

# Лекция 1

Медицинская химия, введение. История возникновения, предмет дисциплины. Задачи медицинской химии. Связь с современными технологиями разработки лекарств

К.В. Балакин

Каф. общей химии МФТИ

# Информация о лекторе

## Константин Валерьевич Балакин

### Образование

1993 – Московский институт тонкой химической технологии, специальности – биотехнология, тонкий органический синтез;

1993-1996 – аспирантура ИБХ РАН; 1998 – степень кандидата химических наук, специальность биоорганическая химия

2005 – доктор химических наук, специальность органическая химия (ИГХТУ, Иваново).

### Профессиональная деятельность

2000-2008 – руководитель отделов научного маркетинга и медицинской химии, ЦВТ ХимРар.

2008-2012 – зав. лабораторией в ИФАВ РАН (Черноголовка).

2008 по н.в. – директор некоммерческого партнерства институтов РАН «Орхимед» (Москва).

2012 по н.в. – зав. кафедрой общей химии МФТИ (ГУ) (Долгопрудный).

2014 по н.в. – директор Калужского фармкластера

Автор более 100 научных публикаций в области органической и медицинской химии.

### Сферы деятельности

- Научная и образовательная сфера

- Индустрия разработки лекарств

- Экспертиза фармацевтических и биомедицинских технологий

Медицинская химия.  
История возникновения. Предмет  
дисциплины

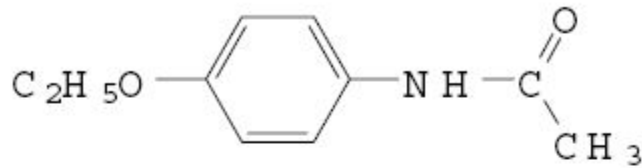
*«Бесчисленными путями, наука (своими разнообразными дисциплинами – химией, биологией, медициной, токсикологией, экологией и компьютерными науками) вовлечена в изучение взаимодействия органических соединений со всеми формами жизни, биообразованиями и биомолекулами. Размах этих работ значительно более грандиозен, чем это обычно представляется. . . . Как назвать эту новую область науки не совсем ясно, но ее гигантскую, все более возрастающую важность отрицать невозможно».*

*Corwin Hansch (1993)*

# История

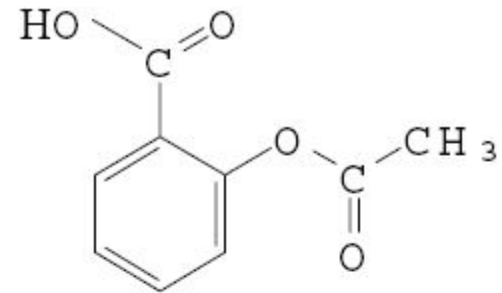
Даты	Открытия	Авторы
XVI в. до н.э.	Первое из известных описаний лекарственных средств в Египте (упоминаются опиум, гиосциламус, слабительное из растения клещевина, мята, бальзамы, печень и др.)	Папирус Эберса (автор неизвестен)
IV-III в. до н.э.	Систематизация показаний к применению лекарственных средств древней медицины.	Гиппократ
I в. н.э.	Описание более 900 лекарственных средств (применяемых)	Диоскорид
II в. н.э.	Разработка принципов лечебного и профилактического назначения лекарственных средств. Первые шаги к очистке лекарственных средств от балластных элементов.	Гален
X-XI в.	Систематизация лекарственных средств и показаний к их применению.	Абу-Али Ибн Сина (Авиценна)
XV-XVI в.	Внедрение в практическую медицину солей металлов (ртуть — для лечения сифилиса)	Парацельс
1800-1850 гг.	Выделения из опиума алкалоиды морфина. Внедрение экспериментов на животных в фармакологию. Анализ действия стрихнина. Выделение из коры хинного дерева алкалоида хинина. Выделение алкалоида атропина. Применение для хирургического наркоза азота закиси. Первая демонстрация наркотического действия эфира. Применение для хирургического наркоза хлороформа. Выделение из опиума алкалоиды папаверина. Установление механизма действия Кураре	Сертьюрнер, Мажанди, Пеллетье, Кавенту, Майн и др.
1850-1900 гг.	Внедрение в практику снотворного средства хлоргидрата. Применение нитроглицерина для лечения «грудной жабы». Открытие анестезирующих свойств у кокаина	Либрих, Меррил, Анреп.
1900-1925 гг.	Получение синтетического анестетика новокаина. Разработка общих принципов химиотерапии. Получение и применение противоспирохетозного средства сальварсана. Выделение первого витамина (В <sub>1</sub> ). Выделение гепарина	Эйнхорн, Эрлих, Функ, Мак-Лен, Хауэл
1925 –1950 гг.	Выделение инсулина. Открытие пенициллина. Открытие противогистаминных средств. Выделение и применение в медицинской практике кортизона. Выделение противотуберкулезного средства стрептомицина	Бентинг, Бест, Флеминг, Бовэ, Кэндал, Райхштейш, Хенч, Ваксман
1950-1975 гг.	Получение и применение в медицинской практике первого нейтролептика — аминазина. Внедрение в практику первого противодиабетического средства из группы производных сульфонилмочевины, эффективного при приеме внутрь. Получение симпатолитика гуанетидина (октадина). Получение первого блокатора α-адренорецепторов. Синтез инсулина. Получение блокаторов Н <sub>2</sub> -гистаминорецепторов. Выделение эндогенных болеутоляющих веществ — энкефалинов и эндорфинов	Шарпантье, Курвуазье, Лаборн, Франке, Фукс, Мелл, Максвелл, Пауэлл, Слэтер, Катсоянис, Юлэк, Хьюз, Костерлиц, Ерениус, Ли

