

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://studservis.ru/gotovye-raboty/kurovaya-rabota/461950>

Тип работы: Курсовая работа

Предмет: Фармацевтика

Введение 2

Глава 1. Создание инновационных препаратов в современном мире 4

1.1. Медицинская химия 5

1.2. Искусственные нейронные сети 7

1.3. Поиск с помощью мультипараметрических данных 10

1.4. Стратегия перепрофилирования, как один из способов поиска и создания новых лекарственных средств. 13

Заключение 32

Список использованных источников 33

Разработка нового лекарственного средства от оригинальной идеи до выхода на рынок является сложным процессом, который состоит из многочисленных этапов, включающих идентификацию мишени, изыскание хитов, их отбор и перевод в лиды, оптимизацию лидов, выбор кандидатов и др. Поэтому одним из актуальных направлений сегодня является перепрофилирование – использование известных действующих веществ, а иногда уже зарегистрированных и применяемых лекарственных средств, по новым медицинским показаниям, что позволяет снизить общие затраты на разработку и сократить ее сроки.

В настоящее время разработаны научные подходы и существуют многочисленные примеры успешной реализации данного направления. Однако вместе с этим возникли серьезные проблемы, как технологические, так и законодательные, требующие решения, которые также нашли отражение в современном мире.

Например, в публикации [3] приведены данные отчета Arrowsmith, согласно которым в 2008-2010 году показатели успешного прохождения кандидатом II-ой фазы клинических исследований снизились с 28% до 18%. Причиной этому в большинстве случаев становится недостаточная эффективность кандидата.

Проблемы, стоящие перед мировой фармацевтической промышленностью и требующие решений, включают в себя высокую цену провала кандидата на поздней стадии разработки, увеличение времени, необходимого для вывода новых лекарственных средств на рынок (в некоторых областях терапии данная проблема стоит особенно остро) и изменение законодательных требований, приводящих к увеличению затрат на разработку [3,4]. Как было подсчитано, на каждый доллар, вложенный в исследования и разработку (R&D), в среднем возврат составляет менее доллара [1, 5], что, в свою очередь, делает данную область менее привлекательной для инвесторов.

Цель работы – рассмотреть современные подходы, реализуемые для оптимизации поиска и создания новых лекарственных средств

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

- рассмотреть современные методы поиска;
- изучить лекарственные препараты, созданные с помощью новых методов создания.

Глава 1. Создание инновационных препаратов в современном мире

Понятие инновации применимо не только к медицинским приборам, но и к фармацевтике. В последние годы появился целый ряд лекарственных молекул, которые излечивают (или вызывают устойчивую ремиссию) ранее неизлечимые заболевания, такие как ВИЧ-инфекция, гепатит С, рак и аутоиммунные заболевания.

Разработка лекарств требует значительных затрат времени и средств. Согласно отчету аналитиков Центра разработки и исследования лекарств при Университете Тафтса (США), общая стоимость разработки новых лекарств составляет 2,6 миллиарда долларов США (2003 год: 1,04 миллиарда долларов США).

По данным FirstWordPharma, 2003 год (по курсу на 2023 год). Эксперты Центра проанализировали данные о 106 препаратах (87 химических и 19 биологических), находящихся в разработке у 10 фармацевтических компаний. Они пришли к выводу, что компании потратили в среднем 1,4 миллиарда долларов США собственных средств, а инвесторы внесли 1,2 миллиарда долларов США.

Аналитики подсчитали, что только 11,8 % препаратов, участвовавших в клинических испытаниях, получили

одобрение регулирующих органов. Затраты на пост-авторизацию составляют в среднем 312 миллионов долларов США.

Таким образом, общая стоимость разработки новых лекарств составляет около 2,9 миллиарда долларов США. [1]. Таким образом, все эти затраты включаются в стоимость лекарственного препарата при его выпуске на рынок. В то же время значительную часть стоимости лекарственного средства составляют затраты на научные исследования, проводимые для поиска необходимой молекулы, которые по разным причинам прерываются на различных этапах разработки, исключая возможность выхода на рынок. Поэтому существует острая необходимость снизить затраты на разработку лекарств, в том числе уменьшить количество неудачных разработок. Возможности для решения этой задачи открываются благодаря развитию и интеграции многих научных дисциплин. Это такие новые направления, как биохимия и медицинская химия, технологии OMICS, биоинформатика и хемоинформатика, а также развитие технологий "искусственного интеллекта" на основе теории нейронных сетей. В лексикон тех, кто представляет медицину, входят такие понятия, как "большие данные" и обработка больших данных для поиска корреляций и получения новой информации (data mining).

Развитие новых тенденций приводит к генерации больших объемов новых данных, анализ и систематизация которых требует новых подходов и методов, которые объединяются в целую систему методов и приводят к появлению новых научных направлений.

