

УДК 614.275

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Р.А. Исламов, А.А. Азембаев

РГП «Научный центр противинфекционных препаратов», г. Алматы

Резюме

В статье сформулированы и показаны проблемы, с которыми сталкиваются разработчики новых лекарственных средств. Их можно условно разбить на три направления: экономическая эффективность – технология – наука. Успешное решение всех трех направлений проблем позволят значительно продвинуться в разработке новых высокоэффективных лекарств.

Ключевые слова: разработка лекарственных препаратов; экономическая эффективность; технология; наука.

Тұжырым

ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ЖАҢА ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ӨНДЕУДЕГІ МӘСЕЛЕРДІ ШЕШУ

Р.А. Исламов, А.А. Азембаев

Жаңа дәрілік заттарды өндірушілер, мақала тұжырымдамасы мен мәселелерде түйісіп кездесіп жатады. Оларды үш бағытқа бөлуге болады: экономикалық тиімділік - технология – ғылым. Жоғары тиімді жаңа дәрілік заттарды өңдеудегі барлық үш бағыттағы жетістіктердің дамуына, мәселелерді шешуіне келісім береді.

Кілтті сөз: дәрілік препараттарды өңдеу; экономикалық тиімділік; технология; ғылым.

Summary

MODERN PROBLEMS OF WORKING OUT OF NEW MEDICAL PRODUCTS

R.A. Islamov A.A. Azembayev

In article problems which developers of new medical products face are formulated and shown. They can be broken into three directions conditionally: economic efficiency - technology - a science. The successful decision all three directions of problems will allow to promote considerably in working out of new highly effective medicines.

Keywords: Working out of medical products; Economic effect; Technology; Science.

Разработка новых лекарственных препаратов является весьма перспективным направлением. За прошедшее десятилетие в сфере разработки лекарственных средств произошли крутые перемены, и прежде всего в технологическом измерении. За относительно короткий период такие новейшие научные подходы как геномика, протеомика, метабомика, нанотехнология, IT-технологии и т.д. прошли путь развития от лабораторного уровня до стадии получения коммерческих платформ и их широкого применения на практике. Разработка лекарств приобрела черты не только целенаправленного, но вполне контролируемого процесса. Появились такие системные подходы как визуализация и анализ биологических структур от молекулярного до уровня целого организма в 4-х измерениях (Bioimaging). С помощью биоинджинга процесс селекции молекул потенциальных лекарств на их эффективность и токсичность многократно ускорился. Активно развивается и робототехника. Так, высокопроизводительный скрининг (High-throughput screening, HTS) позволяет исследователю быстро проводить миллионы химических, биологических и фармакологических тестов [1]. Правда несколько отстает виртуальный скрининг (Virtual screening, VS), который во многом зависит от скорости выполняемых операций в секунду. Несмотря на создание петафлопного компьютера (10^{15} операций в сек), разработчикам пока не удается его уменьшить в размерах, и приспособить к широкому использованию. Казалось бы, активное развитие процесса разработки лекарств должен привести к увеличению количества продукции и появлению на фармацевтическом рынке принципиально новой продукции, однако это не произошло. Так, по оценке американских экспертов, количество регистрируемых новых лекарственных препаратов в США упало со среднего значения 31 (в период с 1990 по 1999) до 24 (с 2000 по 2009). Причем максимальный пик наблюдался в 1996 году, когда было зарегистрировано 54 препарата [2,3].

В результате анализа литературных данных состояния разработок лекарственных препаратов выявлен ряд основных проблем:

- Широкою огласку получили проблемы связанные с эффективностью и безопасностью, как новых лекарственных средств, так и дженерических препаратов. Это в свою очередь сказалось на имидже некоторых компаний, снижению стоимости акций и привело к потере доверия. В результате чего, контролирующие органы усилили процесс контроля, а процесс регистрации стал более длительным. Как показывает практика, новым лекарствам в первое время трудно конкурировать с дженерическими препаратами, так как эффективность первых проявляется через несколько лет. Также в производстве лекарственных препаратов участвуют фармацевтические компании с устоявшимися рынками сбыта, а замена технологии производства дженериков на выпуск оригинальной продукции требует дополнительных инвестиций и времени.