# История медицинской химии



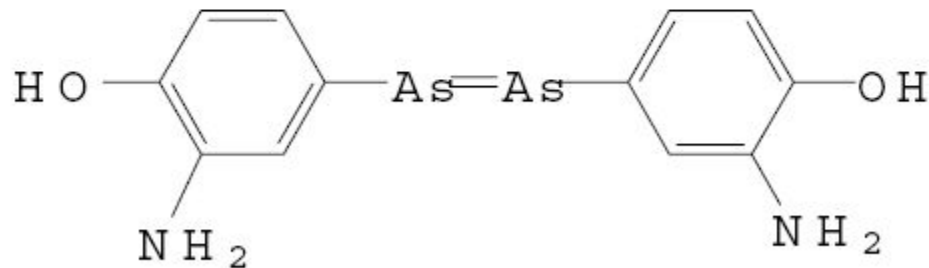
**Фенацетин**

1888, Байер



**Аспирин**

1899, Байер

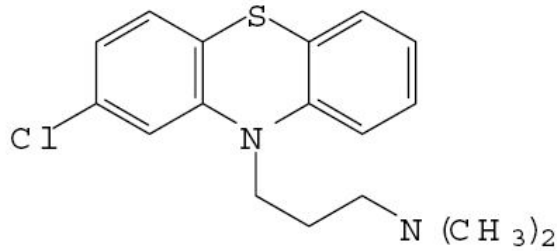


**Сальварсан**

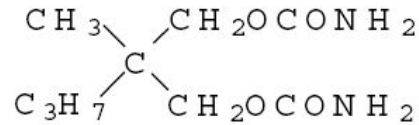
1910, П. Эрлих

Примеры из Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Вестник Моск. Унив. 2000.

# История медицинской химии



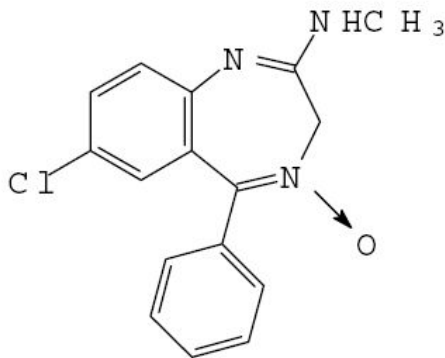
**Хлорпромазин (аминазин)**



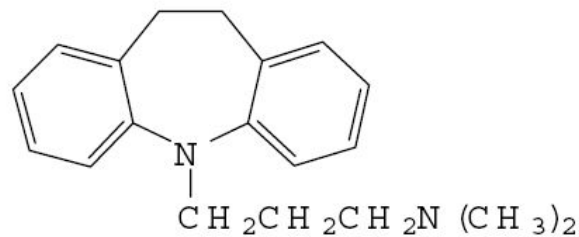
**Мепробамат**

1950-60 гг.,

транквилизаторы,  
антидепрессанты



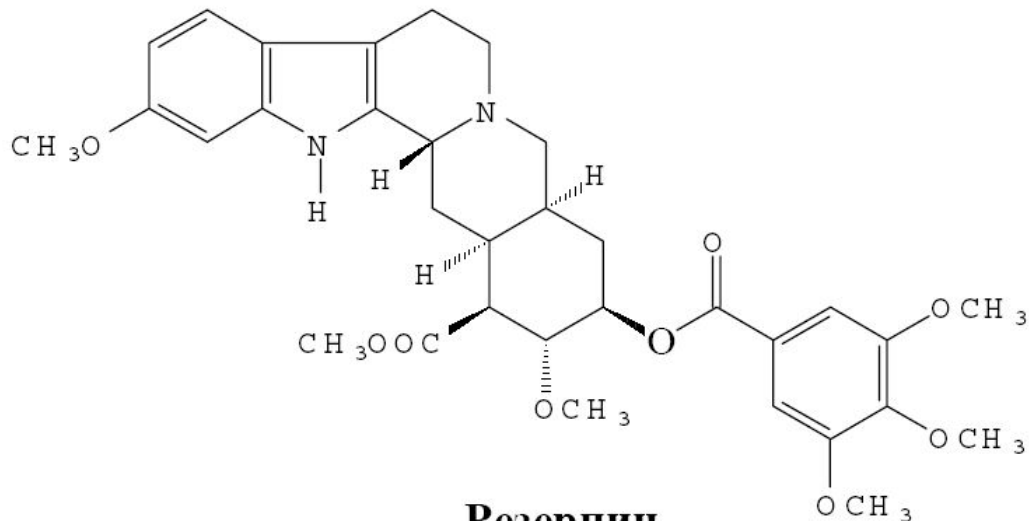
**Хлордiazепоксид**



**Имипрамин**

Примеры из Зефирова  
О.Н., Зефиров Н.С.  
*Вестник Моск. Унив.*  
2000.

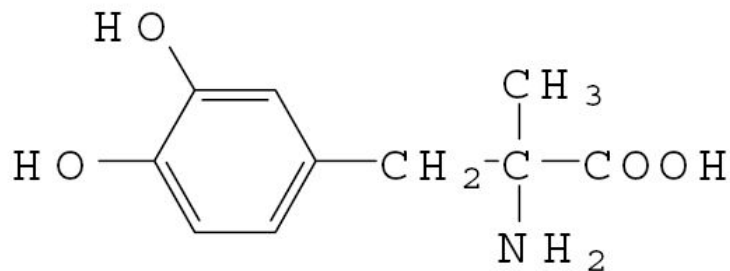
# История медицинской химии



**Резерпин**

1950-60 гг.,

Лекарства для лечения  
сердечно-сосудистых  
заболеваний



**Метилдофа**

Примеры из Зефирово О.Н.,  
Зефиров Н.С. Вестник  
Моск. Унив. 2000.



# Фармакология в России

Даты	Открытия	Авторы
30-е годы XIX века	Использование белильной извести в качестве дезинфицирующего средства	Нелюбин
1847 г.	Широкое использование эфира в военно-полевой хирургии	Пирогов
1865 г.	Установление специфического действия препаратов строфанта на сердце	Пеликан
1900 -1901 гг.	Сформулированы принципы получения инсулина	Соболев
1909 г.	Получение и применение в хирургии гедонала- первого средства для внутривенного наркоза	Кравков, Федеоров
1910 — 1936 гг.	Изучение влияния веществ (бромидов и др.) на высшую нервную деятельность	Павлов
1928г.	Установление принципа действия сердечных гликозидов при сердечной недостаточности	Аничков, Тренделенбург
30-е годы XX века	Разработка синаптической теории действия веществ на центральную нервную систему	Закусов
30-е-70-е годы XX века	Исследования избирательности действия медиаторных средств	Аничков
1942 г.	Получение пенициллина в СССР	Ермолаева
1956 — 1958 гг.	Получение противобластомных средств саркомицина и допана	Ларионов

# Медицинская химия в России

Акад. Н.С. Зефиоров и сотр. (МГУ им. Ломоносова)

Акад. А.И. Арчаков и сотр. (НИИ БМХ им. Ореховича,  
Москва)

