

Как делают лекарства

- Лекарственное средство – это терапевтическое вещество, используемое для профилактики или лечения заболеваний.
- Все препараты перед поступлением в продажу должны получить разрешение регуляторных органов государства, которые в соответствии с установленными международными принципами проводят оценку исследований лекарственных средств и выдают разрешения на их коммерческое применение.
- Наиболее распространенным типом лекарственных средств, производством которых традиционно занимается фармацевтическая промышленность, являются **химически синтезированные препараты**, например, аспирин.

Аспирин и его создатель Феликс Хоффман.

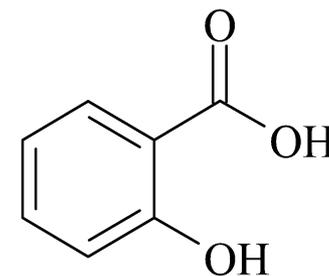


Аспирин родился как проявление сыновней любви, чтобы потом положить начало всемирному бизнесу. Старик, больной артритом и его сын, специалист в области химии, стали первооткрывателями в этой истории, которая за 120 лет и пять поколений насчитывает почти 20 миллиардов проглоченных таблеток. Аспирин - препарат, запатентованный в 1897 году химиком Феликсом Хоффманном и протестированный им сначала на отце, измученном болями в суставах, - является маркой, ставшей именем нарицательным.

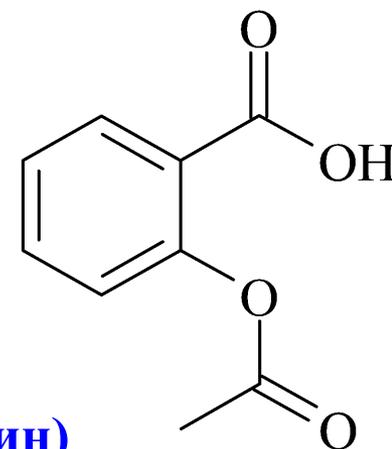
Этот препарат является самым продаваемым анальгетиком в истории, а также примером лекарственного средства, которым пользуются абсолютно все.

Матерью этого лекарства является ива. Хоффманн кипятил в течение трех часов вместе с салициловой кислотой уксусный ангидрид, чтобы ослабить горький запах и кишечные расстройства, на которые жаловался его отец после приема чистого настоя коры ивы. И, возможно, не случайно ива, приспособленная к жизни во влажном климате и на болотах, где малярия, лихорадка и ревматизмы переносятся намного острее, предлагает средство от этих болезней: **как догадался Парацельс, в тех же местах, в которых рождается болезнь, природа дарит и свое лекарство.**

Аспирин и салициловая кислота



- Считается, что салициловая кислота обеспечивает устойчивость растений к повреждению патогенами.
- В медицинской практике салициловую кислоту назначают в качестве антисептического средства наружно в виде растворов, присыпок, мазей и паст.
- Натриевая соль салициловой кислоты при приеме внутрь оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.
- Знаменитый аспирин также является синтетическим производным салициловой кислоты.



ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Медицина – очень консервативная область.

Ведется огромное количество исследований по всему миру в области медицины, но требуется очень много времени, чтобы они были внедрены в жизнь. В среднем, между созданием нового лекарства и началом его применения в практической медицине проходит около 5 - 10 лет.

Методы поиска новых лекарственных средств.

Этапы создания лекарственных препаратов.

1. Тонкий органический, биорганический и микробиологический синтез, идентификация, выделение и очистка соединений.
2. Скрининг (отбор биологически активных соединений) *in vitro*.
3. Создание модели лекарственной формы
4. Проверка биологической активности на животных (*in vivo*).
5. Оптимизация метода синтеза и разработка регламентов лабораторного, опытного и производственного.
6. Разработка лекарственной формы.
7. Исследование токсичности и мутагенности.
8. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики.
9. Клинические испытания.
10. Разрешение фармкомитета.

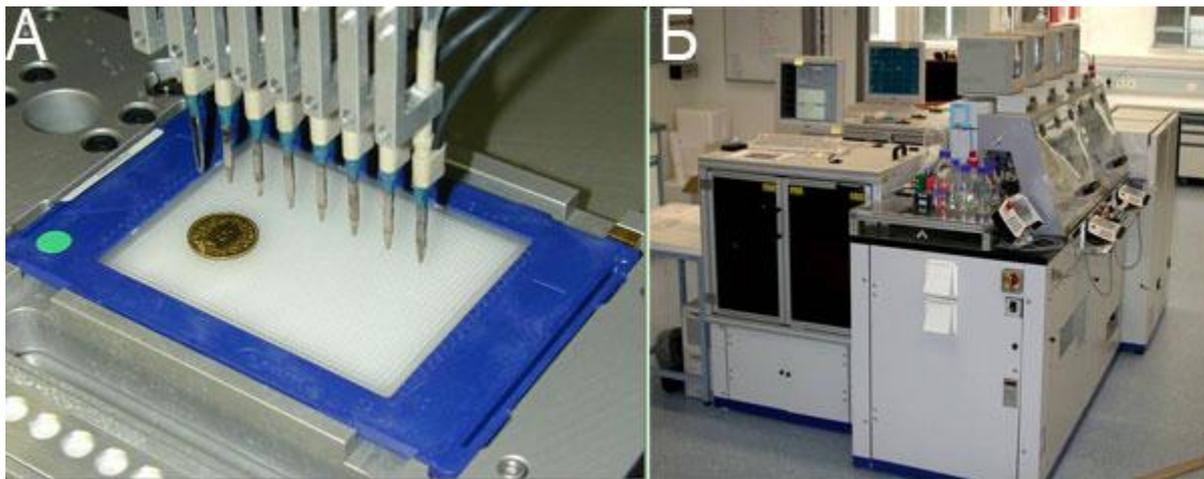
Этапы развития скрининга

- Еще 30 лет назад отбор биологически-активных соединений проводился на животных и для первичных испытаний требовались десятки граммов соединения.
- Для уменьшения затрат скрининг стали проводить на изолированных органах, а затем и на клетках. При этом масса вещества для биотестов сократилась до сотен миллиграммов.
- Успехи биотехнологии и доступность биомакромолекул (ферментов, белков-рецепторов, РНК и т.п.) позволили значительно снизить массу испытуемых веществ до микрограммов и существенно ускорили процесс скрининга.

Скрининг

- Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (> 10000) проверяется на активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе.
- Высокопроизводительный скрининг – это процесс, основанный на робототехнике и методах обработки данных, служащий для ускоренной идентификации веществ, антител или генов, которые регулируют определенные каскады биологических молекулярных процессов. Высокопроизводительный (**100000 ÷ 5000000** образцов).
- Производится тестирование способности большого количества потенциальных препаратов на способность связываться с молекулами-мишенями или биологической активности в отношении этих молекул.

Аппаратура для высокопроизводительного скрининга.



Установка для высокопроизводительного скрининга и считывания флуоресцентного сигнала Mark II Scarina. Работает с плашками, содержащими 2048 углублений (NanoCarrier). Полностью автоматическая (работает в круглосуточном режиме). Производительность — более 100000 лунок (образцов) в день.

- Принцип скрининга достаточно прост: в плашки, содержащие тестовую систему (например, иммобилизованная мишень или специальным образом модифицированные целые клетки), робот откапывает из пипетки исследуемые вещества (или смесь веществ), следуя заданной программе.
- Причем на одной плашке могут находиться тысячи «лунок» с тестовой системой, и объем такой лунки может быть очень мал, так же как и объем вносимой пробы (микро- или даже нанолитры).

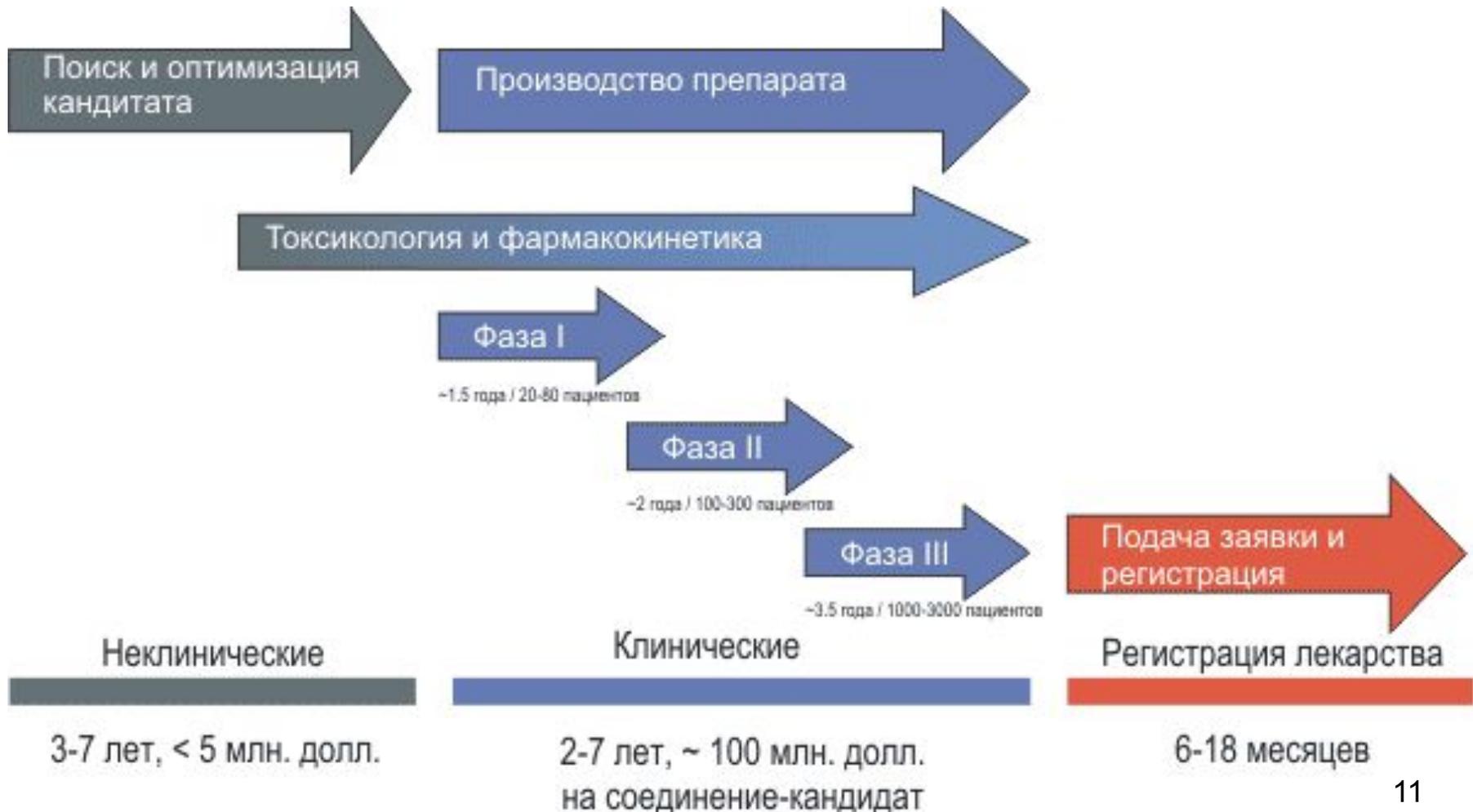
Данные скрининга - отправная точка для дальнейшего процесса разработки лекарства.



Клинические исследования

- Медицина — это область, в которой ни в коем случае не следует спешить.
- Поэтому в настоящее время процедура тестирования лекарств достаточно сложна, дорога и требует значительного времени (2-7 лет тестирования в клинике и от 100 миллионов долларов на одно соединение-кандидат).

Процесс разработки нового лекарства занимает от 6 до 10 лет. Затраты на клиническое тестирование одного соединения-кандидата составляют более 100 миллионов долларов США. Суммарная стоимость разработки, с учетом препаратов, не достигших рынка, часто превышает 1 миллиард долларов. Только один из 10 новых препаратов, которые достигают этапа клинических испытаний, в конечном итоге появляется в продаже.



Осуществляются мечты

Давняя мечта химиков и биологов — научиться создавать молекулы с определёнными заданными свойствами, которые могли бы стать основой молекулярных устройств или новых материалов с нужной биологической активностью.

Рациональный дизайн новых лекарственных средств

- Физиологическую активность химических соединений открывали, как правило, случайно, иногда по аналогии с природными препаратами или путём перебора.
- Химики-органики синтезировали разнообразные типы органических соединений и передавали их биологам на тестирование.
- Хотя подобный подход вряд ли можно назвать научным, тем не менее с его помощью находили и находят исключительно активные структуры и удачные лекарства.

Химики могут по заказу делать достаточно сложные вещества.