- Серьезные проблемы возникают на ранних этапах разработки нового лекарства. На этих этапах, переменных, влияющих на ход и результативность процесса гораздо больше. Например, количество научных исследований и разработок, вероятность успеха, стоимость, время разработки и т.д. Не меньшее значение имеет природа разрабатываемого лекарства, или это результат химического синтеза, или биологический препарат, причем у второго типа вероятность успеха выше [3]. Поэтому успех разработки оригинальных лекарств во многом зависит от правильного планирования и распределения ресурсов.

- Несколько особняком стоит глобализация рынка и проблемы связанные с нею. Тем не менее, глобализация фарминдустрии идет полным ходом. По мнению некоторых экспертов, это привело к снижению конкуренции на рынке и снижению инвестиций в разработке лекарств [2]. Небольшие фармацевтические компании не могут конкурировать с более крупными фирмами, поскольку у них доход намного ниже, а значительная часть прибыли расходуется на приобретение дорогих технологий и оплату различных услуг по регистрации своей продукции.

- Одним из ключевых рисков факторов является высокая стоимость разработки. Известно, что процесс разработки и испытания одного нового лекарственного препарата, в среднем занимает 13,5 лет, а стоимость переваливает за 1 млрд. долларов США (\$).

В мире, за период с 1970 года по 2005 год, затраты на разработку новых лекарственных препаратов выросли с 114 млн. до 1,3 млрд. \$ [5]. На стадию предклинических исследований приходится около 425 млн., на I-III клинические фазы 850 млн. \$ [6]. Несколько дешевле обходится разработка биофармацевтической продукции (моноклональные антитела, рекомбинантные белки и т.д.). Здесь затраты на предклинические исследования составляют около 198 млн., а клинические исследования обходятся в 361 млн. \$. [7]. Поэтому, неудача на последних этапах, имеет самые серьезные последствия, чем на ранних. Это во многом происходит из-за безопасности и/или эффективности нового препарата, а иногда из-за низкого качества проводимых испытаний [1-4].

- Несмотря на большие успехи в технологии разработки лекарств, так и не произошло смены старой модели – «одна мишень и одно лекарство», которая во многом себя исчерпала [8]. В основе этого примера положены способы моделирования молекулярных структур и их взаимодействия. Довольно часто исследователи упрощали и даже пренебрегали такими физико-химическими процессами как сольватация, межмолекулярные взаимодействия (особенно для систем, состоящих более чем из двух молекул) и т.д. [9]. Мишенями лекарств в организме являются сложные биологические молекулы (белки, нуклеиновые кислоты, липиды и т.д.). Расчет энтропии (S) таких сложных молекул затруднен, так как обычно, энтропию определяют экстраполяцией данных по теплоемкости к абсолютному нулю. Хорошим примером может служить изучение термодинамических и кинетических процессов взаимодействия ингибиторов протеиназы ВИЧ-1 [10-12]. Поэтому, термодинамическая составляющая в разработке новых лекарств, требует серьезных доработок.

- Еще сложнее дело обстоит с пониманием самого патологического процесса. Ярким примером могут служить сердечно-сосудистые патологии [13]. Количество факторов задействованных в развитии патологического процесса достигает нескольких десятков [13]. Среди инфекционных заболеваний особый интерес представляет сепсис, который можно охарактеризовать как иммунный ответ на бактерию с вовлечением систем организма. В частности, исследователями был обнаружен новый подтип В-лимфоцитов играющие важную роль в раннем иммунном ответе на патогены [14]. По этому, успех терапии заключается не только в использовании эффективных антибиотиков, но и препаратов корректирующих работу иммунной системы. Подобная проблема существует в изыскании новых и противовирусных препаратов. В тоже время, поиск осложняется тем, что уже на стадии клинических испытаний появляются штаммы устойчивые к новому антибиотику [15]. Не решен вопрос с использованием подходящих, адекватных биологических моделей, на которых можно воспроизвести ту или иную патологию. Известно, что не существует универсальной экспериментальной модели, на которой можно было полностью изучить токсические эффекты нового препарата. Даже использование трансгенных животных не обеспечивают релевантность результатов применительно к человеку [16,17]. Все это значительно затрудняет поиск и разработку новых лекарственных препаратов.