Член-корр. РАН С.О. Бачурин и сотр. (ИФАВ РАН,  
Черноголовка)

Акад. Г.А. Толстиков (Новосибирск)

Акад. М.С. Юнусов (Уфа)

Акад. О.Г. Синяшин (Казань)

Акад. М.П. Егоров и Ю.Н. Бубнов (ИОХ и ИНЭОС,  
Москва)

Член-корр. РАН А.В. Кучин (ИХ РАН, Сыктывкар)

и многие другие

# Предмет медицинской химии

«Предметом **медицинской химии** является открытие, разработка и идентификация биологически активных соединений, а также интерпретация механизма их действия на молекулярном уровне. Основной акцент делается на лекарства, но интересы **медицинской химии** не ограничиваются лекарствами, а включают биологически активные соединения вообще. Предметом **медицинской химии** является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма этих лекарств и родственных соединений»

*IUPAC, 1996.*

**Медицинская химия** – наука междисциплинарная, на границе (с пересечением) *органической химии, биохимии, биоорганической химии, фармакологии и фармацевтической химии.*

# Медицинская химия - Фармакология

**Фармакология** [от греческого *Pharmakon* (лекарство) и *Logos* (учение, слово)] – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств [Краткая медицинская энциклопедия. Т. 3. М., 1990. С. 288].

Есть и более короткое определение: «**Фармакология** – наука о лекарствах».

*Фармакология* и ее раздел, *фармацевтическая химия*, не дают ответа на ключевой вопрос: **какую структуру надо синтезировать, чтобы создать лекарственное соединение.**

Именно этот вопрос занимает в *медицинской химии* центральное место!

# Другая «медицинская химия»

**Сравните:**

*англ.* Medicinal chemistry – *рус.* Медицинская химия

*англ.* Medical chemistry – *рус.* Медицинская химия

*Медицинская химия* (medical chemistry) - это, в сущности, «биохимия патологических состояний». Одним из основных предметов ее исследований является разработка различных аналитических методов, используемых в диагностических целях, и поэтому ее можно считать разделом *медицины*.

**В рамках настоящего курса мы изучаем медицинскую химию (medicinal chemistry)!**

# Медицинская химия

**Медицинская химия** (*medicinal chemistry, chimie therapeutique, Arzneimittelforschung*) – это наука, не являющаяся разделом биологии или медицины, а являющаяся в первую очередь специфическим разделом органической химии на стыке с биохимией, биоорганической химией и фармакологией, а в последние годы – и математическими дисциплинами.

**Медицинская химия** имеет свою собственную систему *понятий и определений*, а также специфический *инструментарий*, что делает ее самостоятельной дисциплиной.

**Медицинская химия** играет роль своеобразного переводчика биохимической информации на язык структурных формул.

# Пример

**Медицинская (химиотерапевтическая) задача: создание препарата для лечения язвы желудка.**

- 1) одним из факторов, способствующих возникновению и развитию ЯЖ, является повышенное выделение соляной кислоты. В случае тяжелых форм заболевания (частые повторные кровотечения, значительное кислотообразование и т.д.) обычная терапия (использование антацидных препаратов, например, гидроокиси алюминия и др.) часто оказывается неэффективной;
- 2) выделение желудочного сока регулирует эндогенный медиатор – *гистамин* – посредством связывания с H<sub>2</sub>-рецептором. Уменьшить выделение кислоты можно созданием специфического антагониста H<sub>2</sub>-рецептора, блокирующего его действие.

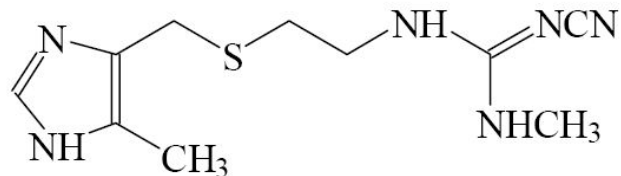
**Задача оказывается неразрешимой для химика-органика, поскольку очевидно выходит за рамки этой дисциплины**

# Пример

**Медицинская (химиотерапевтическая) задача: создание препарата для лечения язвы желудка.**

## **Инструментарий медицинского химика:**

- Поиск в специализированных базах данных ингибиторов гистаминовых рецепторов.
- Дизайн биоизостерных аналогов имеющихся активных соединений.
- Создание фармакофорных гипотез и соответствующих химических структур.
- Молекулярный докинг.
- Специальные методы анализа данных, направленные на создание H<sub>2</sub>-специфичных соединений.
- Дизайн, основанный на методах молекулярного подобию.
- Хемогеномика, и т.д. и т.п.



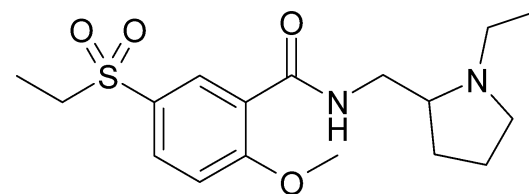
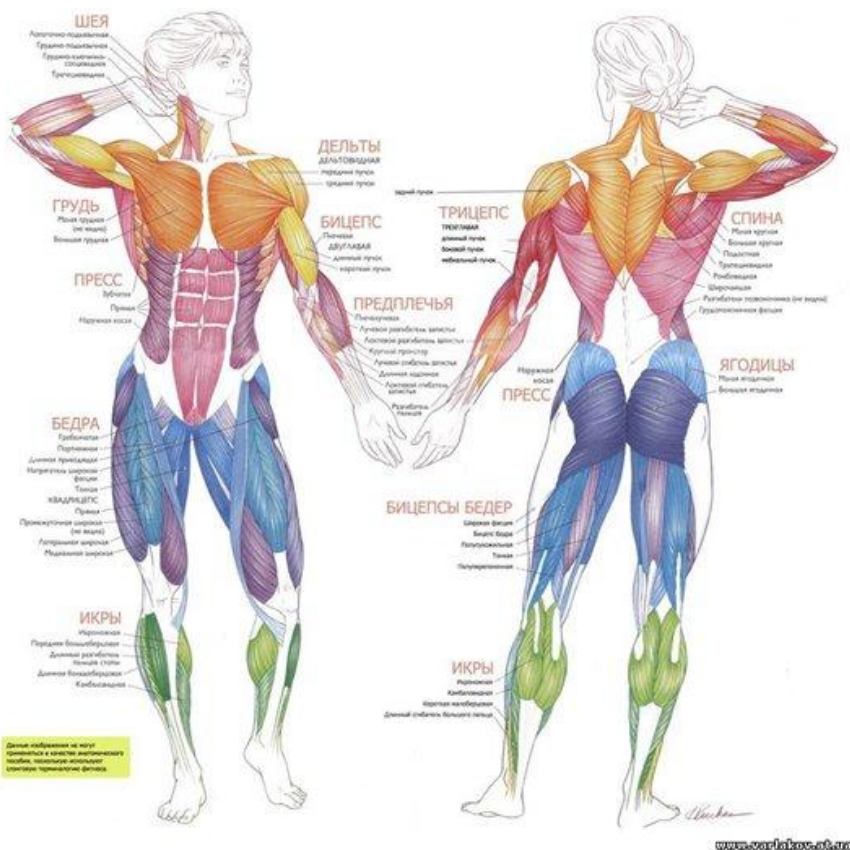
**Циметидин**