1.1. Медицинская химия

Одним из таких направлений является медицинская химия, которая объединяет результаты многих фундаментальных дисциплин:

Химия, включающая органическую химию, комбинаторную химию и биохимию;

Биология, включая энзимологию, физиологию, генетику, клеточную биологию и молекулярную биологию.

Математика, включая статистику и математическое моделирование

Физика (включая молекулярную и химическую физику)

Информатика (например, вычислительная техника).

Медицинская химия позволяет открывать новые молекулы, использует вычислительное моделирование и методологии прогнозирования биологической активности и включает следующие основные этапы

I. сбор, фильтрация и анализ специализированных химических баз данных.

II. расчет и выбор наиболее релевантных молекулярных дескрипторов [2].

III. создание, валидация и тестирование компьютерных моделей.

IV. экспериментальная проверка полученных результатов на основе фундаментальной науки.

Молекулярные дескрипторы в большинстве случаев представляют собой расчетные числовые параметры, характеризующие свойства молекул, такие как площадь полярной поверхности, количество потенциальных доноров и акцепторов водородных связей, липофильность, распределение заряда и т.д.

В основе такого подхода к разработке новых лекарств лежат научные дисциплины:

- Виртуальный скрининг

- комбинаторный синтез

- Высокопроизводительный биологический скрининг (HTS).

Сегодня практически все органические вещества могут быть синтезированы. При этом подходы, используемые в комбинаторной химии, позволяют минимизировать затраты на получение новых структур, в том числе сложных комплексных структур.

Сочетание параллельных высокопроизводительных схем и передовых методов экспериментальной проверки позволяет создать репрезентативную коллекцию новых веществ. Для оптимизации этого процесса используются методы виртуального скрининга.

1. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations / Sudeep Pushpakom [et al.] // Nat. Rev Drug Discov. – 2011. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations 9. – Vol. 18, Is. 1. – P. 41–58.

2. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs / T. T. Ashburn, K. B. Thor // Nat. Rev. Drug Discov. – 2004. – Vol. 3, Is.8. – P. 673–683.

3. The productivity crisis in pharmaceutical R&D/ F. Pammolli, L. Magazzini, M. Riccaboni// Nat. Rev. Drug Discov. – 2011. – Vol. 10, Is. 6. – P. 428–438.

4. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies / M. J. Waring [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2015. – Vol. 14, Is. 7. – P. 475–486.

5. Drug Repurposing and Repositioning: Workshop summary. Roundtable on Translating Genomic-Based Research

- for Health (Board on Health Sciences Policy) Institute of Medicine (eds. S. H. Beachy, S. G. Johnson, S. Olson, A. C. Berger) National Academies Press, Washington DC, 2014. – 118 p.
6. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing / A. Breckenridge, R. Jacob // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2019. – Vol. 18, Is. 1.– P. 1–2.
 7. Can you teach old drugs new tricks? / N. Nosengo // *Nature.* – 2016. – Vol. 534, Is. 7607. – P. 314–316.
 8. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma / S. Singhal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 21. – P.1565–1571.
 9. Predicting new molecular targets for known drugs / M. J. Keiser [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 462, Is. 7270. – P. 175–181.
 10. Gene expression signature-based chemical genomic prediction identifies a novel class of HSP90 pathway modulators / H. Hieronymus [et al.] // *Cancer Cell.* – 2006. – Vol. 10, Is. 4. – P. 321–330.
 11. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease / J. T. Dudley [et al.] // [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3479650>
 12. Topiramate use does not reduce flares of inflammatory bowel disease / S. D. Crockett [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, Is. 7. – P. 1535–1543.
 13. Auteri, M. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation / M. Auteri, M. G. Zizzo, R. Serio // *Pharmacol. Res.* – 2015. – Vol. 93. – P. 11–21.
 14. Systems chemical biology / T. I. Oprea [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 3, Is. 8. – P.447–450
 15. Relating protein pharmacology by ligand chemistry / M. J. Keiser [et al.] // *Nature Biotechnol.* – 2007. – Vol. 25, Is. 2. – P. 197–206.
 16. Dudley, J. T. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning / J. T. Dudley, T. Deshpande, A. J. Butte // *Brief Bioinform.* – 2011. – Vol. 12, Is. 4. – P. 303–311.
 17. Drug target identification using sideeffect similarity / M. Campillos [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 321, Is. 5886. – P. 263–266.
 18. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D. B. Kitchen [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 3, Is. 11. – P. 935–949.
 19. Predicting new indications for approved drugs using a proteochemometric method / S. Dakshanamurthy [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, Is. 15. – P. 6832–6848
 20. Vailhe, B. In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis. / B.Vailhe, D.Vittet, J. Feige // *Lab. Invest.* – 2001. – Vol. 81 (4). – P. 439–452.
 21. Albendazole inhibits endothelial cell migration, tube formation, vasopermeability, VEGF receptor-2 expression and suppresses retinal neovascularization in ROP model of angiogenesis / M. H. Pourgholami [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 397, Is. 4. – P. 729–734
 22. Identification of 14 Known Drugs as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 / M. M. Ghahremanpouret [et al.] // [Electronic resource]. – 2020. – Mode of access: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.28.271957v1.full.pdf>.
 23. Structures of G protein-coupled receptors reveal new opportunities for drug discovery / R. M. Cooke [et al.] // *Drug Discov. Today.* – 2015. – Vol. 20 (11). – P. 1355–1364
 24. Kharkar, P. S. Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue / P. S. Kharkar, S. Warriar, R. S. Gaud // *Future Med. Chem.* – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 333–342
 25. Reverse screening methods to search for the protein targets of chemopreventive compounds / H. Huang [et al.] // [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2018.00138/full>.
 26. A critical assessment of docking programs and scoring functions / G. L. Warren [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49 (20). – P. 5912–5931.
 27. Use of genome-wide association studies for drug repositioning / P. Sanseau [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 317–320.
 28. The RANKL / OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss / A. R. Moschen [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (4). – P. 479–487.
 29. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci / A. Franke [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42 (12). – P. 1118–1125.
 30. The effect of denosumab, the inhibitor for receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), on dinitrobenzenesulfonic acid (DNBS)-induced experimental model of Crohn's disease / University of Manitoba // [Electronic resource]. – 2017.
 31. Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases / W. R. Jeck [et al.] // [Electronic resource]. –