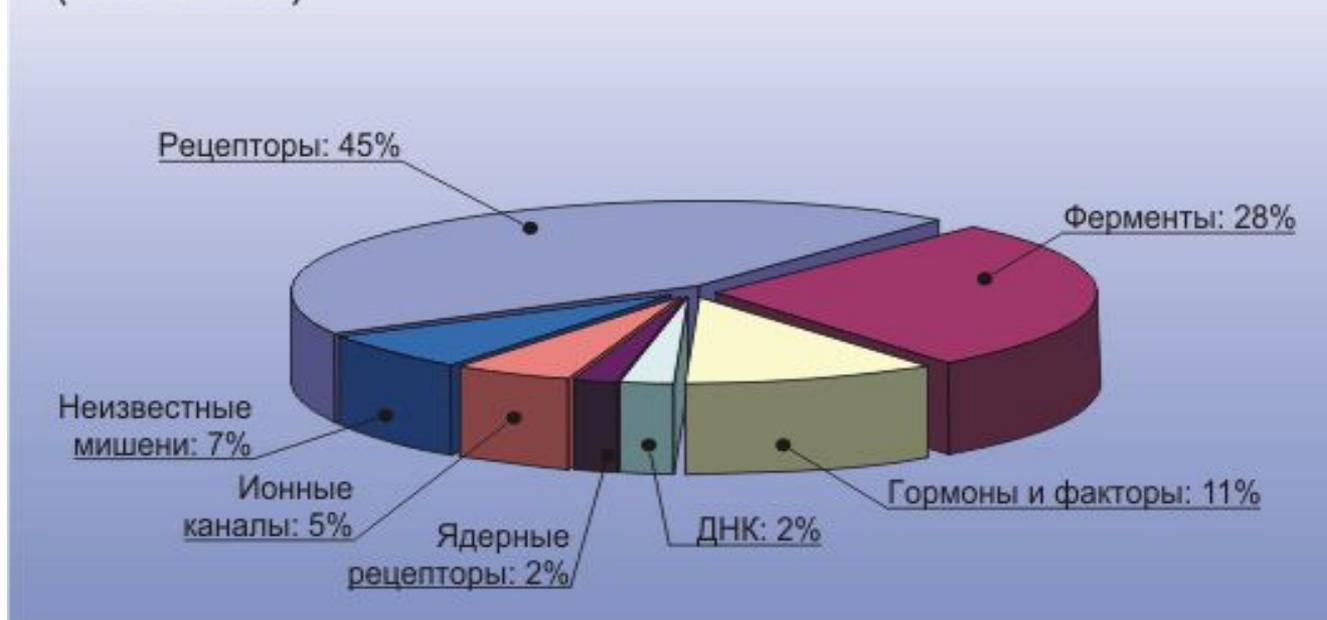
Сейчас уже синтезировано около 20 млн. соединений. Но из всего этого многообразия дальнейшее применение в клинической практике нашла только одна десятитысячная (10^3 – 10^4 веществ). В связи с этим возникает принципиальный вопрос „Что делать дальше?“ Получать ещё 20 млн. веществ и проверять их активность? А может быть, лучше попытаться понять, какие структуры будут заведомо иметь нужную физиологическую активность, и лишь затем их синтезировать? В настоящее время методология поиска лекарственных соединений существенно изменилась. Большинство химиков пытаются предсказать свойства.

Болезнь – нарушение работы белков.

- Любая болезнь на молекулярном уровне является следствием нарушения работы белков и/или кодирующих их генов. Геном человека содержит около 20 000 генов, кодирующих белки; действие же «сегодняшних» лекарств направлено не более чем на 500 «мишеней».
- В то же время, многие заболевания обусловлены дисфункцией не одного, а как минимум 5—10 связанных между собой белков и кодирующих их генов.
- **Из этого следует, что у фармацевтической промышленности есть ещё солидный запас по мишеням, на которые будут действовать лекарства будущего.**

Биохимическая классификация исследуемых в настоящее время биологических мишеней

Биохимическая классификация мишеней, используемых в современной фармацевтической промышленности (всего: 483)



Большую (>60%) долю рецепторов составляют мембранные G-рецепторы (GPCR, G-protein coupled receptors),

Драг-дизайн

- Основные понятия, используемые в драг-дизайне — это мишень и лекарство.
- Мишень — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие.
- Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты.
- **Лекарство — это химическое соединение (как правило, низкомолекулярное), специфически взаимодействующее с мишенью и тем или иным образом модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью.**

Поиск и утверждение мишени

- Исходя из информации о заболевании исследователи занимаются поиском потенциальной мишени для разработки новых лекарственных средств.
- В результате подобных поисков мишенью могут оказаться как уже известные, так и совершенно новые рецепторы.
- Более половины всех известных препаратов воздействуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком).
- Другое генетическое семейство – транспортные белки.
- Третий тип препаратов воздействуют на ионные каналы и ферменты.
- Мишени, а также, вероятно связанные с ними гены, изолируются с тем чтобы можно было изучить функцию гена (мишени).
- Свойства гена мишени анализируются на моделях заболевания, которые могут быть как клеточными моделями, так и на животных «валидизация».
- **Мишень себя оправдала, если воздействие на мишень оказывает благоприятное действие в модели заболевания.**

Рациональный дизайн лекарств

- Если посчитать, сколько всего структур может существовать в органической химии (перебор комбинаций атомов кислорода, углерода, водорода и азота), то получается около 10^{180} веществ. Теоретически каждое из них можно синтезировать и испытать, если для этого хватит атомов во Вселенной.
- В период 1990- 2010 гг. было синтезировано около 20 млн. (2×10^7) соединений.
- В настоящее время по данным Chemical Abstract Service известно более 65 млн. структур химических соединений

Рациональный дизайн лекарств

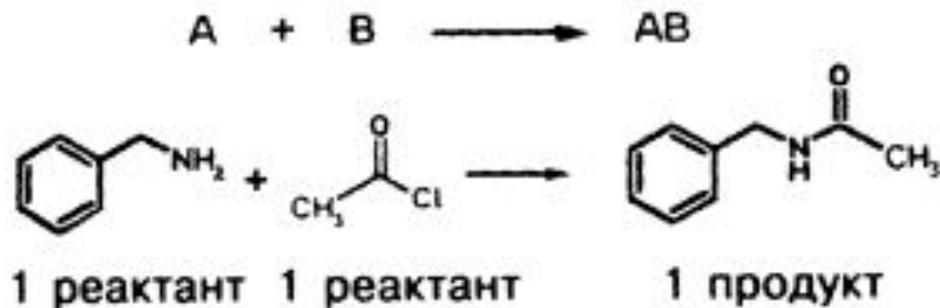
- Но из всего этого многообразия дальнейшее применение в клинической практике нашла только одна десятитысячная (10^3-10^4 веществ).
- Два пути ускорения создания новых лекарственных средств:
 1. Существенное ускорение эффективности синтеза. Получение большего количества органических соединений за единицу времени. **Комбинаторная химия.**
 2. Создание соединения с заранее заданной физиологической активностью. Целенаправленный синтез или рациональный драг-дизайн. **Медицинская химия.**

Биофакт.

- Из-за высокой вероятности неудачи и огромной стоимости вывода нового лекарственного средства на рынок существование компании зависит от успешных препаратов, которые приносят доход, достаточный для компенсации затрат на исследования и разработку как успешных препаратов, так и тех, разработка которых закончилась неудачей.

Комбинаторная химия (1991 г.).

- В отличие от классического подхода «одно соединение за другим», главный принцип комбинаторной химии — это одновременный синтез всей библиотеки («параллельный синтез»)



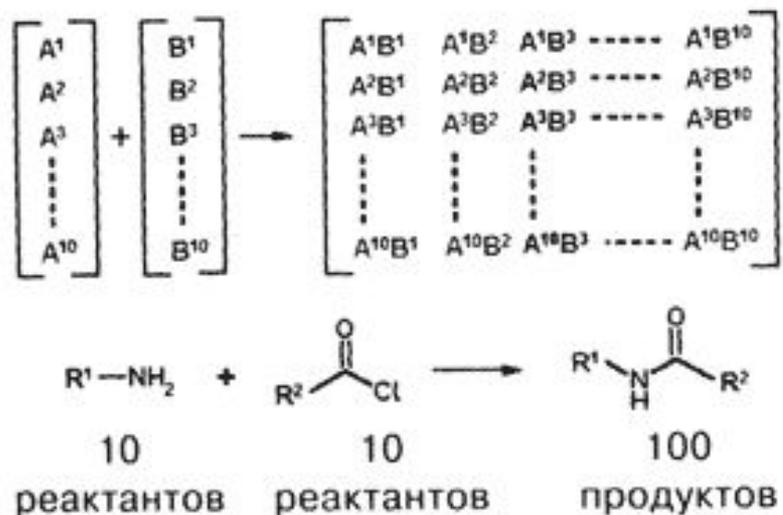
Классический органический синтез

КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ (СОЧЕТАТЕЛЬНАЯ ХИМИЯ)

Комбинаторная химия - методология химического (в первую очередь, органического) синтеза, имеющая своей целью синтез большого массива однотипных химических соединений (комбинаторных библиотек) наиболее быстрым и экономичным способом, используя специфические подходы и технологии. Необходимость синтеза обширных комбинаторных библиотек возникла в 1990-х гг. и была продиктована запросами тех областей промышленности, где поиск веществ с полезными свойствами нередко эффективнее вести путём эмпирического перебора (тестирования) свойств на больших выборках однотипных соединений.

Комбинаторная химия (1991 г.).

- В принципе все реакции можно провести в одной колбе, после чего получится смесь из ста продуктов. Эта ситуация, невысказанная для классического синтеза и традиционных биологических испытаний, оказалась вполне обычной для комбинаторной химии. Ведь ещё одна революционная особенность HTS-технологии состоит в том, что можно тестировать не каждое соединение по отдельности, а смесь веществ.



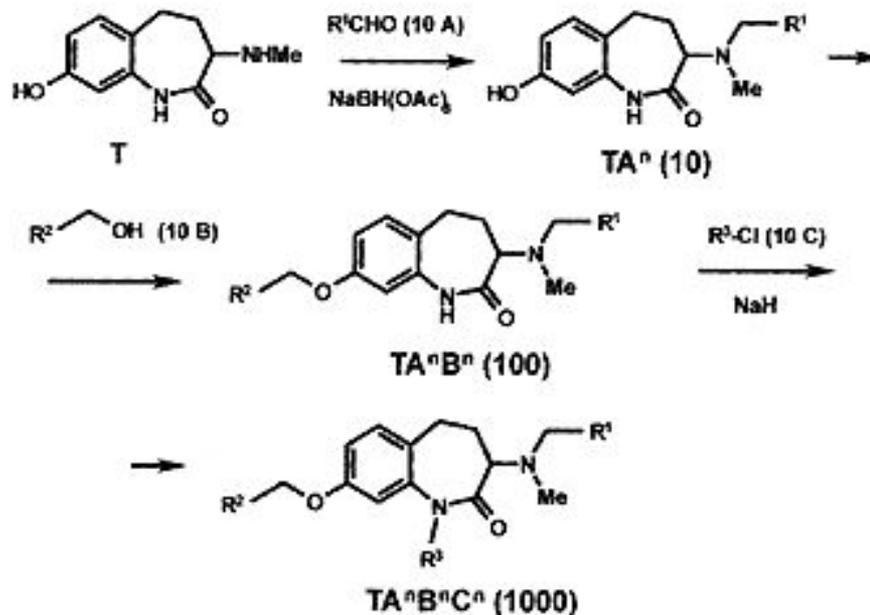
Комбинаторный органический синтез

Комбинаторная химия

- Существует и другой путь. Синтез библиотеки можно провести по отдельности в ста микропробирках. Их вставляют в специальный реакционный блок с большим количеством гнёзд, и с помощью многопозиционных пипеток-дозаторов вносят растворы исходных веществ. Блок закрывают общей крышкой, и все реакции проходят одновременно в одинаковых условиях (если нужно, блок нагревают и встряхивают специальным механизмом). В результате получают сто индивидуальных соединений, которые будут использованы для испытаний или для последующего параллельного синтеза.



Многостадийный комбинаторный синтез



Дериватизация темплейта. *T* — темплейт, *A*, *B*, *C* — билдинг-блоки последовательных стадий, *TA* — интермедиаты первого уровня, *TAB* — интермедиаты второго уровня, *TABC* — комбинаторная библиотека

Комбинаторная химия

- Комбинаторный синтез в сочетании с HTS-технологией резко увеличивает количество потенциальных кандидатов на роли высокоэффективных лекарств, но отнюдь не сокращает время, необходимое для всего комплекса испытаний (доклинических — на животных, а затем клинических). Самое главное в том, что поиск становится гораздо более целенаправленным, и тем самым экономятся время и средства, которые раньше тратились на отсеивание бесперспективных соединений.
- Отобранные эффективные образцы (хиты) можно синтезировать отдельно и всесторонне их охарактеризовать и исследовать.

Медицинская химия

- Предсказание свойств. Соотнесение структуры и свойств. Синтез не вещества, а свойств.
- Задача это довольно сложная.
- Дело в том, что химики, биологи и медики говорят на совершенно разных языках.
- Например, медик просит сделать препарат для понижения кровяного давления.
- Биохимик предлагает найти ингибитор ангиотензин конвертирующего фермента, ликвидация активности которого и приведёт к снижению давления.
- Язык химиков — структурные формулы, поэтому для них такая постановка задачи неприемлема. В ответ они не могут предложить ни конкретную структуру, ни даже класс требуемого соединения. Чтобы создание такого лекарства стало возможным, нужен переводчик биохимической (или фармакологической) информации на язык структурных формул.
- Роль такого переводчика как раз и играет **медицинская химия**.

Медицинская химия

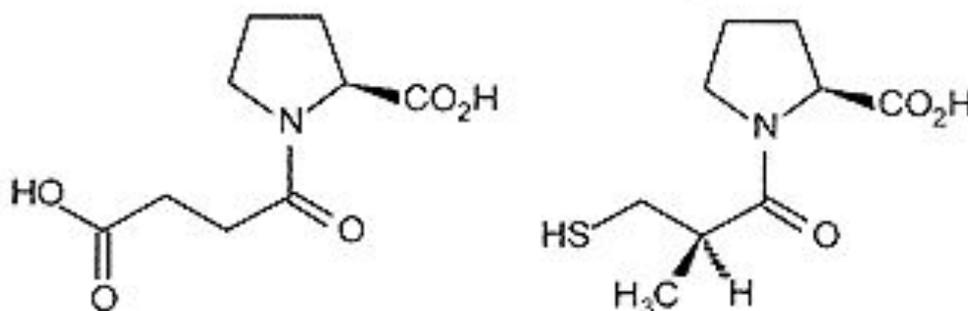
- Раздел химии, предметом которого является поиск и создание лекарственных веществ, выявление взаимосвязи между строением химических соединений и их биологической активностью, а также решение обратной задачи: конструирование молекулярных структур, обладающих заданной активностью.
- Медицинская химия играет роль своеобразного переводчика фармакологической и биохимической информации на язык органической химии, т. е. язык структурных формул.

Медицинская химия. Общая схема.

- Основная задача медицинской химии — создание соединений с заранее заданной физиологической активностью, так называемый рациональный драг-дизайн (**drug design**).
- Стратегию рационального дизайна лекарств можно условно разбить на три стадии:
 1. поиск соединений-лидеров
 2. оптимизация соединения-лидера
 3. разработка лекарства.

Поиск соединения лидера (hit)

- Соединение-лидер — это химическое соединение, которое имеет желаемую, интересную, но не оптимальную активность. Это структурный прототип будущего лекарства.