# Аспекты взаимодействия лекарства и организма. Задачи медицинской химии

# Человек и лекарство

## аспекты взаимодействия



# Молекулярная биомишень

Биомишень (biotarget) – в организме человека

Биомишень – в организме патогенного организма (бактерия, вирус)

Природа биомишени (белок, ДНК, клеточные стенки, субклеточные структуры, напр., митохондрии, и пр.)

Вид белковой биомишени (рецепторы, ферменты)

Взаимодействие с другими биомишенями (мультицелевая)

## **Задачи для медицинского химика:**

Дизайн химических соединений, направленный на поиск соединений, обладающих определенным профилем мишень-специфической активности.

# Способ введения (administration route)

- Энтеральные (через желудочно-кишечный тракт)

Пероральное, сублингвальное, ректальное

- Парентеральные (минуя ЖКТ)

Инъекции (подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, другие), ингаляции, трансдермальные

## **Задачи для медицинского химика:**

Дизайн химических соединений, направленный на увеличение эффективности проникновения через биомембраны (ЖКТ, ГЭБ, кожа, плацента и др.), улучшение растворимости, оптимизацию метаболического профиля и др.

# Лекарственная форма

- **твердые**

таблетки, порошки, капсулы

- **жидкие**

стерильные (для инъекций), нестерильные (капли, кожные аппликации и пр.)

- **газообразные**

ингаляционные

## **Задачи для медицинского химика:**

Дизайн химических соединений, направленный на оптимизацию свойств готовой лекарственной формы (ГЛФ), улучшение растворимости, термодинамической стабильности твердых форм, метаболической стабильности и пр.

# Безопасность

- **ТОКСИЧНОСТЬ**

острая, субхроническая, хроническая, специфическая

- **токсичность для окружающей среды**

- **лекарство-лекарственные взаимодействия (drug-drug interactions)**

по механизму ингибирования цитохромов P450, по другим механизмам

- **взаимодействие со специфическими биомолекулами**

Например, ингибирование белка hERG вызывает кардиотоксичность

## **Задачи для медицинского химика:**

Дизайн химических соединений, направленный на снижение токсичности, оптимизацию профиля взаимодействия с цитохромами P450 и другими метаболизирующими ферментами, взаимодействия со специфическими биомолекулами

# ADME параметры

Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

- Более 40% активных субстанций не проходят (до)клинические испытания по причине неоптимальных ADME-свойств
- Существуют многочисленные экспериментальные способы оценки, но они очень дороги, особенно для больших библиотек соединений
- Компьютерные методы приближаются по точности к экспериментальным

## Задачи для медицинского химика:

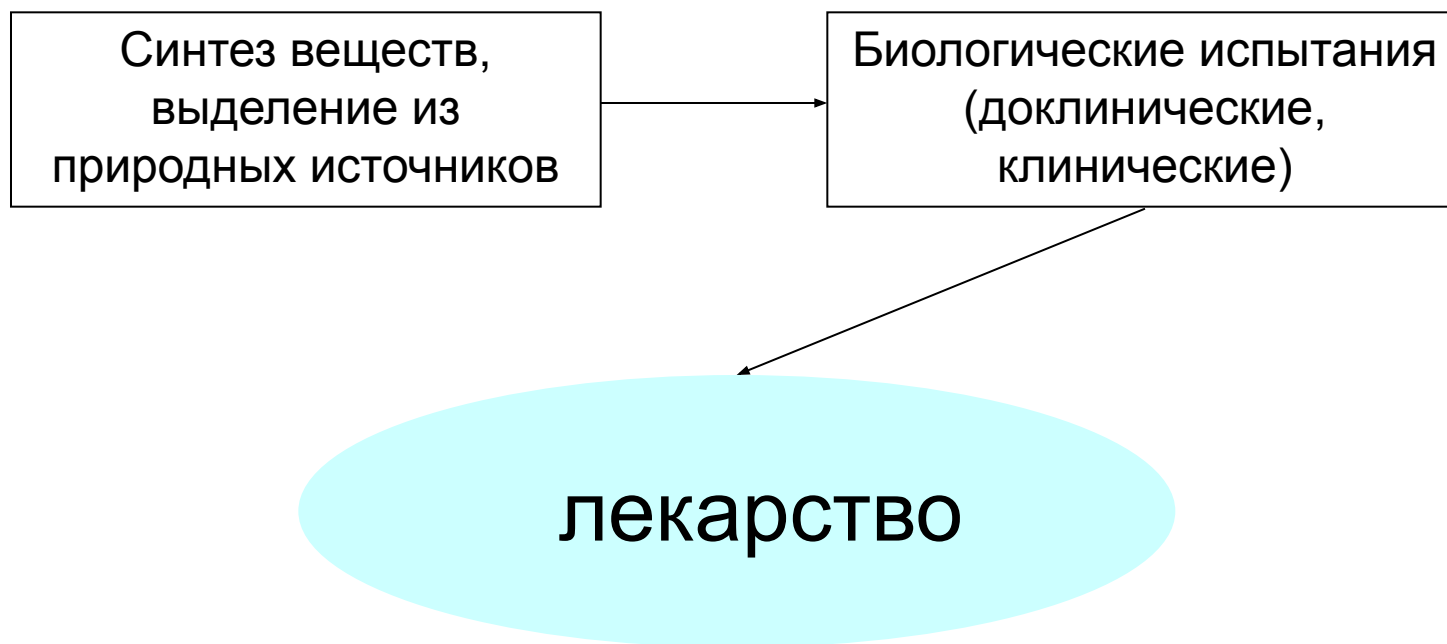
Дизайн химических соединений, направленный на оптимизацию проникновения через ЖКТ и ГЭБ; метаболической стабильности; фармакокинетических параметров – время полужизни в плазме, объем распределения, связывание с белками плазмы; распределение в органах и тканях и др.