Таким образом, сформулированные и представленные проблемы, с которыми сталкиваются разработчики новых лекарств, можно разделить на три категории. К первой категории можно отнести проблемы, в основе

которых положена экономическая эффективность. Проблемы второй категории имеют причинно-следственную связь с используемыми технологиями. Третья, наиболее сложная категория, включает проблемы связанные с пониманием устройства и функционирования биологических систем. Все эти три категории проблем требуют более глубокого и всестороннего изучения, поскольку они между собой тесно взаимосвязаны. Успешное решение всех трех категорий проблем позволят значительно продвинуться в разработке новых высокоэффективных лекарств.

Выводы: на основе литературных данных выявлены основные проблемы, решение которых активизирует развитие процесса разработки лекарств и приведет к появлению на фармацевтическом рынке принципиально новой продукции.

Литература:

1. Drug discovery handbook. Ed. by Sh.C. Gad. New Jersey: John Wiley&Sons, 2005. 1471p
2. LaMattina J.L. The impact of mergers on pharmaceutical R&D // Nature Reviews Drug Discovery. 2010. Vol. 10. P.559-560
3. Paul S.M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge // Nature Rev. Drug Discov. 2010. Vol. 9. P.203-214
4. Goodyear M. Learning from the TGN1412 trial // BMJ. 2006. Vol. 332. P. 677-678
5. DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs // Journal of Health Economics. 2003. Vol. 22. P.151-185
6. Early drug development. Ed. By M.N. Cayen New Jersey: John Wiley & Sons, 2010. 630p
7. DiMasi J.A., Grabowski H.G. The cost of biopharmaceutical r&d: is biotech different? // Manage. Decis. Econ. 2007. Vol. 28. P.469-479
8. Hopkins A.L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery // Nat. Chem. Biol. 2008. Vol.4. No.11. P.682-690
9. Chang R.L., Xie L., Xie L., Bourne Ph.E., Palsson B.O. Drug off-target effects predicted using structural analysis in the context to metabolic network model // PLoS Computational Biology. 2010. Vol. 6. No. 9. e1000938
10. Marshall G.R. Limiting assumptions in structure-based design: binding entropy // J. Comput. Aided. Mol. Des. 2012. Vol. 26. P.3-8
11. Chang Ch. A., Chen W., Gilson M.K. Ligand configurational entropy and protein binding // PNAS. 2007. Vol. 104. No. 5. P.1534-1539
12. Shuman C.F., Hämäläinen M.D., Danielson U.H. Kinetic and thermodynamic characterization of HIV-1 protease inhibitors // J. of Molecular Recognition. 2004. Vol. 17. No. 2. P.106-119
13. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. М.: Техносфера, 2007. 368с.
14. Rauch P.J., Chudnovskiy A., Robbins C.S. et al. Innate response activator b cells protect against microbial sepsis // Science, 2012. DOI:10.1126/science.1215173
15. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study // The Lancet Infectious Diseases. 2010. Vol. 10. No. 9. P. 597-602
16. Principles of laboratory animal science. Eds. L.F. Van Zutphen, V. Baumans, A.C. Beynen. Elsevier, 2001. 416p.
17. Scheer N., Kapelyukh Y., McEwan J., Beuger V., Stanley L.A., Rode A., Wolf C.R. Modeling human cytochrome p450 2d6 metabolism and drug-drug interaction by a novel panel of knockout and humanized mouse lines // Mol. Pharmacol. 2012. Vol. 81. No. 1. P.63-72