***N*-сукцинил-пролин** — соединение-лидер при создании препарата **каптоприла**, понижающего кровяное давление

Соединение-лидер

- Чтобы искать соединение-лидер, нужно знать его биомшень, то есть макромолекулу в организме человека, на которую наше будущее лекарство должно воздействовать, связываясь с ней.
- Мишенью служит макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию.
- В подавляющем большинстве случаев такой мишенью бывает белок (обычно рецептор или фермент).
- Стратегия поиска соединений-лидеров зависит от того, что известно о его биомшени, и, что известно о структурах уже существующих лигандов, которые с ней связываются.

Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн)

- Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн) во многом определяется тем, известны или нет трехмерные структуры молекулы-лиганда и рецептора-мишени. При этом более ценным является знание структуры рецептора, позволяющее проводить прямое моделирование.
- Мишень — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие.
- Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты. Лекарственные средства специфически взаимодействуют с мишенью и тем или иным образом модифицируют ее клеточный ответ.
- Одной из важнейших задач драг-дизайна является поиск и утверждение мишени. Для поиска потенциальной мишени используют всю возможную информацию о заболевании. В результате подобных поисков мишенью могут оказаться как уже известные, так и совершенно новые рецепторы.
- Более половины всех известных препаратов воздействуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком). Другое генетическое семейство возможных мишеней — транспортные белки. Третий тип препаратов воздействуют на ионные каналы и ферменты.

Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн)

- Мишени, а также, вероятно связанные с ними гены, изолируются с тем, чтобы можно было изучить функцию гена (мишени). Свойства гена мишени анализируются на моделях заболевания, которые могут быть как клеточными моделями, так и на животных.
- Мишень себя оправдала, если воздействие на нее оказывает благоприятный эффект на модели заболевания.

Поиск мишени.

- Определение мишеней происходит с использованием методов сравнительной и функциональной геномики. Геномные методы заключаются в подавлении синтеза мишени в тестовой системе путем получения мутантов с **генным нокаутом** (в которых ген мишени попросту отсутствует) или использования РНК-последовательностей, «выключающих» тот или иной ген.
- Мишени можно также инактивировать с помощью моноклональных антител или облучая мишень, модифицированную хромофором, лазерным излучением. Инактивация мишени также возможна с помощью низкомолекулярных лигандов-ингибиторов.
- Однако мишени, чьи функции определены лишь гипотетически, не могут служить отправной точкой для дальнейших исследований. Необходима многоступенчатая экспериментальная валидация, в результате которой может быть понята конкретная биологическая функция мишени применительно к фенотипическим проявлениям исследуемой болезни.

Нет информации о мишени.

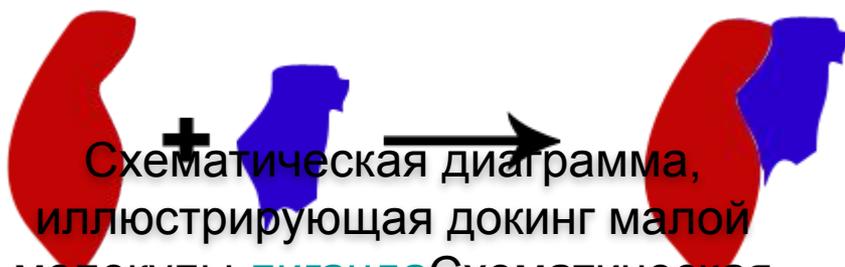
- Если о мишени ничего не известно, то используют комбинаторную химию и эмпирические правила Липинского.
- Поиск мишеней производится обычно с использованием методов компьютерного моделирования.
- На возможную структуру лигандов накладывается ряд ограничений, которые существенно сужают проводимый поиск.
- Согласно **правилу Липинского**, соединение, чтобы «быть похожим» на лекарство, должно иметь:
 1. менее пяти атомов-доноров водородной связи;
 2. молекулярный вес менее 500;
 3. липофильность ($\log P$ — коэффициент распределения вещества на границе раздела вода-октанол) менее 5;
 4. суммарно не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка количества акцепторов водородной связи).

Структура мишени известна структура лиганда - нет

- Когда структура мишени известна, а структура лиганда нет, то используется методика **de novo дизайн** (то есть дизайн «с нуля»).
- Это непосредственное моделирование 3D-структуры молекул, моделирование связывания лиганда с мишенью, а также виртуальный скрининг.
- Создают компьютерную пространственную модель молекулы-мишени, в том числе той её полости, с которой должно связываться лекарство.
- Потом на компьютере же совмещают эту полость с различными молекулами — кандидатами на роль лидера (эта процедура называется «докинг», по аналогии с заходом корабля в док).

Докинг

- Структуру гипотетических лидеров нужно подбирать таким образом, чтобы, во-первых, добиться **хорошего совмещения размеров молекулы с размером полости**, во-вторых, **увеличить взаимное связывание молекулы в полости мишени (за счёт слабых взаимодействий: водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д.)**. В результате можно подобрать структуру определённого размера и геометрии, которая хорошо подходит под мишень.
- Смоделированное соединение синтезируют, испытывают на активность и, если таковая обнаружится, берут его в качестве соединения-лидера.



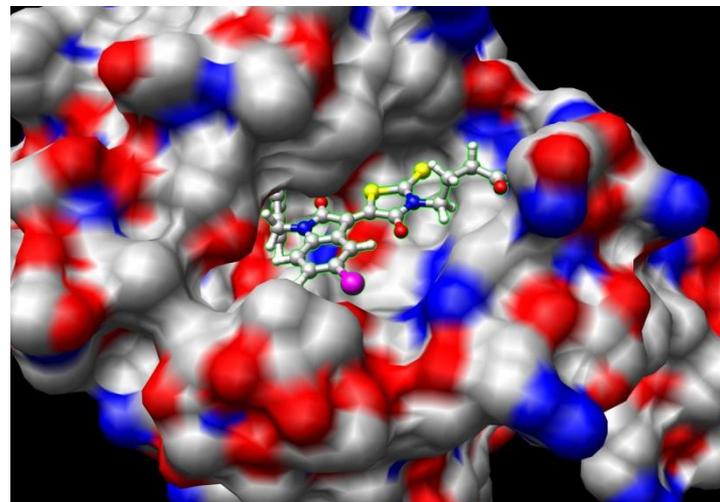
Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда

Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда (синяя)

с белковым

Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда (синяя)

Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда (синяя)



Малая молекула стыкуется с белком.

Программы для молекулярной стыковки

- Существует много программ для теоретической стыковки белков. Большая часть работает по следующему принципу: один белок фиксируется в пространстве, а второй поворачивается вокруг него разнообразными способами. При этом, для каждой конфигурации поворотов производятся оценочные расчеты по оценочной функции.
- Оценочная функция основана на поверхностной комплементарности, электростатических взаимодействиях, Ван-дер-Ваальсовском отталкивании и так далее. Проблема при этом поиске в том, что вычисления по всему конфигурационному пространству требуют много времени на вычисления, редко приводя к единственному решению.

Структуры и мишени и лиганда известны

- Ситуация упрощается, если в нашем распоряжении есть структуры биомишени, и воздействующего на неё лиганда.
- Исследователь заранее знает, для какого класса веществ ему нужно делать докинг, и фактически модифицирует в полости мишени структуру лиганда. Такой способ называется **структурно-обоснованным дизайном**.

Оптимизация

- Когда соединение-лидер найдено, начинается второй этап конструирования лекарства — оптимизация. Нужно так изменить соединение-лидер, чтобы оно имело нужную активность, селективность, растворялось в том, в чём удобно, не было токсичным.
- Химики синтезируют структурные аналоги соединения-лидера и тестируют их на определённую физиологическую активность.

Оптимизация

- Основная проблема на этой стадии заключается в том, что теоретически количество возможных аналогов огромно. Это значит, что и здесь необходимо применять рациональный подход, позволяющий предсказывать, какие именно аналоги нужно синтезировать. Для этого можно использовать опять же компьютерное моделирование, то есть докинг небольшого количества аналогов соединения-лидера с известной активностью. С его помощью удаётся понять, как расположены друг относительно друга химические группы, важные для связывания с мишенью, а значит, сократить количество синтезируемых аналогов.

Методы компьютерного моделирование при поиске новых лекарственных средств.

- Выбор стратегии компьютерного моделирования биологической активности веществ определяется наличием информации о структуре лигандов и рецепторов.
- Это моделирование может происходить по двум направлениям.
 1. Первое направление – это конструирование идеального «ключа» (т.е. медиатора), подходящего под естественный природный «замок» (т.е. рецептор). **В этом случае исследователь должен обладать исчерпывающей информацией о структуре рецептора.**
 2. Второе направление - это конструирование «замка» под имеющийся естественный «ключ», то есть в ситуации когда **отсутствуют данные о структуре рецептора.**
- Научные подходы, применяющиеся для этих целей, базируются на разнообразных технологиях, начиная с методов молекулярной генетики и заканчивая непосредственным компьютерным моделированием активной молекулы в трехмерном пространстве с помощью программ типа CAD (Computer Assisted Design).

Поройков В.В.



КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В
РАЗРАБОТКЕ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Институт биомедицинской химии им. В.Н.
Ореховича РАМН, 119121, Москва,
Погодинская ул., 10 <http://www.ibmc.msk.ru>

Структурно-обоснованный дизайн.

- Поиск лекарства упрощается, если в нашем распоряжении есть информация о структурах биомишени и воздействующего на неё лиганда. Исследователь заранее знает, для какого класса веществ ему нужно делать докинг, и фактически модифицирует в полости мишени структуру лиганда. Докинг-процедуры оценивают комплементарность известных структур данному активному центру. Такой способ называется структурно-обоснованным дизайном.

QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

- В том случае, когда **докинг невозможен, потому что неизвестна структура мишени**, а есть только информация, что у каких-то веществ есть нужная активность, обычно используют метод QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).
- Дословный перевод: количественное соотношение структура-свойство. В русском языке для него нет аббревиатуры, поэтому используют английское сокращение.
- Это направление возникло на стыке органической химии и математического моделирования.

QSAR

- Методологической основой метода QSAR является поиск корреляций между биологической активностью и структурными молекулярными свойствами (дескрипторами) для ряда сходных соединений с помощью статистических методов.

Несмотря на всю свою перспективность, компьютерные методы имеют ряд ограничений, которые необходимо иметь в виду, чтобы правильно представлять себе возможности этих методов.

Прежде всего, хотя компьютерные подходы и подразумевают проведение полноценных виртуальных экспериментов, необходима обязательная экспериментальная проверка полученных результатов. То есть, подразумевается тесное сотрудничество научных групп, проводящих компьютерный эксперимент, с другими экспериментальными группами.

Кроме того, компьютерные методы пока не в силах учесть всего разнообразия влияния лекарственного препарата на организм человека, поэтому эти методы не в силах ни упразднить, ни даже существенно сократить клиническое тестирование, занимающее основную долю времени в разработке нового препарата. Таким образом, на сегодняшний день роль компьютерных методов в драг-дизайне сводится к ускорению и удешевлению исследований, предшествующих клиническим испытаниям.

Разработка лекарства (завершающая стадия)

- Оптимизированный лидер ещё улучшают таким образом, чтобы он стал удобным для клинического использования и приобрёл нужные фармакокинетические характеристики.
- Часто на этой стадии структуру активных соединений снова изменяют. Здесь много методов с красивыми названиями: создание **биоизостеров, пролекарств, пептидомиметиков** и т. д. Это сугубо „медхимические“ понятия.

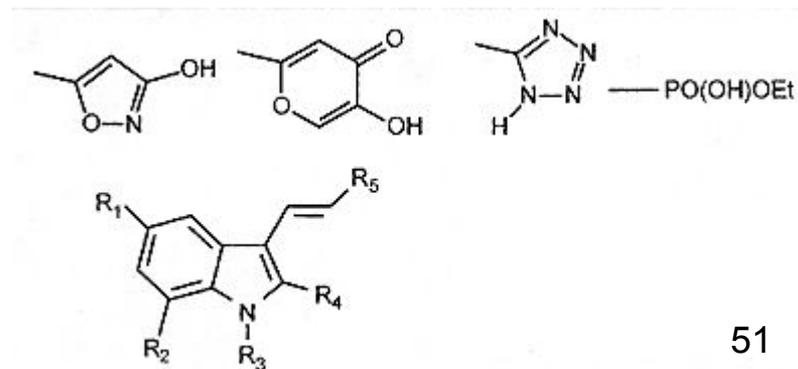
Биоизостеры.

- Биоизостеры (биоизостерные соединения) (от греческого слова - Bio (s) - жизнь, isos - равный, подобный, одинаковый и stereos - пространственный) представляет собой химическое вещество, полученное путем обмена атома или групп атомов на другие подобные атомы или группы атомов и сохраняет биологические свойства исходной субстанции.

Изостерическая или биоизостерическая замена.

- Термин „изостеры“ был введён ещё Ирвингом Ленгмюром в начале XX века: „Молекулы или ионы, которые содержат одинаковое число атомов и имеют одинаковое количество и расположение электронов“. Соответственно изостерическая замена в конструируемом лекарстве — это замена атома или группы на похожую по размеру или валентности. Если при этом сохраняется физиологическая активность, то замена называется „биоизостерической“. С помощью биоизостерической замены исследователям удаётся, например, уменьшить токсичность активного соединения, повысить его устойчивость к действию ферментативных систем организма и т. д.

Примеры группировок, которые кажутся „непохожими“ на карбоксильную группу (–COOH), но, тем не менее часто используются вместо неё при биоизостерической замене

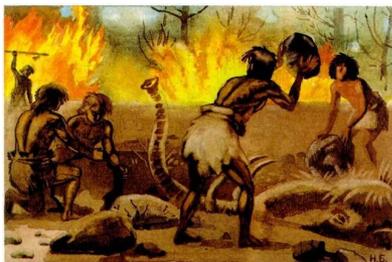




Перерыв

Растения – естественный и единственный источник разнообразных биологически активных соединений для древнего человека

- Пищевые растения — пряности
- Лечебные растения — медицина
- Ароматические растения — парфюмерия
- Органические красители — производство
- Ядовитые растения — война и охота
- **Раньше всех вторичными метаболитами интересовались:**
- Провизоры, фармацевты, криминалисты, парфюмеры

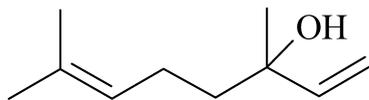


Многообразии лекарственных препаратов на основе терпенов.