# Связь медицинской химии с современными технологиями разработки лекарств



# Разработка лекарств

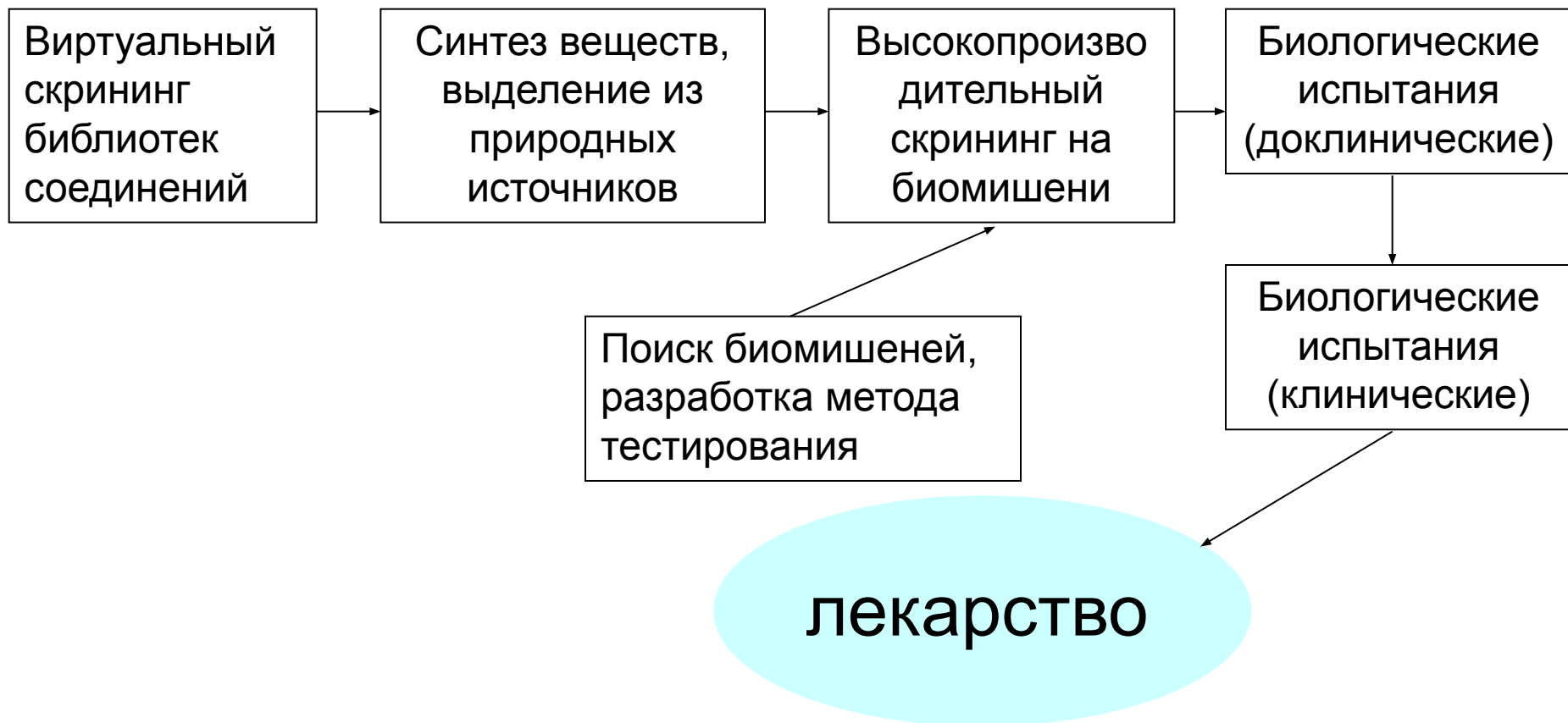
## классическая схема



**Традиционный подход:** десятки соединений испытываются на нескольких моделях (изначально – непосредственно на человеке). Активные вещества становятся лекарствами.