2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/22888763/>.

32. Mahil, S. K. Genetics of psoriasis / S. K. Mahil, F. Capon, J. N. Barker // Dermatol. Clin. – 2015. – Vol. 33 (1). – P. 1–11.
33. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis / S. B. Smith [et al.] // [Electronic resource]. – 2012.
34. Cavalla, D. Retrospective clinical analysis for drug rescue: for new indications or stratified patient groups / D. Cavalla, C. Singal // Drug Discov. Today. – 2012. – Vol. 17 (3). – P. 104–109.
35. Jensen, P. B. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care / P. B. Jensen, L. J. Jensen, S. Brunak // Nat. Rev. Genet. – 2012. – Vol. 13 (6). – P. 395–405.
36. Computational drug repositioning: from data to therapeutics / M.R. Hurle [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 93 (4). – P. 335–341.
37. Repurpose terbutaline sulfate for amyotrophic lateral sclerosis using electronic medical records / H. Paik [et al.] // [Electronic resource]. – 2015.
38. European Medicines Agency. Clinical data [Electronic resource].
39. Huang, Y. H. Biomarker harvest from one thousand cancer cell lines / Y. H. Huang, C. R. Vakoc // Cell. – 2016. – Vol. 166 (3). – P. 536–537.
40. Weinstein, J. N. Drug discovery: cell lines battle cancer / J. N. Weinstein // Nature. – 2012. – Vol. 483 (7319). – P. 544–545.
41. The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity / J. Barretina [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483 (7319) – P. 603–607.
42. An interactive resource to identify cancer genetic and lineage dependencies targeted by small molecules / A. Basu [et al.] // Cell. – 2013. – Vol. 154 (5). – P. 1151–1161.
43. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer / F. Iorio [et al.] // Cell. – 2016. – Vol. 166 (3). – P. 740–754.
44. Harnessing connectivity in a largescale small-molecule sensitivity dataset / B. Seashore-Ludlow [et al.] // Cancer Discov. – 2015. – Vol. 5 (11). – P. 1210–1223.
45. Wei, W. Q. Extracting research quality phenotypes from electronic health records to support precision medicine / W.Q. Wei, J.C. Denny // [Electronic resource]. – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416392/>
46. China Kadoorie Biobank of 0,5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up / Z. Chen [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 40 (6). – P. 1652–1666.
47. A phenome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults / I. Y. Millwood [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2016. – Vol. 45 (5). – P. 1588–1599.
48. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial / M. L. O'Donoghue [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 312 (10). – P. 1006–1015.
49. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease / H. D. White [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370 (18). – P. 1702–1711.
50. Eisenstein, M. Big data: the power of petabytes / M. Eisenstein // [Electronic resource]. – 2015.
51. Peplow, M. The 100,000 Genomes Project / M. Peplow // [Electronic resource]. – 2016. –
52. Collins, F. S. A new initiative on precision medicine / F. S. Collins, H. Varmus // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372 (9). – P. 793–795.
53. Cyranoski, D. China embraces precision medicine on a massive scale / D. Cyranoski // Nature. – 2016. – Vol. 529 (7584). – P. 9–10.
54. AstraZeneca launches integrated genomics approach to transform drug discovery and development [Electronic resource].

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://studservis.ru/gotovye-raboty/kurovaya-rabota/461950>