- Эфирные масла.

В лечебных целях кориандровое масло используют при язвенной болезни, лечении и заживлении ран, как антисептик при простудах, гриппе, бронхиальных и легочных заболеваниях.

Линалоол

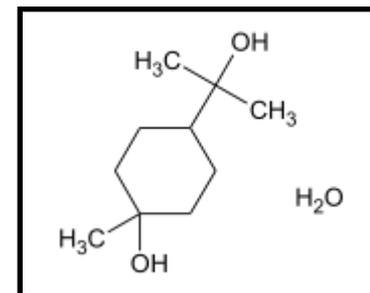


Гераниевое масло – производство 10 000 тонн в год
Гераниевое масло применяют в парфюмерии, ароматерапии, защищает от простуды, стимулирует иммунную систему



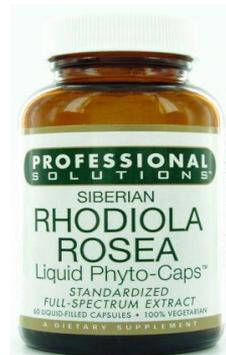
Гераниол при действии разбавленной серной кислоты изомеризуется в цис-изомер – нерол, а затем гидратируется по двойным связям и замыкается в моноциклический терпеновый гликоль – терпин, который в виде гидрата применяется как лекарственное средство (терпингидрат – таблетки от кашля).

Терпингидрат

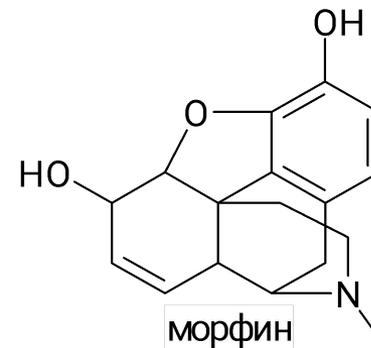


Лекарственные препараты растительного происхождения на основе фенольных соединений.

- Жидкий экстракт из корней и корневищ родиолы розовой («золотой корень»)
- Настойка пустырника
- Настойка боярышника
- Пижма. Из цветков пижмы обыкновенной получают сухой экстракт - танацехол



Алкалоиды



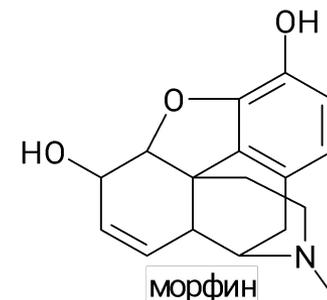
- История открытия алкалоидов:
- 1803 год выделение смеси алкалоидов опия (наркотин) – Ш.Дерон
- 1804 год выделение неочищенного морфина –А. Сеген
- 1806 год выделение чистого морфина Ф.Сертюнер
- 1822 год уснановлено наличие азота в морфине – Бюсси
- 1925-1927 год установлено строение морфина – Р. Робинсон (Нобелевская премия)
- 1951 год осуществлен синтез морфина – М.Гейтс
- 1955 год установлена полная стереохимия морфина –Д.Ходжкин.
- Всего на изучение морфина ушло 150 лет.

*Как хороши, как свежи были маки,
Из коих смерть схимичили врачи!
В.С.Высоцкий*



Опиумные войны.

- Главной целью активного навязывания наркотиков Китаю Британской Ост-Индской компанией и другими английскими купцами являлось получение огромного китайского золотого запаса, который накапливался веками.
- Накопление происходило за счёт того, что китайские купцы везли в Европу шёлк, фарфор, пряности, чай и другую восточную экзотику, получая за это серебряные и золотые деньги.
- Подсадив многие миллионы китайцев «на иглу», Великобритания обеспечила такой запас драгоценного металла, который позволил ввести золотой стандарт — сначала в самой Великобритании, а затем и в Европе (банк Ротшильдов).



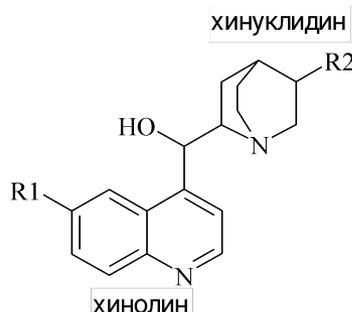
1835 году опиум составляет 3/4 всего импорта Китая; импортный опиум курили свыше 2 миллионов человек. В 1838 году объём продажи опиума составил 2000 тонн. По оценке современников, наркоманами стали от 10 до 20% столичных и от 20 до 30% провинциальных чиновников; в отдельных учреждениях этим занимались от 50 до 60% всех должностных лиц. Среди солдат и офицеров курение опиума стало повальным явлением. **Китайский народ был почти полностью деморализован.**

Опиумные войны.

- Контрабанда опиума продолжалась несколько десятилетий, пока в 1830-х годах Китай жесткими мерами не положил ей конец. В декабре 1839 года император **закрыл рынок страны всем коммерсантам из Англии и Индии**, что привело к объявлению Великобританией в апреле 1840 года войны Империи Цин.
- В августе 1841 года Великобритания направила в Китай экспедиционные силы, которые начали наступление. В то же время в китайских водах появились военные эскадры США и Франции. 29 августа 1842 года, после решающих побед и выхода к Нанкину, Великобритания навязала Империи Цин выгодный для себя «Нанкинский договор».
- По договору Империя Цин выплачивала Великобритании крупную контрибуцию, передавала остров Гонконг и открывала китайские порты для английской торговли.
- Английская корона получила от продажи опиума гигантский источник дохода. В Китае начался длительный период ослабления государства и гражданской смуты, что привело к закабалению страны со стороны европейских держав и гигантскому распространению наркомании, деградации и массовому вымиранию населения. Так, в 1842 году население Китая составляло 416 млн человек, из них 2 млн. наркоманов, в 1881 году — 369. млн человек, из них **120 млн. — наркоманов.**

Хинин

- Общая формула алкалоидов хинной корки:



Хинное дерево

- В настоящее время при лихорадке используют синтетические противомаларийные средства, а хинин применяют при устойчивости малярийного паразита к ним. Препараты на основе хинина и хинидона применяют в медицине как замедляющие сердечную деятельность при сердцебиении. На основе хинина производится известный напиток индийский тоник (*Schweppes*).



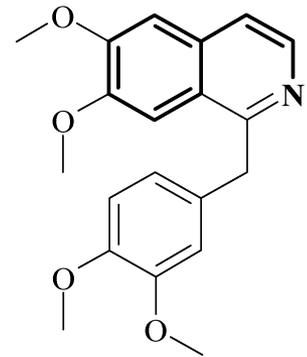
Лечебные свойства ягод можжевельника:
Противовоспалительное, бактерицидное и антисептическое действие. В комплексной терапии растворами лечат болезни печени, подагру, ревматизм, малярию.



Хинин — основной алкалоид коры хинного дерева с сильным горьким вкусом, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами, а также выраженным действием против малярийных плазмодиев.

Папаверин

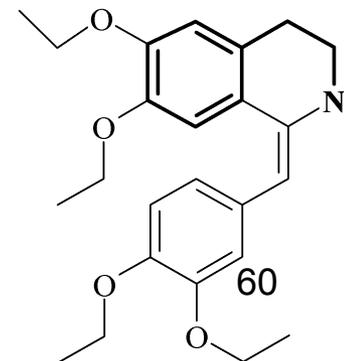
- Алкалоид изохинолинового ряда папаверин был впервые выделен из опия, который содержит 0,4 – 1,5 % этого алкалоида.
- В настоящее время папаверин получают синтетическим путем.
- Применяют препарат в качестве спазмолитического и сосудорасширяющего средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры брюшной полости, при гипертонии, стенокардии, а также при бронхиальной астме.
- На основе папаверина создан его синтетический аналог - но-шпа.



папаверин

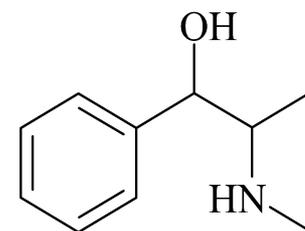


но-шпа



Эфедрин

- Эфедрин – алкалоид группы фенилаланина обнаружен в различных видах эфедры (*Ephedra*) из семейства эфедровые.
- Лекарственные свойства растения были известны еще в глубокой древности.
- Эфедрин оказывает адреноподобное действие и употребляется при лечении заболеваний аллергического характера и для расширения бронхов. Раствор эфедрина (0,5 – 1,0 %) используют при насморке.

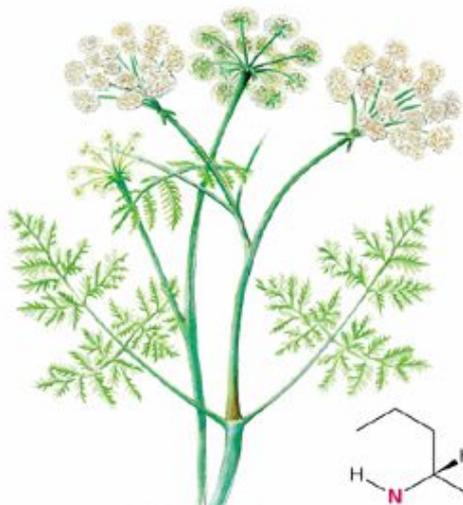


эфедрин

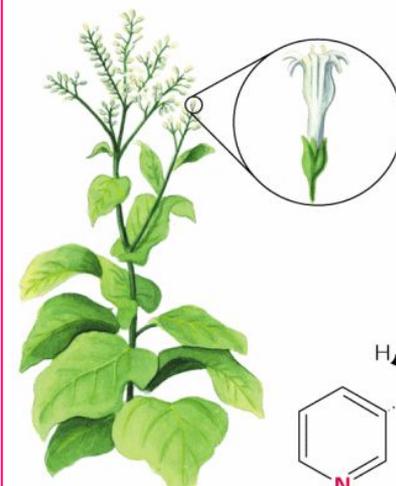
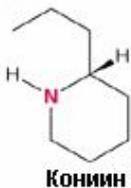


Алкалоиды – азотсодержащие «растительные яды»

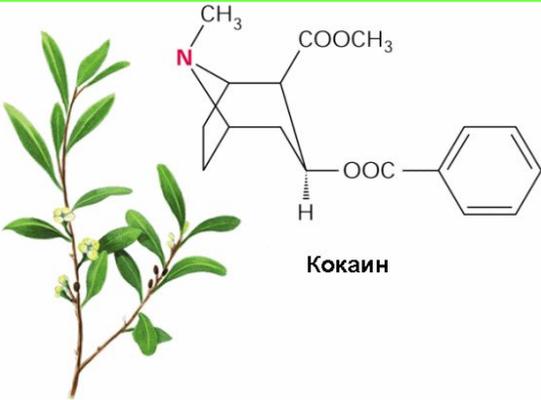
Картина Жака-Луи Давида «Казнь Сократа»



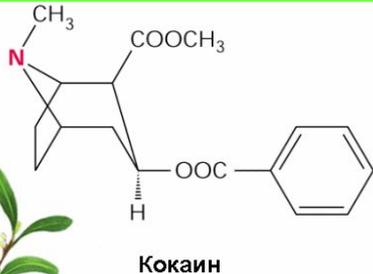
Conium maculatum



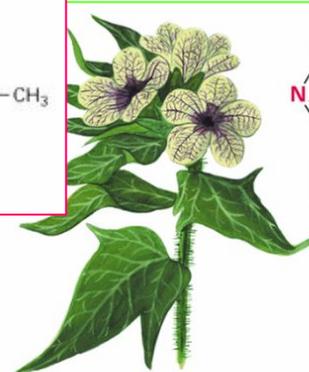
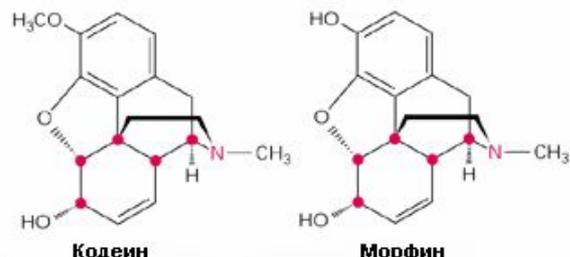
Nicotiana tabacum



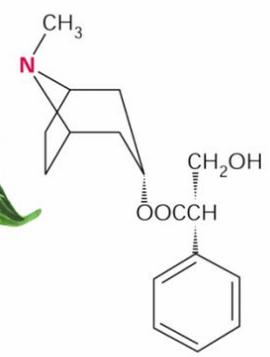
Erythroxylon coca



Papaver somniferum

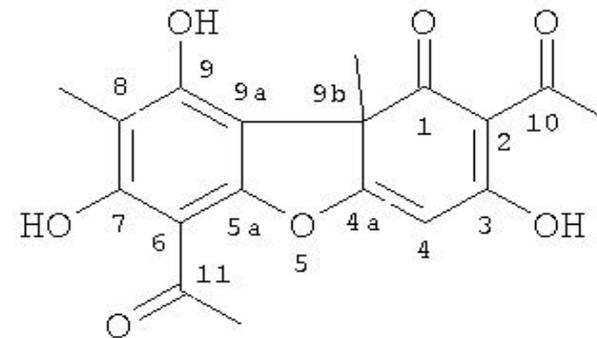


Белена
Hyoscyamus niger



Усниновая кислота.

- Наиболее изученным биологически активным вторичным метаболитом лишайников является усниновая кислота. Хорошим источником усниновой кислоты являются различные виды лишайников, например лишайники родов *Usnea* и *Cladonia*, в которых это соединение является основным метаболитом. В промышленных масштабах усниновую кислоту извлекают экстракцией из цетрарии исландской, исландского мха или ягеля.



Маленькому мальчишке шьют особые штаны с гульфиком, как у моряка. В этот гульфик закладывают мох, который по мере надобности заменяется более свежим.
(Юрий Рытхей. «Сон в начале тумана»)

В старину, поранившиеся охотники обкладывали рану лишайником и могли больше не беспокоиться за ее чистоту, гной в ране не⁶⁴ образовывался.