# Разработка лекарств

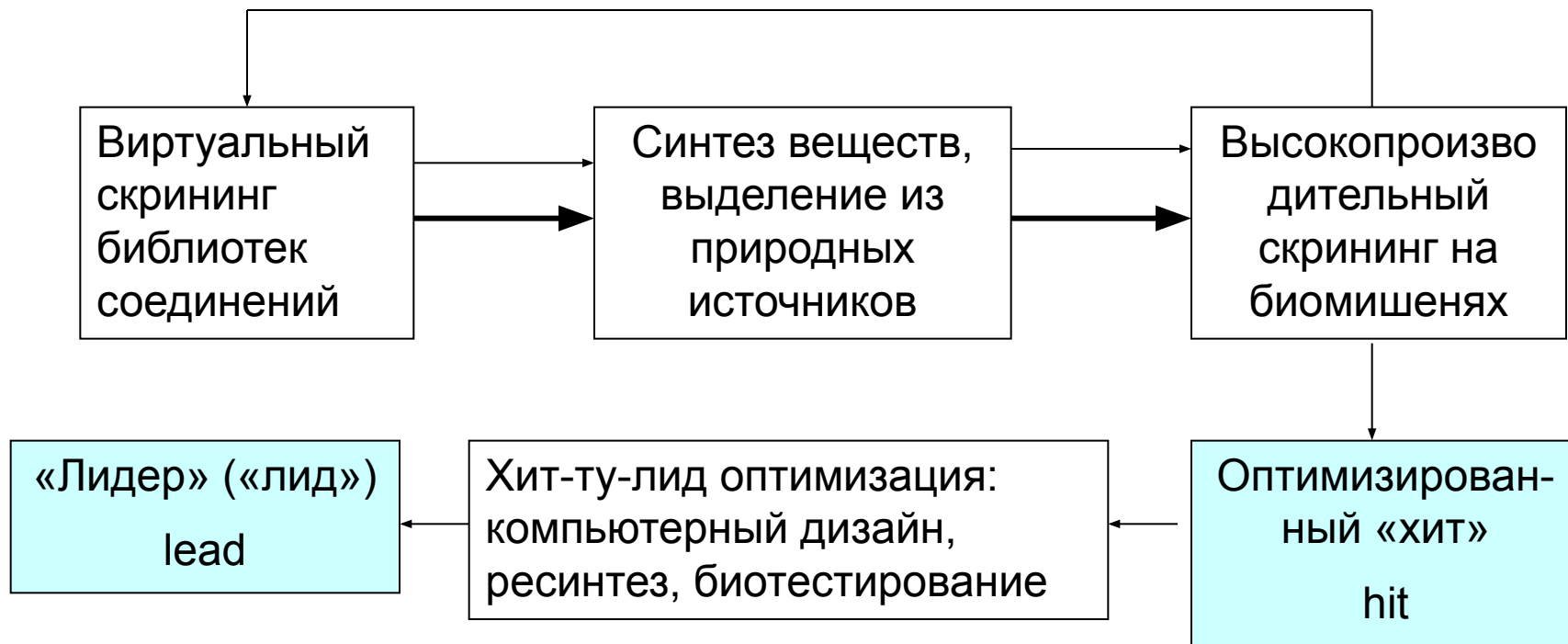
## современная схема



**Современный подход:** миллионы соединений в виртуальных библиотеках, сотни тысяч – в ВПС, десятки в *in vivo* исследованиях, единицы – в клинических.

# Разработка лекарств

## триада методов



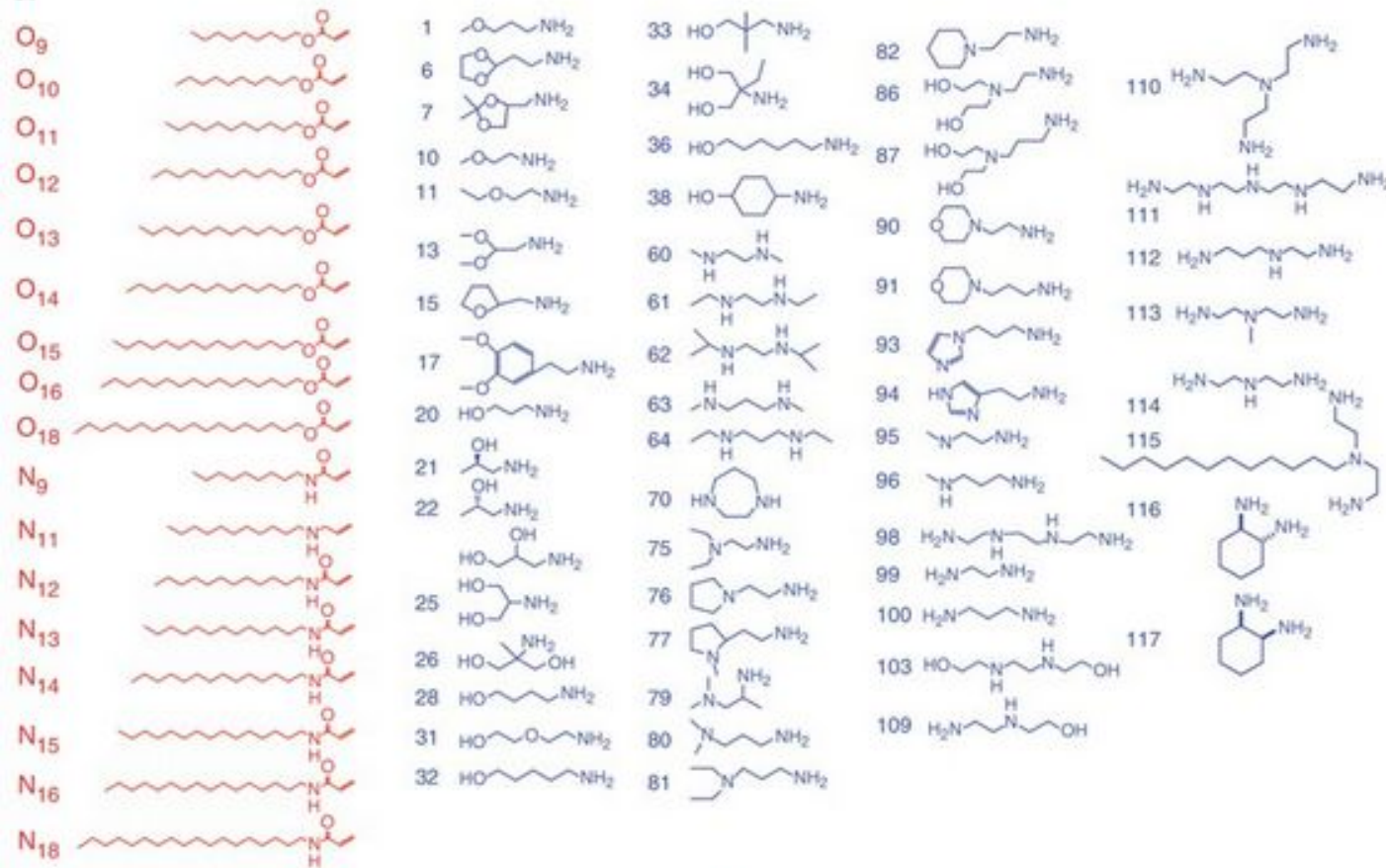
Процесс *итеративный*, предполагает последовательные циклы компьютерного отбора, (ре)синтеза, скрининга

# Виртуальный скрининг (ВС)

Совокупность компьютерных методов, обычно высокопроизводительных, позволяющих идентифицировать соединения (группы соединений) в больших виртуальных библиотеках химических структур, которые обладают повышенной вероятностью проявления заданных фармакологических свойств

