принимается положительное решение, то делаются дальнейшие вложения для финансирования новой серии экспериментов. Если результаты, полученные в ходе экспериментов, демонстрируют, что в дальнейших исследованиях нет смысла, то принимается решение против их продолжения, и проект прекращается.

Резюме: Шаги 1-4:

Лекарственный препарат определяется в качестве исследуемого препарата только после того, как выбрана нужная мишень и установлен наиболее подходящий рабочий вариант молекулы. К этому моменту процесс разработки лекарственного препарата уже

- продолжается в среднем 4,5 года,
- включая тестирование большого количества молекул (от 5 до 10 тысяч и более – в случае малых молекул) **и**
- его стоимость составляет в среднем 500 миллионов евро.

Исследуемым препаратом может быть как малая молекула, так и биологический препарат.

Справочная литература

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.

Приложения

- Информационный бюллетень Поиск новых препаратов
  Size: 1,247,915 bytes, Format: .docx
  Поиск новых препаратов. В этом информационном бюллетене описываются этапы поиска новых препаратов и процесс разработки, которые происходят до момента, когда вещество может испытываться на людях — от предварительного этапа (сбора информации о заболевании) до доклинических исследований на безопасность с использованием животных.

A2-1.02.3-V1.1