Лекарственные препараты на основе лишайниковых кислот

Первый фармацевтический препарат под названием **Евозин** на основе лишайниковых кислот создан в Германии в 50-х годах. Он имел выраженную противомикробную активность благодаря наличию в составе еверниевой и усниновой кислот. Уснинат натрия, растворенный в пихтовом бальзаме (бальзам Бинан), эффективно применяется в хирургической практике при трансплантации тканей.

Усниновая кислота применяется также в средствах по уходу за полостью рта (ополаскиватели, зубные пасты) так как она активна против *Streptococcus mutans*.



Исландский мох

На основе экстрактов исландского мха производятся лекарственные препараты серии **Бронхикал** (Германия).

Исландский мох еще со средневековья широко используется в народной медицине стран Северной Европы как обволакивающее средство при простуде и бронхитах. Отварами исландского мха (цетрарии) лечили дизентерию, диспепсию, хронические запоры и другие расстройства желудочно-кишечного тракта. Слоевище цетрарии также широко применяли при лечении туберкулеза легких, коклюша, бронхита, ларингита, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний. Как наружное средство цетрарию использовали в виде примочек из отвара при ранах, ожогах и язвах.

Биологическая активность грибных тритерпенов.



- Выделенный из чаги тритерпен инотодиол отличается от ланостерола всего на одну гидроксильную группу.
- Инотодиол проявляет ярко выраженную противораковую активность.
- Из чаги в настоящее время получают ряд лечебных препаратов, которые применяют при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и в качестве симптоматического средства, улучшающего общее состояние онкологических больных.



Зимой 1952
года у
Александра
Солженицына
обнаружили
рак

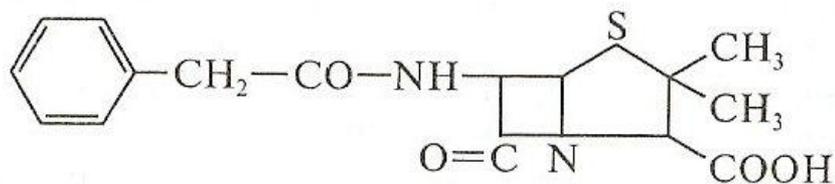
Антибиотики

Промышленные мутантные штаммы - «суперпродуценты» антибиотиков.

Антибиотики – это химические вещества, вырабатываемые живыми организмами (или получаемые на основе природных веществ), обладающие способностью подавлять размножение или разрушать клетки различных микробов и опухолей. Антибиотики разрушают или тормозят развитие клеток бактерий грибов или опухолей. Однако антибиотики абсолютно неэффективны против **вирусов**.

Технологические требования:

1. Супервысокая продуктивность.
2. Антибиотик, образуемый в огромных количествах, не должен влиять на собственный биосинтез и жизнедеятельность своего продуцента.
3. Максимум концентрации антибиотика достигается когда рост культуры уже завершен.
4. Антибиотик синтезируется в местах клетки, изолированных от мест жизненно важных для жизнедеятельности этой клетки.
5. Транспорт антибиотика через оболочку клетки односторонний.



Бензилпенициллин

Эргоалкалоиды

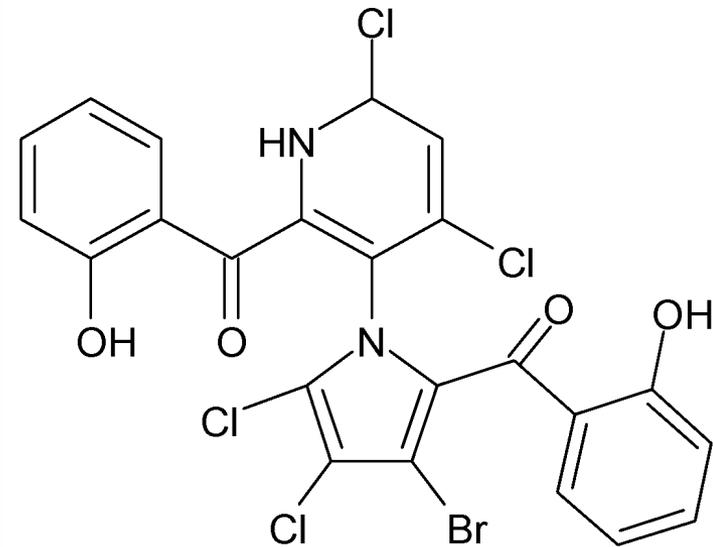


- Открытие эрголиновых алкалоидов связано с изучением заболевания, получившего название эрготизм, периодические вспышки которого наблюдались в Европе вплоть до XX в. Заболевание характеризовалось перемежающимися ощущениями жара и холода в конечностях с последующим онемением, судорогами и конвульсиями. Пораженную конечность приходилось ампутировать из-за развития сухой гангрены.
- Исследования установили связь эпидемий с употреблением в пищу ржи, зараженной паразитическим грибом спорыньей. В дальнейшем было установлено, что в спорынье содержатся эрголиновые алкалоиды (эргометрин, эрготамин, эгокристин, эрготоксин, эгокриптин и другие).

Биогенез морских метаболитов необычен

Биосинтез морских метаболитов осуществляется ранее неизвестными ферментами и сопровождается необычными перегруппировками. В отличие от вторичных метаболитов растений и грибов в молекулы морских метаболитов включаются химические элементы, присутствующие в морской воде. Среди вторичных метаболитов морских организмов много галогенпроизводных.

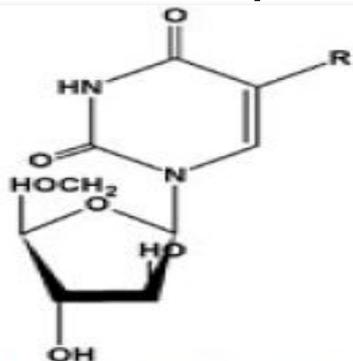
Часто у защитных метаболитов для увеличения растворимости имеются полярные группы, например сульфатные. Вторичные метаболиты морских организмов имеют необычное строение молекулярного скелета и содержат редкие для природных соединений функциональные группы, например, бромалленовый или ениновый фрагменты.



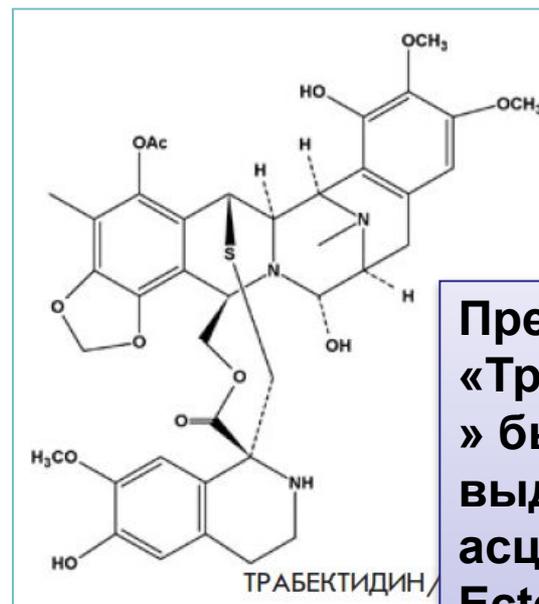
Антибиотик
маринопиррол
обладает высокой
активностью против
штаммов золотистого
стафилококка.

Особенности физиологического действия морских алкалоидов.

Для морских алкалоидов характерны необычные гетероциклические структуры, не свойственные наземным организмам.



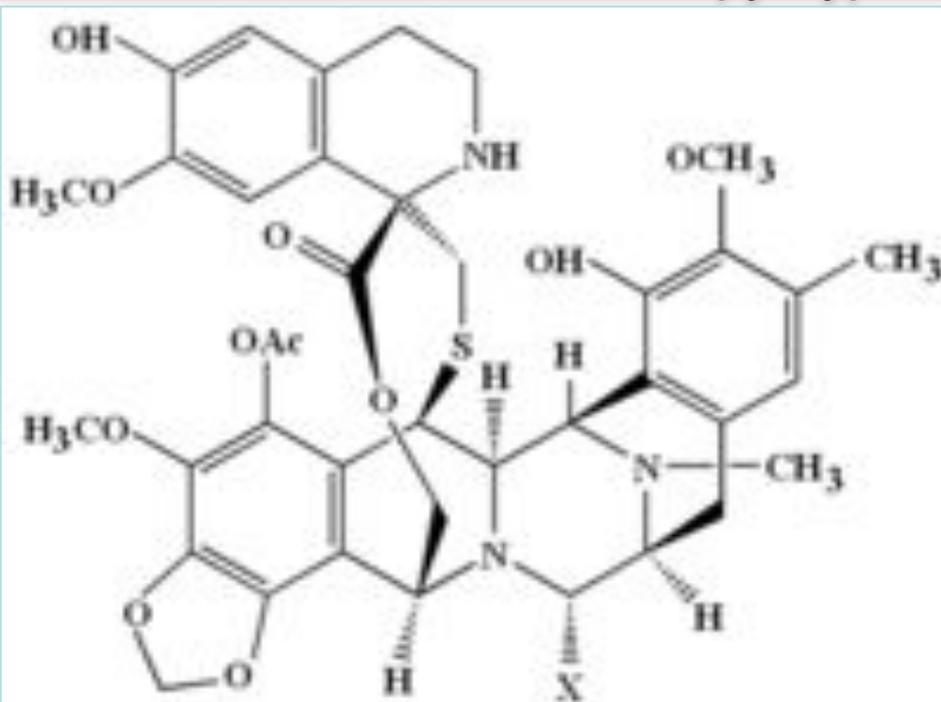
R=H СПОНГОУРИДИН
R=CH₂ СПОНГОТИМИДИН



Спонготимидин и спонгоуридин, выделенные из губки *Tethya cripta*, стали основой для синтеза противовирусных препаратов.

Препарат «Трабектидин» был выделен из асцидии *Ecteinascidia Turbinata*. Используется для лечения сарком мягких тканей.

Наиболее перспективным эктейнасцидином является эктейнасцидин 743, с помощью которого предпринимаются попытки клинического лечения злокачественных опухолей. Et 743 обладает сложной трис(тетрагидроизохинолинфенольной) структурой.



Эктейнасцидин
743 (X=OH)

В настоящее время эктейнасцидин получают путем выделения из экстрактов морского оболочника *Ecteinascidia turbinata* и пытаются найти биотехнологические альтернативные способы препаративного получения.



Асцидия *Ecteinascidia
turbinata*

Методы обнаружения лекарственных средств природного происхождения.

Воспроизведение биогенных веществ.

- Хотя возможности обнаружения лекарственных веществ в природных объектах существенно ниже, чем среди веществ полученных химическим синтезом, тем не менее, определенный интерес представляет стратегия поиска новых лекарственных средств природного происхождения.
- С целью систематизации и облегчения поиска новых лекарственных средств в природе разработаны современные методологические подходы, основанные как на фундаментальных законах природы, в частности на законе гомологических рядов, так и на глубоком изучении опыта народной медицины и нетрадиционных медицинских систем.

- Этноботаника.



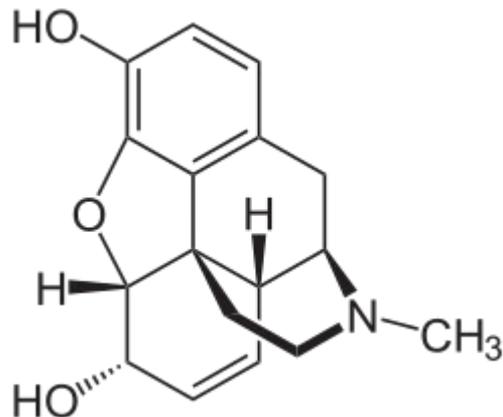
Химическая модификация биологически активных соединений.

Другим путем изыскания новых лекарственных средств является химическая модификация соединений с известной биологической активностью. Главная задача таких исследований заключается в создании новых препаратов (более активных, менее токсичных), выгодно отличающихся от уже известных. Исходными соединениями могут служить естественные вещества растительного или животного происхождения.

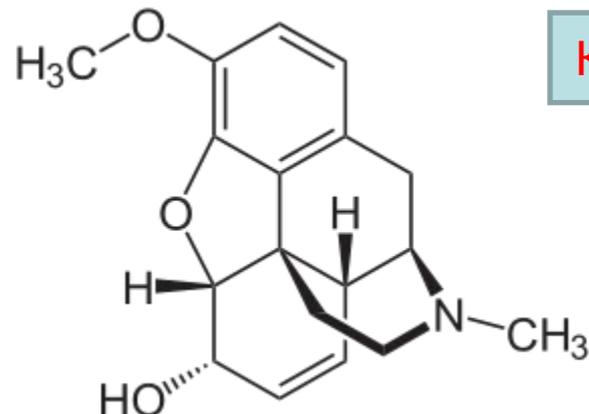
Так, на основе гидрокортизона, продуцируемого корой надпочечника, синтезированы многие значительно более активные глюкокортикоиды, в меньшей степени влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип.

Известны сотни синтезированных сульфаниламидов, барбитуратов и других соединений, из которых лишь отдельные вещества, структура которых обеспечивает необходимые фармакотерапевтические свойства, внедрены в медицинскую практику.

Морфин



Кодеин



Основные направления поиска новых лекарственных средств.

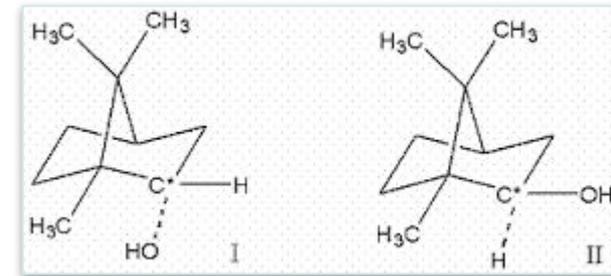
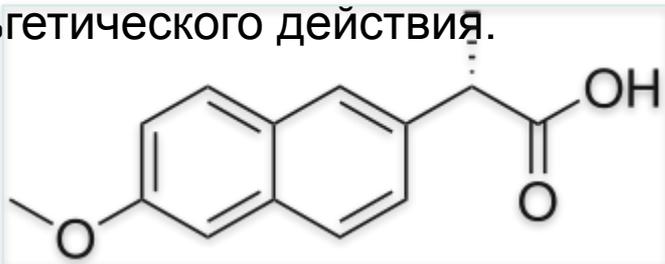
- *Модификация структур существующих лекарственных средств.*
- Этот путь поиска новых лекарственных средств является теперь весьма распространенным. Химики-синтетики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например метиловый — этиловым, пропиловым, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например, серу или селен, производят изостерические замены. Этот путь позволяет увеличить активность лекарственного препарата, сделать его действие более избирательным, а также уменьшить нежелательные стороны действия и его токсичность.

Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- **Синтез стереоизомеров.**

Фармакологическая активность определяется не только размерами и формой молекулы, но и в значительной степени — их стереометрией. У геометрических изомеров может меняться не только фармакологическая активность, но и токсичность.

Напроксен. Один оптический изомер проявляет активность при лечении артрита, другой изомер вызывает отравление печени без анальгетического действия.



Пара оптических изомеров камфоры: (d) - и (l) – камфора, а также оптически неактивная (рацемическая) камфора. Природную «японскую» d-камфору получают из камфорного лавра.

Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- **Биотехнология** — одно из главных направлений получения лекарственных средств из микроорганизмов, тканей растений и животных. При этом получают как комплексные препараты, так и индивидуальные вещества.
- На основе биотехнологии удалось создать десятки новых лекарственных средств. Так, получены большинство антибиотиков, инсулин человека; гормон роста; интерфероны; интерлейкин-2; факторы роста, регулирующие гемопоз - эритропоэтин, филграстим, молграмостим; антикоагулянт лепирудин (рекомбинантный вариант гирудина); фибринолитик урокиназа; тканевый активатор профибринолизина алтеплаза; противолейкемический препарат L-аспарагиназа и многие другие.

Основные направления поиска новых лекарственных средств.

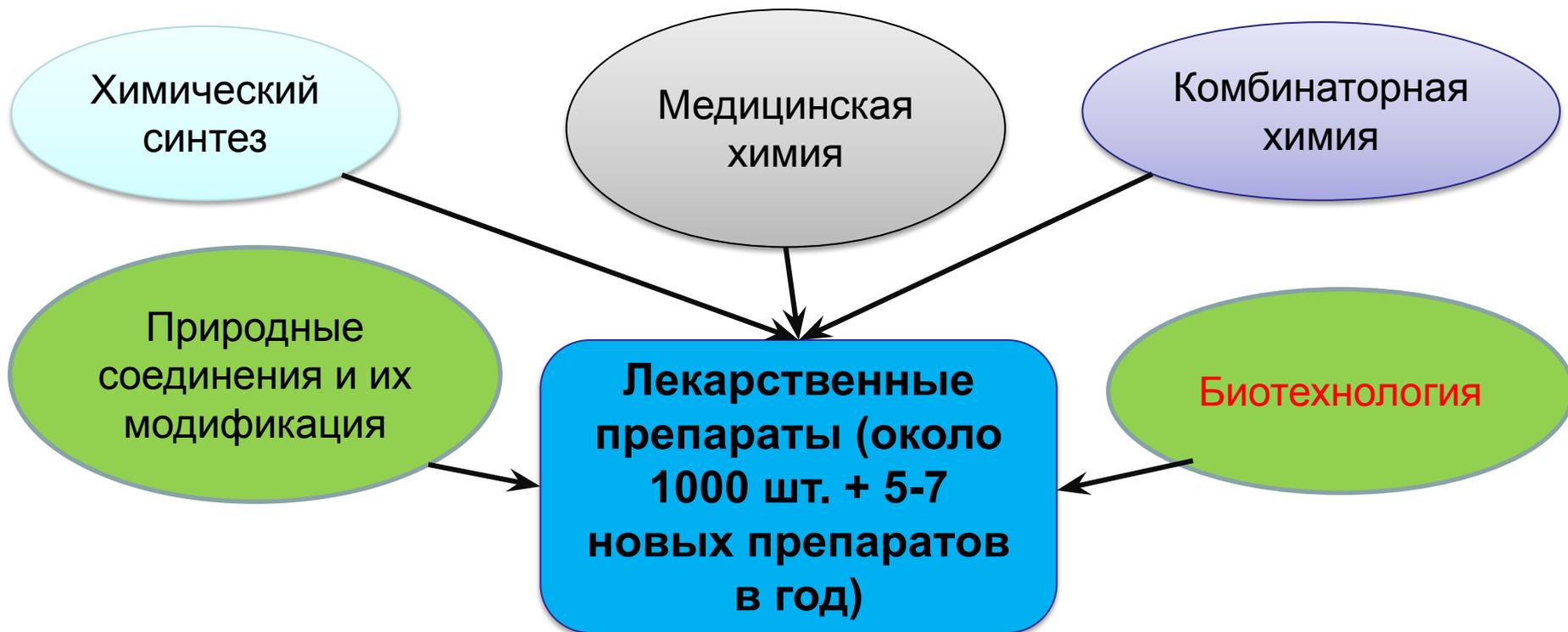
- **Генная инженерия.** Одним из направлений ее является пересадка гена, вырабатывающего в клетках организма физиологически активные вещества белковой структуры, в непатогенные микроорганизмы, например, кишечную палочку. Таким методом к концу 70-х годов был получен первый коммерческий препарат — человеческий инсулин.



Скорость введения новых лекарственных препаратов на мировой рынок с каждым годом уменьшается.

- 1998 г. на мировой рынок было введено всего 35 новых веществ.
- В 2000 г. выдано разрешение на 27 новых субстанций, из которых только **9** были идентифицированы как клинически значимые.

Основные направления поиска новых лекарств

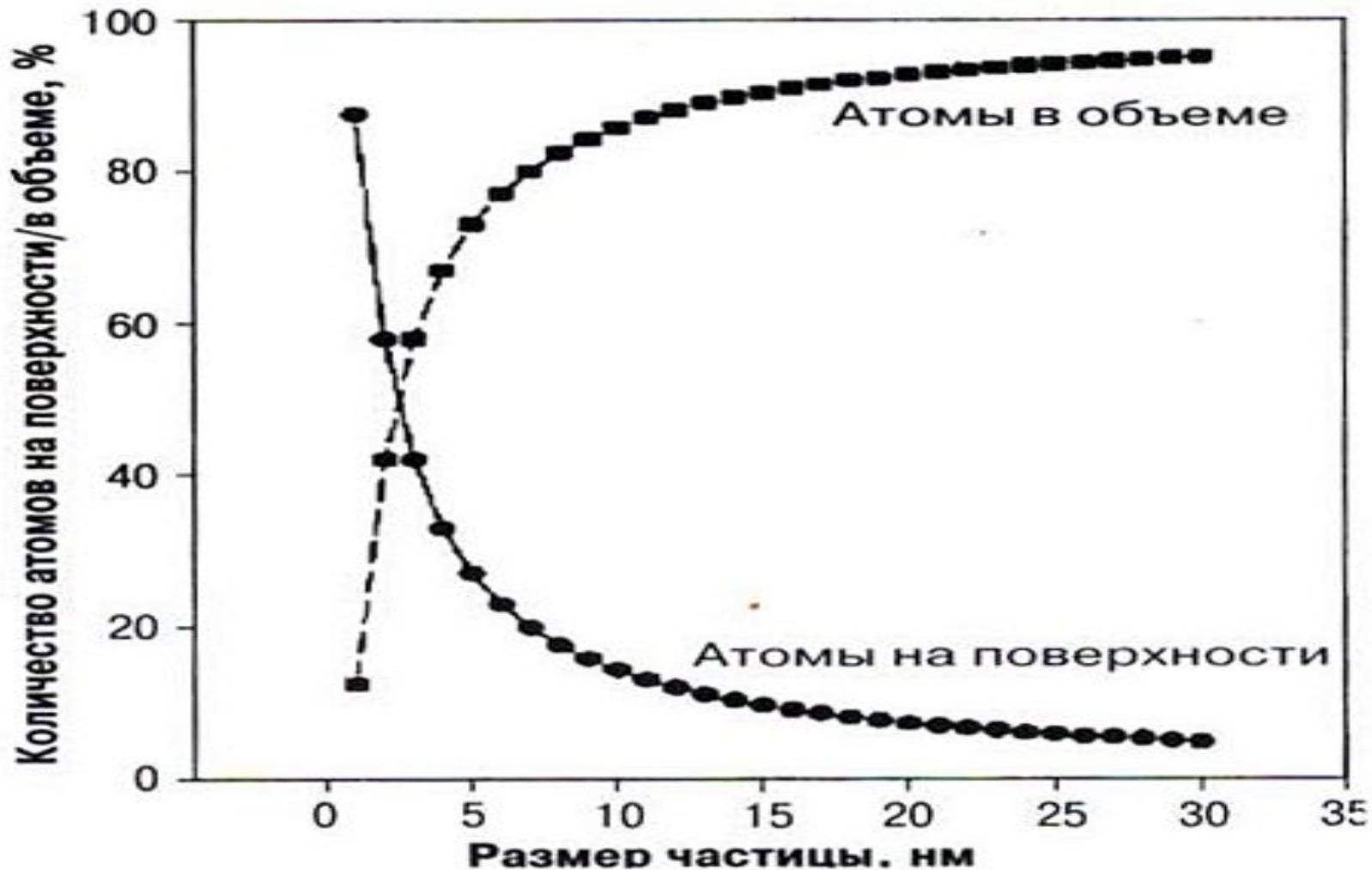


Нанотехнология

История нанотехнологии и основные этапы ее развития.

- Современная история нанотехнологий начинается в 1959, когда Нобелевский лауреат физик Ричард Фейнман, сделал сообщение под названием “There’s Plenty of Room at the Bottom” (что можно перевести как «Внизу много места»). Р.Фейнман указал на фантастические перспективы, которые сулит изготовления материалов и устройств на атомном и молекулярном уровнях.
- Термин нанотехнология (nanotechnology) был впервые предложен в 1974 г. профессором Университета Токио Norio Taniguchi для обозначения процессов управления свойствами материалов на нанометровом масштабе.
- Реально работы в области нанотехнологий начались с 80-х годов XX века. В этот период были созданы инструменты для изучения наноструктур.
- В это время были созданы электронная и туннельная микроскопии высокого разрешения, оборудование позволяющее видеть и манипулировать индивидуальными атомами.



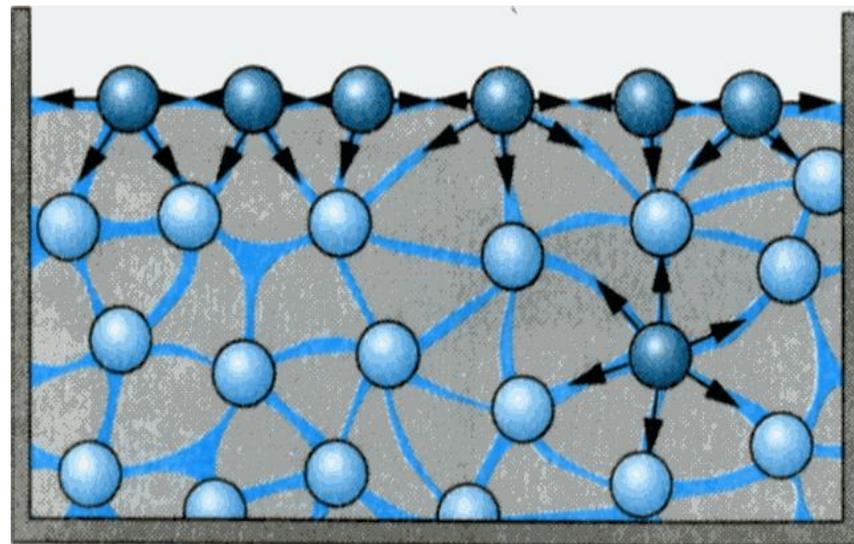


Доля «поверхностных» и «объемных атомов в наноматериалах

В основном состоянии все атомы и молекулы вещества находятся внутри, в то время как в наночастицах — на поверхности, что резко изменяет их свойства.

Атомы, расположенные на поверхности кристаллов, находятся в особых условиях.

Силы, удерживающие атомы в узлах кристаллической решётки, действуют на них только с одной стороны. В результате, на поверхности всех кристаллов образуется как бы плёнка жидкости. Кстати, поэтому лёд и скользкий. Беспорядочное расположение молекул воды на поверхности соответствует плёнке жидкости, а гексагональная кристаллическая структура сохраняется только в толще льда.



В наном мире меняется активность ферментов.

Включение ферментов в наноразмерную матрицу существенно изменяет его поведение.

Выявлены парадоксальные эффекты влияющие на активность фермента.

Обнаружено явление «суперактивности» некоторых ферментов, а также зафиксирован связанный с этим «гормезис» (стимулирующее действие слишком умеренных доз препаратов).

Кроме того, возможна регуляция структуры, активности и стабильности фермента, диссоциация на активные субъединицы и ассоциация в надмолекулярные комплексы, в том числе между несколькими белками.

Упаковка лекарственных веществ.