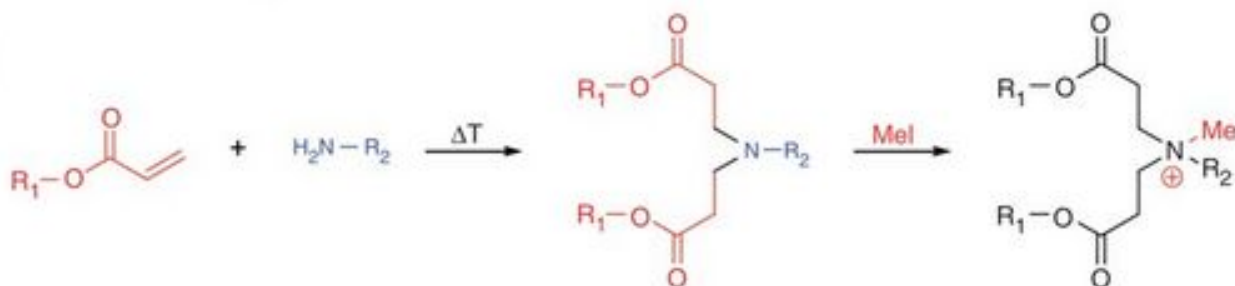
# Комбинаторный синтез

**a**



Zimmermann, Robert  
Langer & Daniel G  
Anderson  
*Nature  
Biotechnology* **26**, 561  
- 569 (2008)

**b**



$$N = 17 * 117 = 1989$$

# Комбинаторный взрыв

Одна библиотека: 5 точек рандомизации, 100 реагентов с отдельными функциями,  $N = 100^5 = 10$  млрд соединений

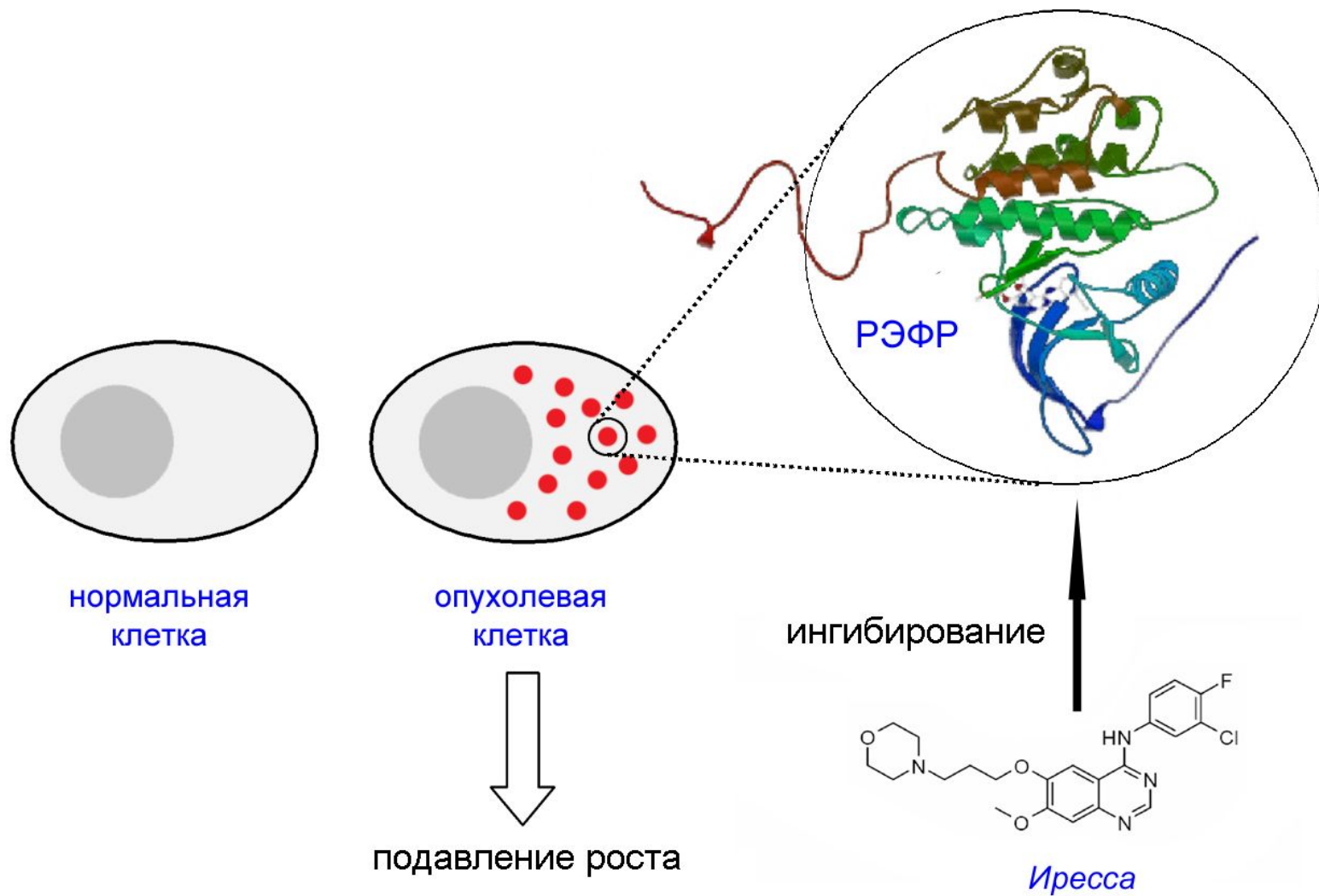
Реагентов отдельного вида могут быть тысячи (R-COOH, RR'NH, RSO<sub>2</sub>Cl, RCOCH=CH<sub>2</sub>, RCH<sub>2</sub>Cl и т.д.)

Реально синтезируют не более 500 соединений на одну библиотеку (ХимПаp).

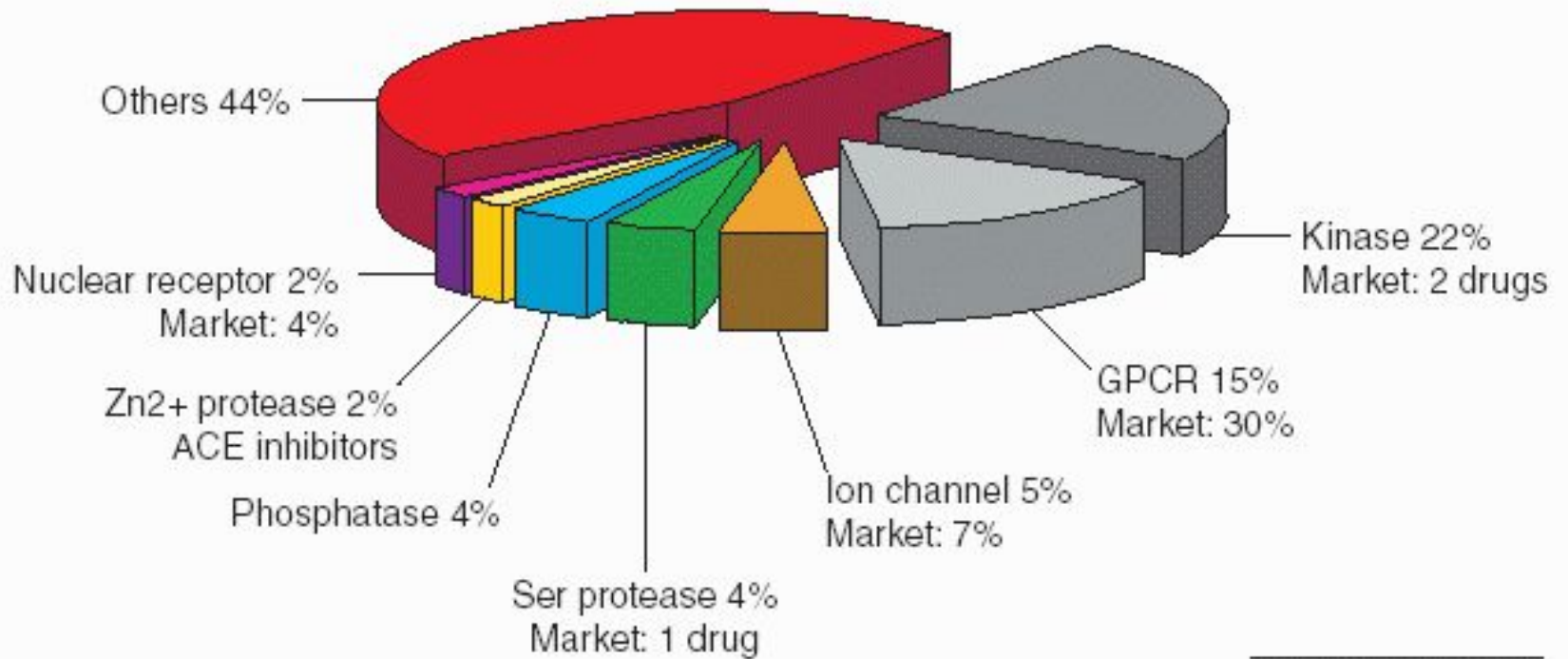
Как отобрать эти соединения?

Нужны методы рационального отбора или направленного дизайна!

# Основа ВПБС – действие на биомишень



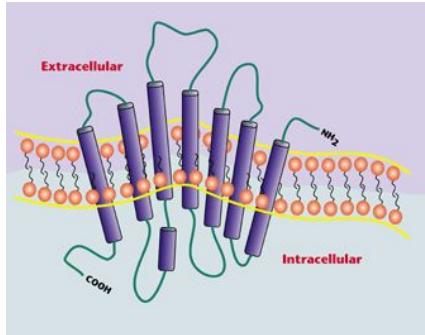
# Биомишени



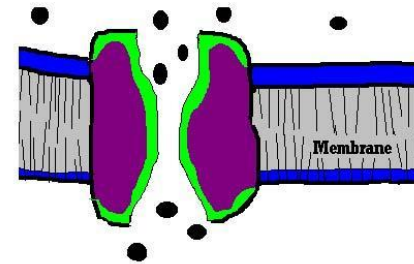
*Drug Discovery Today*



# Биомишени для лекарств



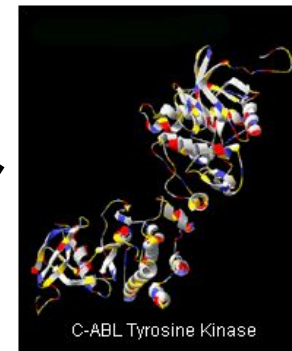
Рецепторы сопряженные с G-белками



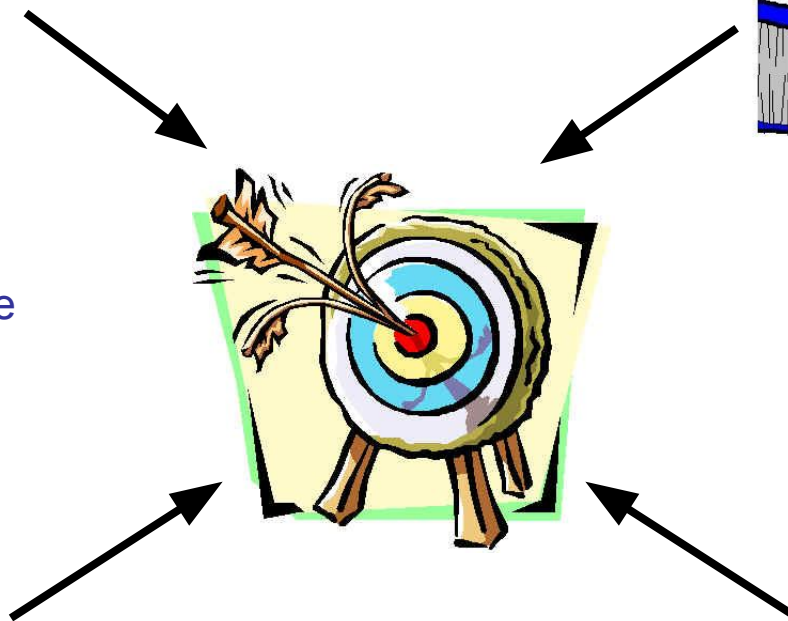
Ионные каналы



Ядерные рецепторы



Ферментные системы клеток



В настоящее время известно около 500 биомишеней.  
Потенциально – 5-10 тыс. биомишеней

# Высокопроизводительный скрининг



- Наиболее производительные системы ВПС могут скринировать до 1 млн. образцов в день.
- Лимитирующей стадией становится анализ результатов ВПС.

# Экономика

Время постройки пирамиды  
– 12-15 лет,  
цена пирамиды – до 1 млрд.  
долларов



- ✓ Очевидный ресурс – улучшение методов рационального дизайна и отбора соединений для синтеза и скрининга на основе современных медицинско-химических концепций

# Место медицинской химии

- **Виртуальный скрининг**

Рациональный отбор соединений на основе медицинско-химических концепций

- **Комбинаторный синтез**

Дизайн и оптимизация комбинаторных библиотек с использованием медицинско-химических концепций

- **Биологический скрининг**

«Хит-ту-лид» оптимизация с применением медицинско-химического инструментария

Благодарю за внимание!

E-mail: [balakin.kv@mipt.ru](mailto:balakin.kv@mipt.ru)