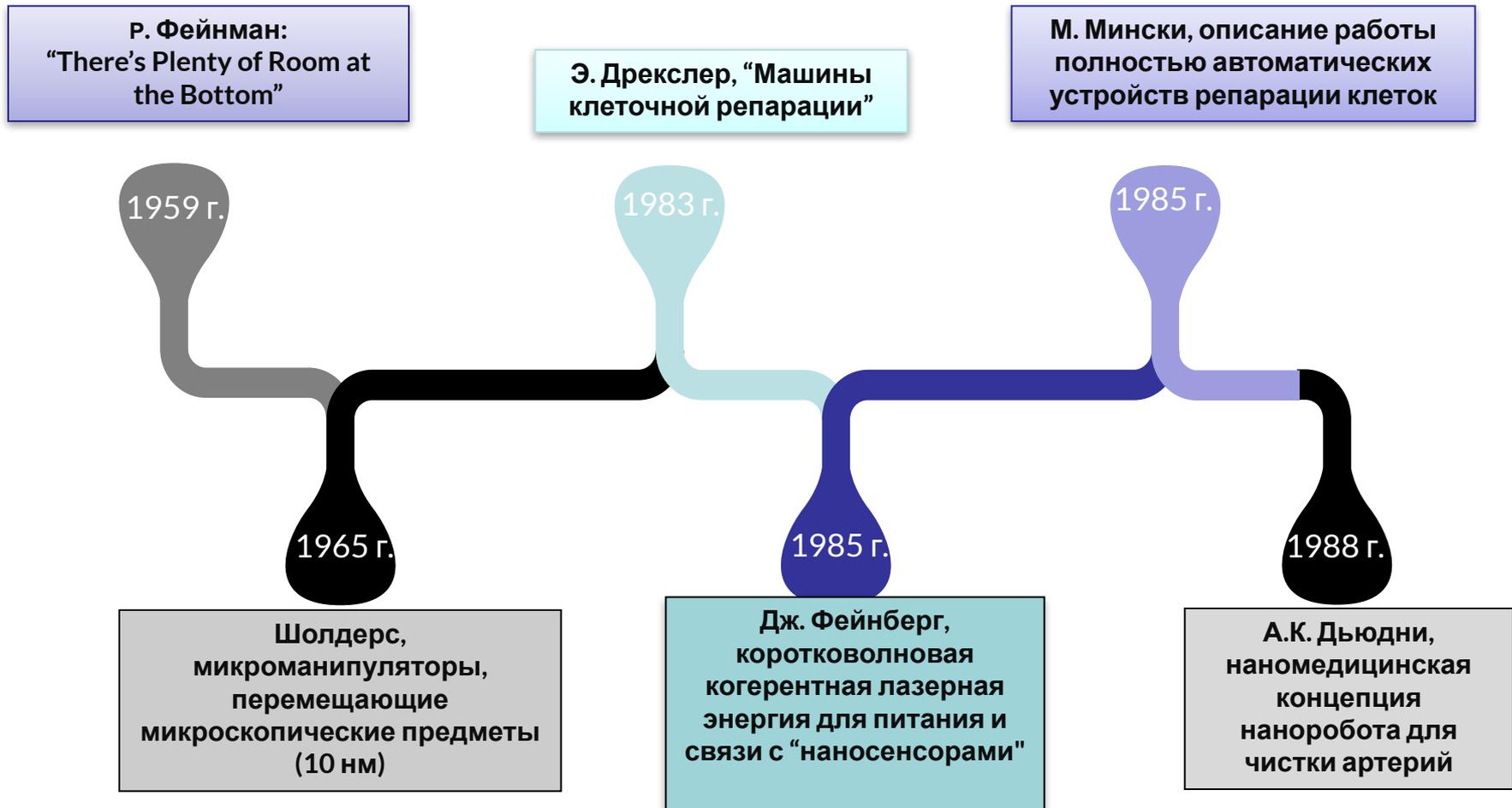
- В классической фармакологии и фармации существует термин «лекарственная форма», фактически описывающий способ введения лекарства в организм, например, в виде таблеток, раствора для внутривенных инъекций, глазных капель, мазей и др. Развитие биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию **НОВЫХ средств упаковки и доставки лекарственных веществ.**

Облегчение доставки лекарственного вещества к месту его действия

- **Контейнеры.** Включение лекарства в липосомы, имеющие высокое сродство к нужным органам.
- **Векторы.** Присоединение молекул лекарственных веществ к моноклональным антителам, специфичным по отношению к белкам, находящимся на поверхности строго определенных клеток, например опухолевых.
- **Неактивная форма.** Лекарственные препараты используют в неактивной форме, которая переводится в активную при помощи ферментов вблизи клетки-мишени. Фермент присоединяют к моноклональному антителу, специфичному к поверхностному антигену этой клетки.

Формирование концепции наномедицины

В начале прошлого века Пауль Эрлих говорил о необходимости создания такого «волшебного снаряда» или «пули» Эрлиха (“Magic Bullet”
1908)

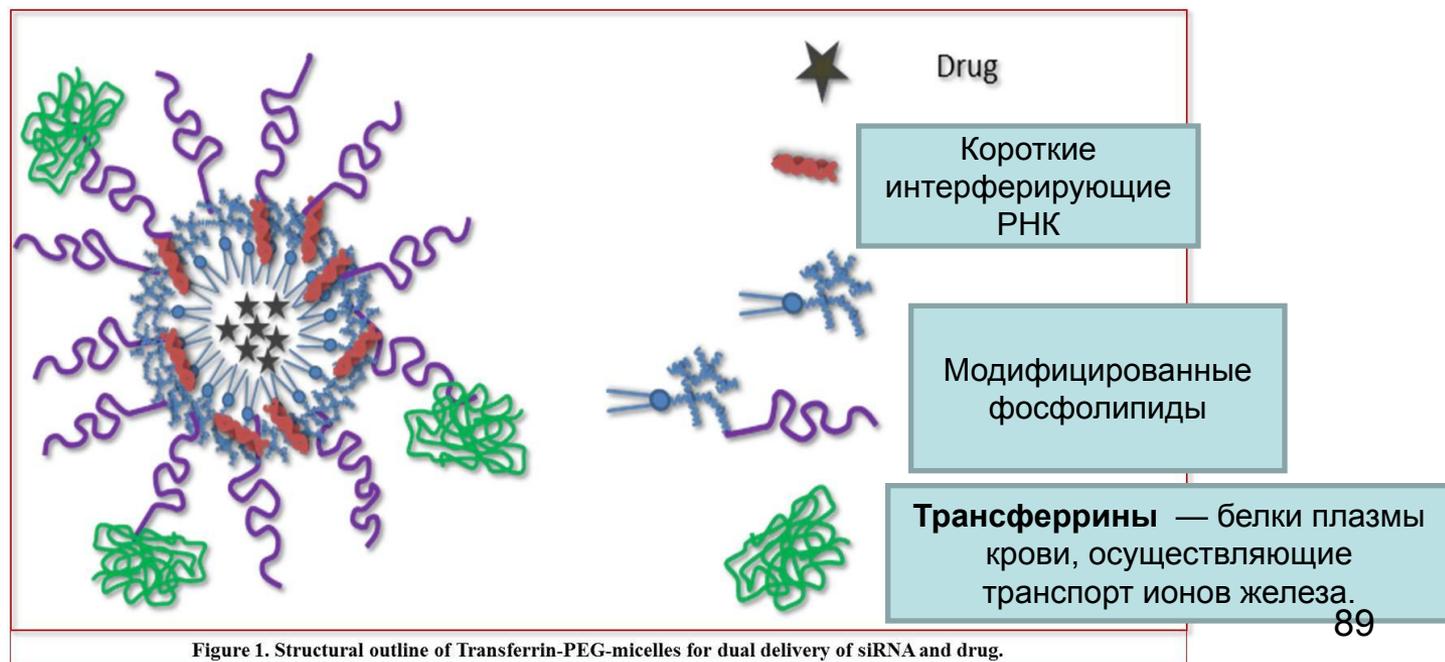


Причины применения наночастиц

- Уменьшение побочных действий, снижение системной цитотоксичности.
- Увеличение времени циркуляции лекарства в крови.
- Уменьшение дозы лекарства, а следовательно побочных эффектов.

Причины применения наночастиц

- Солубилизация нерастворимых лекарств.
- Защита лекарств от деградации в крови.



Виды наноносителей

- Наноразмерные лекарственные вещества.
- Липидные наночастицы.
- Полимерные наночастицы.
- Микроэмульсии.
- Полимерные мицеллы.

Наноносители в доставке лекарств – разработка, производство и физико-химические свойства.

В прошлом десятилетии для повышения терапевтического эффекта основные усилия ученых были направлены на разработку систем и носителей препаратов, способных доставлять активные молекулы специфично к конкретному органу мишени.

Основным препятствием на пути достижения максимальной эффективности лекарственных веществ является неспецифичность их распределения в организме после приема.

Проблема неспецифичности действия лекарственных средств.

- **Только 1% принятого лекарства попадает в цель.**
- Остальное количество распределяется по всему организму, вызывая побочные эффекты.
- Это происходит из-за того, что лекарства распределяются в организме по их физико-химическим свойствам, часто ограничивающим проникновение через физиологические барьеры и способности ряда лекарственных препаратов к ускоренной деградации (пептиды, протеины, нуклеиновые кислоты)

Какие свойства необходимы наночастицам-лекарям.

- Для того чтобы обеспечить выполнение всех этих этапов действий, им надо обладать некоторыми вполне определенными свойствами:
- иметь рецепторы для направленного движения к цели,
- обладать способностью проходить через клеточные мембраны, высвобождать содержимое точно в нужное время и в нужном месте,
- быть нетоксичными.

Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- *Нанобиотехнология. Разработка методов адресной доставки лекарственных средств.*
- Развитие биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию новых средств упаковки и доставки лекарственных веществ, например, [липосом](#) биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию новых средств упаковки и доставки лекарственных веществ, например, липосом, наносом (наноразмерных липосом) и других [нанокапсул](#) биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию новых средств упаковки и доставки лекарственных веществ, например, липосом, наносом (наноразмерных липосом) и других нанокапсул, а также многофункциональных, в том числе магнитных терапевтических наночастиц. Существенное отличие новых типов лекарственных форм от стандартных состоит в возможности реализации на их основе технологий адресной доставки лекарств к определенным тканям, клеткам и даже внутриклеточным [органеллам](#). Суть

Значение нанотехнологий в медицине.

- Сегодня нанотехнологии приобретают особое значение в медицине из-за их небольшого размера и специального целенаправленного (таргетного) воздействия на определенные прикладные точки в живом организме.
- Наноразмерные устройства от 100 до 10000 раз меньше клеток человека. В связи с небольшим размером и большой площадью поверхности по отношению к их объему наноразмерные устройства могут легко взаимодействовать с биомолекулами (например, ферментами и рецепторами) как на поверхности, так и внутри клеток.
- Путем получения доступа к самым наименьшим и отдаленным от традиционного диагностического подхода областям тела, наночастицы имеют потенциальную возможность обнаружить болезнь на микроуровне и обеспечить наиболее специфичное лечение.

Наномедицина:

применение макромолекул и наночастиц для диагностики и лечения болезней, а также репарации поврежденных тканей (*National Institutes of Health, USA*)



Нано(био)технологии в медицине

- Наномедицина – развиваются в следующих направлениях:
- **нанодиагностикумы** на основе молекулярных детекторов и биосенсоров и флюоресцентных наночастиц;
- **нанопоровые сиквенаторы** индивидуальных геномов;
- **наноконтейнеры** для доставки лекарств и вакцин;
- **нанолекарства**;
- **нанобиоинженерия** – репарация органов и тканей наноматериалами;
- **нанороботы для медицины** – устройства, разыскивающие очаги поражения тканей и устраняющие их,
- **наноустройства**, имитирующие функции различных клеток (например, эритроцитов).

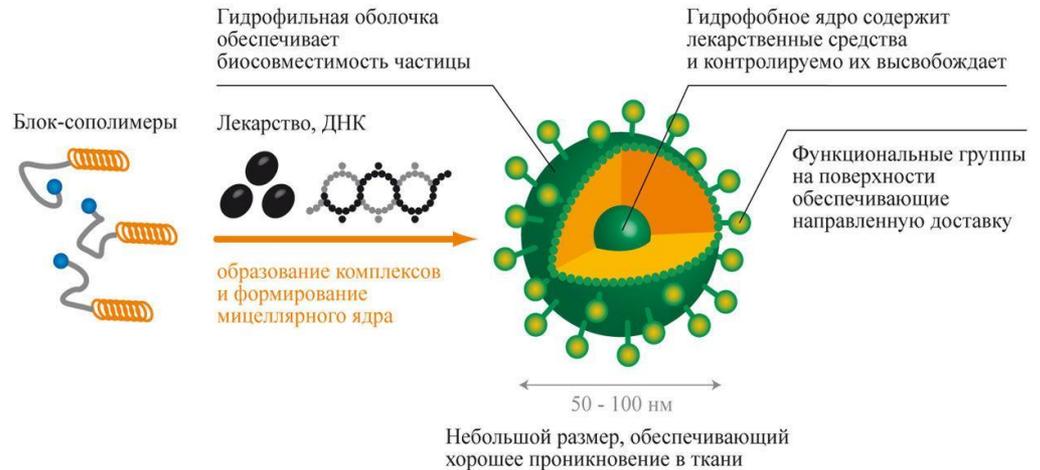
Специализация компаний, работающих в области наномедицины по направлениям



Наноконтейнеры для доставки лекарств.

- Нанобиотехнология обеспечила возможность доставки лекарств к определённым клеткам с помощью наночастиц (наноконтейнеров).
- Общий объём потребления лекарств и побочные эффекты могут быть значительно снижены с помощью размещения активного агента только в поражённом органе и в дозе не большей, чем требуется.
- Наноконтейнеры могут хранить молекулы лекарств и транспортировать их к желаемому месту. Адресную доставку лекарственных средств вероятно можно также осуществлять с помощью наноэлектромеханических устройств.

Адресная доставка лекарственных средств.



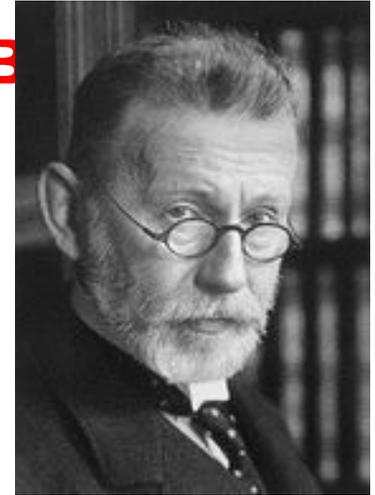
- При создании комплексов «вещество-носитель-активное вещество» чаще всего имеется в виду направленный транспорт или адресная доставка лекарства.
- «Вещество-носитель» обычно соединяется с активным веществом за счет ковалентных связей. Высвобождается активное соединение под влиянием соответствующих ферментов на месте действия вещества. Желательно, чтобы носитель распознавался клеткой «мишенью». В этом случае можно добиться значительной избирательности действия.

Адресная доставка лекарственных средств

- Болезнь человека, как правило, связана с заболеванием не всех, а часто небольшой части его клеток.
- Но, когда мы принимаем таблетки, то лекарство растворяется в крови, а потом с кровотоком действует на все клетки – больные и здоровые. При этом у здоровых клеток ненужные лекарства могут вызывать так называемые побочные эффекты, например, аллергические реакции.
- Поэтому мечтой врачей было выборочное лечение только больных клеток, при котором лекарство доставляется адресно и очень маленькими порциями.

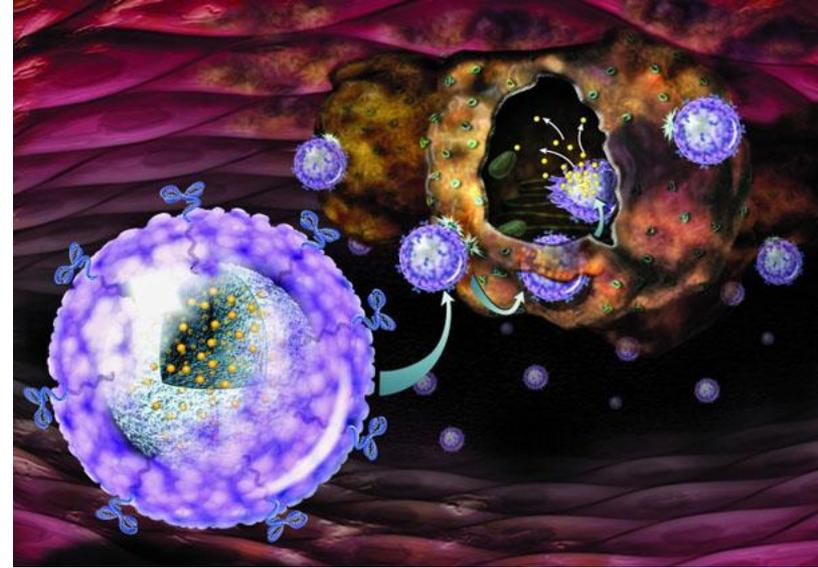
Активная адресная доставка лекарственных средств

Идея создания лекарственных средств направленного действия остается актуальной уже более ста лет. Еще в начале прошлого века Пауль Эрлих говорил о необходимости создания такого «волшебного снаряда» или «пули» Эрлиха, имея в виду фармакологический препарат, который после системного введения в организм не распределялся бы по всем органам и тканям в соответствии с физиологическими и биохимическими закономерностями, попадая при этом в области, не затронутые патологическим процессом, а направлялся бы непосредственно к месту назначения, где и оказывал бы свое терапевтическое действие, не вызывая неблагоприятных побочных общих или локальных эффектов.



• **Paul Ehrlich**
“Magic Bullet” 1908

**Адресная доставка
лекарственных средств или
направленный транспорт
лекарственных веществ в
заданную область организма,
органа или клетки.
(*drug delivery*)**



- Добиться, чтобы молекула лекарственного препарата попадала в организме туда, куда надо — одна из центральных задач всей фармакологии.
- Подавляющее большинство новых биологически активных молекул, которые создают при разработке лекарства, впоследствии оказываются непригодными для практического применения из-за плохой растворимости, неспособности проникать к своей «мишени» или тяжёлых побочных эффектов, которые они оказывают на «нецелевые» ткани и органы.

Адресная доставка лекарственных средств

- Лекарственные вещества, проявляющие высокую активность при тестировании *in vitro*, зачастую оказываются значительно менее эффективными *in vivo*.
- Снижение их активности объясняется тем, что они не достигают органа или клетки-мишени в нужной концентрации.
- Увеличение дозы препарата приводит к нежелательным побочным эффектам.

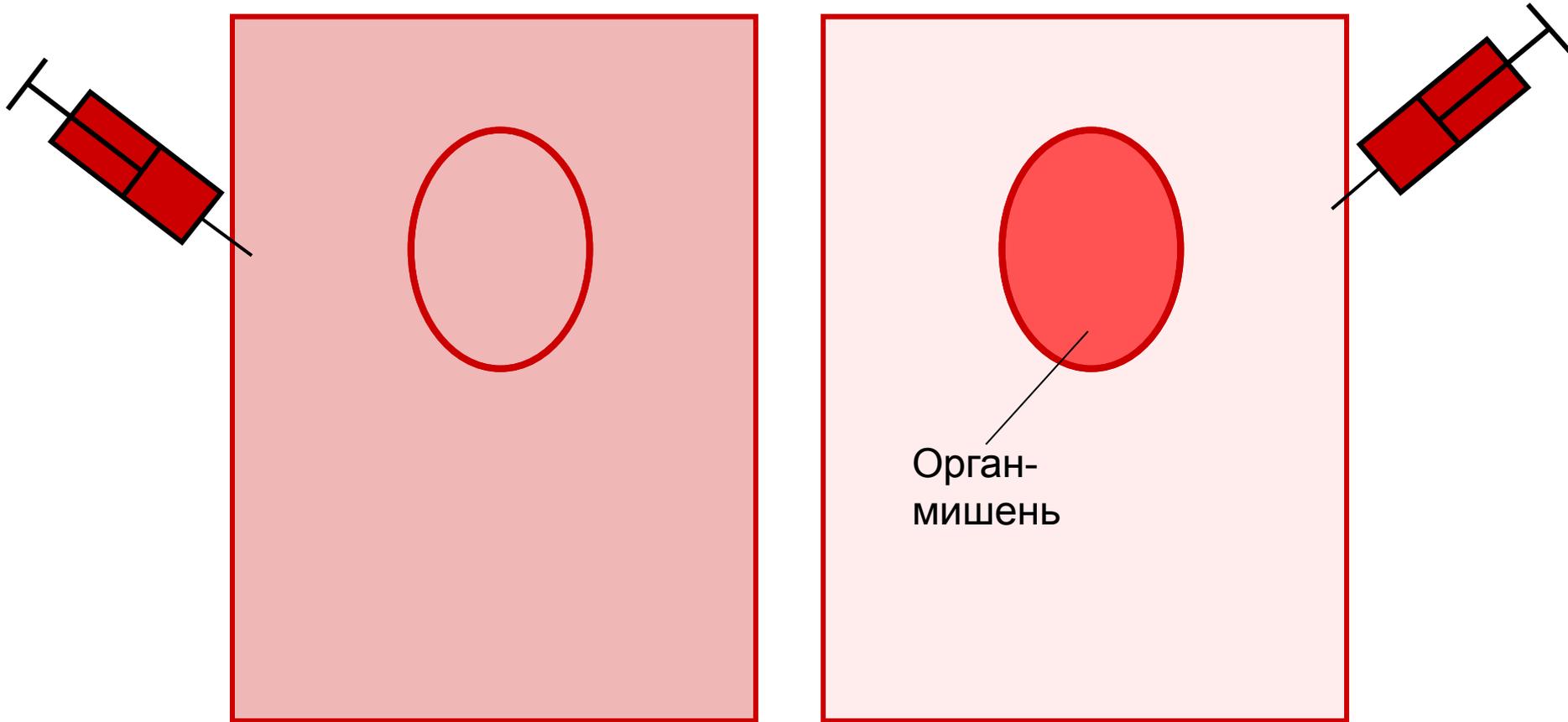
Что нужно сделать наночастицам- лекарям

- найти в организме клетки-мишени;
- пройти через все барьеры;
- доставить субстанцию для лечения или; диагностики;
- проникнуть внутрь клетки;
- выгрузить содержимое;
- после выполнения своей задачи -
распасться на части меньшие чем 5 нм,
чтобы не вызывать токсичность и покинуть
организм.

Задача адресной доставки лекарств.

- Сокращение общего количества вводимого препарата в сочетании с оптимизацией его активности.
- **Уничтожить больные клетки - просто. Сложно не уничтожить при этом и здоровые клетки.** Современные лекарства (используемые при химиотерапии) **атакуют быстро делящиеся клетки** (это главный признак раковой клетки). Это означает, что клетки, которые быстро делятся по своей природе, такие как клетки волос или костей, тоже подвержены действию химикатов, что и является причиной побочных эффектов химиотерапии.

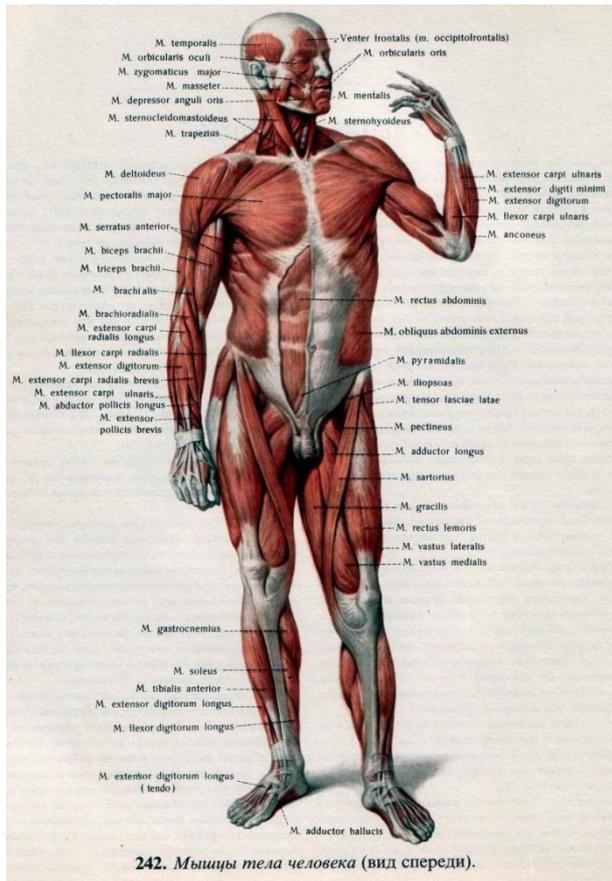
Распределение препарата при системном введении: эффект направленной доставки



**Большой объем распределения
(воздействие на системные
механизмы заболевания)**

**Уменьшение объема
распределения
(направленная доставка)**

Принципиальное ограничение эффективности современных лекарств – малая селективность



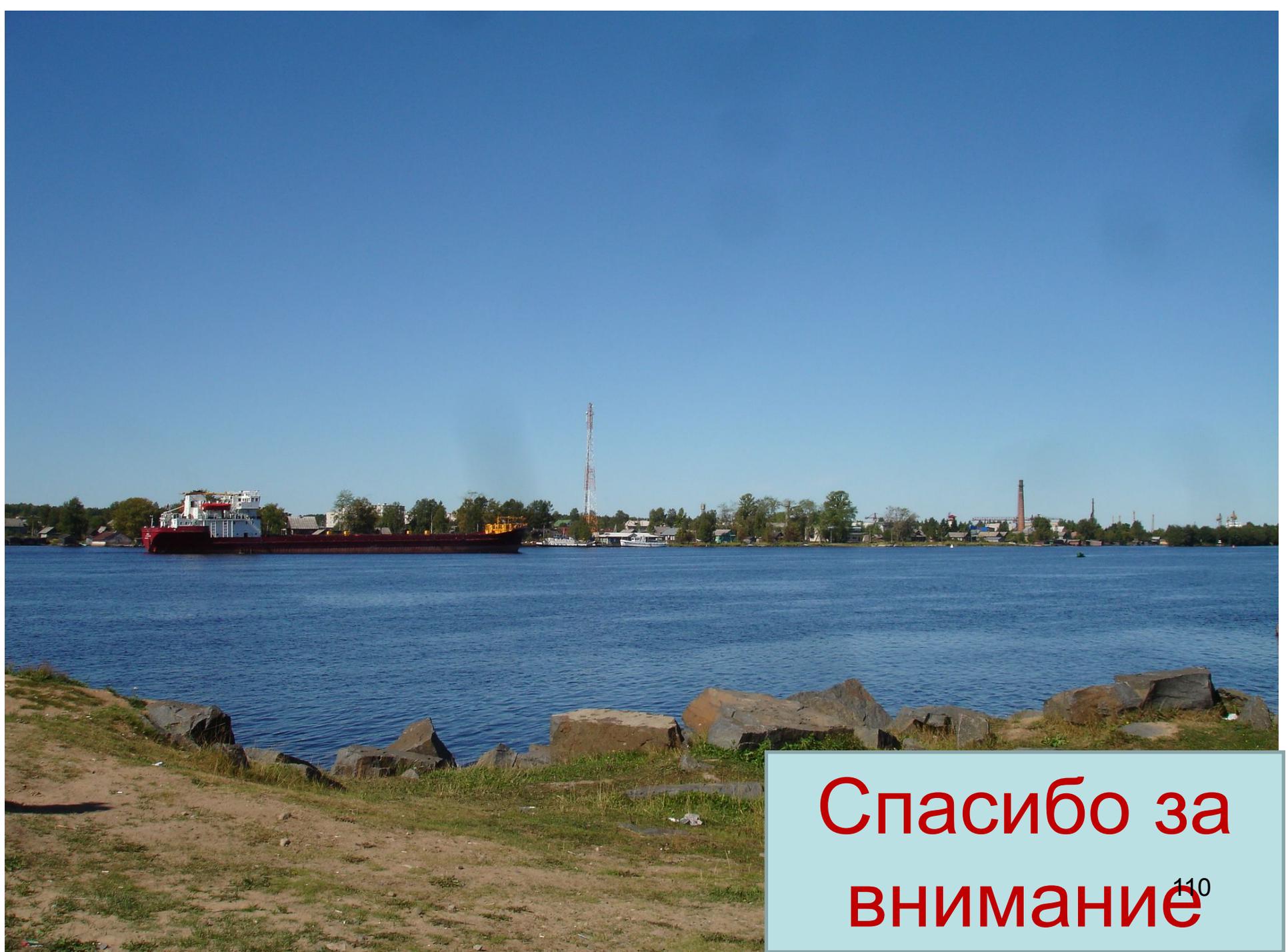
Только **1%** принятого лекарства попадает в цель. Остальное количество распределяется по всему организму, вызывая побочные эффекты

То есть мы, например, за 100 рублей покупаем лекарство, и один рубль идет на то, чтобы нас лечить, а 99 мы сами платим за побочные эффекты.

Направленная доставка (Drug delivery) лекарственных препаратов с помощью наночастиц: *преимущества*

- Уменьшение объема распределения препаратов
- Снижение токсичности препаратов
- Повышение растворимости гидрофобных препаратов
- Повышение стабильности препаратов (белки, пептиды, олигонуклеотиды)
- Улучшение биосовместимости

Применение нанотехнологий в медицине в ближайшем будущем обеспечит возможность доставки практически любого потенциально активного соединения точно по адресу.



Спасибо за
внимание