

Изобретение лекарств в новом тысячелетии: размышления химика*

Р. Уайф

РИЧАРД УАЙФ — один из основателей и руководитель Группы научных исследований компании «SPECS and BioSPECS». Область научных интересов: фармакология, информационная технология. SPECS and BioSPECS B.V., Fleminglaan 16, 2289 CP Rijswijk, Нидерланды, <http://www.specs.net>.

В преддверии нового тысячелетия невольно возникает желание оценить достижения в области изобретения лекарств и заглянуть в будущее этой сферы деятельности. Представленный обзор основан на наблюдениях с позиций химика ситуации в фармацевтической промышленности — сложной и быстро, даже бурно развивающейся отрасли, в которой величайший успех может смениться большим провалом. Мы обрисует сегодняшнее состояние этой отрасли промышленности, критически рассмотрим сложившиеся тенденции в создании лекарственных препаратов, дадим анализ факторов, прямо влияющих на процесс изобретения лекарств, и покажем, что этот процесс состоит из многих компонентов, часть из которых еще предстоит открыть в будущем.

Большая часть представленного здесь материала обсуждалась на совещании «Принципы изобретения лекарств» в Бангалоре (Индия) 15—17 сентября 1999 года [1]. Оно было организовано Кембриджским институтом медицинских технологий (СНТ) совместно с компанией АстраЗинека, которой принадлежит исследовательский институт в Бангалоре. В совещании приняли активное участие и выступили более 300 делегатов. Доклады выражали точки зрения на текущее состояние проблемы как со стороны промышленности, так и со стороны учебных заведений, и вызвали множество дискуссий. Итоги были подведены на заключи-

тельном заседании Чарльзом Куни из Массачусетского технологического института (MIT), США. В данной статье мы сосредоточимся в основном на выводах доклада Куни, так как они представляют мнение многих исследователей и руководителей мировой фармацевтической промышленности.

Схема процесса изобретения лекарства

Изобретение лекарств — сложный процесс, и мы проиллюстрировали это рис. 1, на котором указаны его основные составляющие и главные участники процесса, обеспечивающие эффективность в достиже-

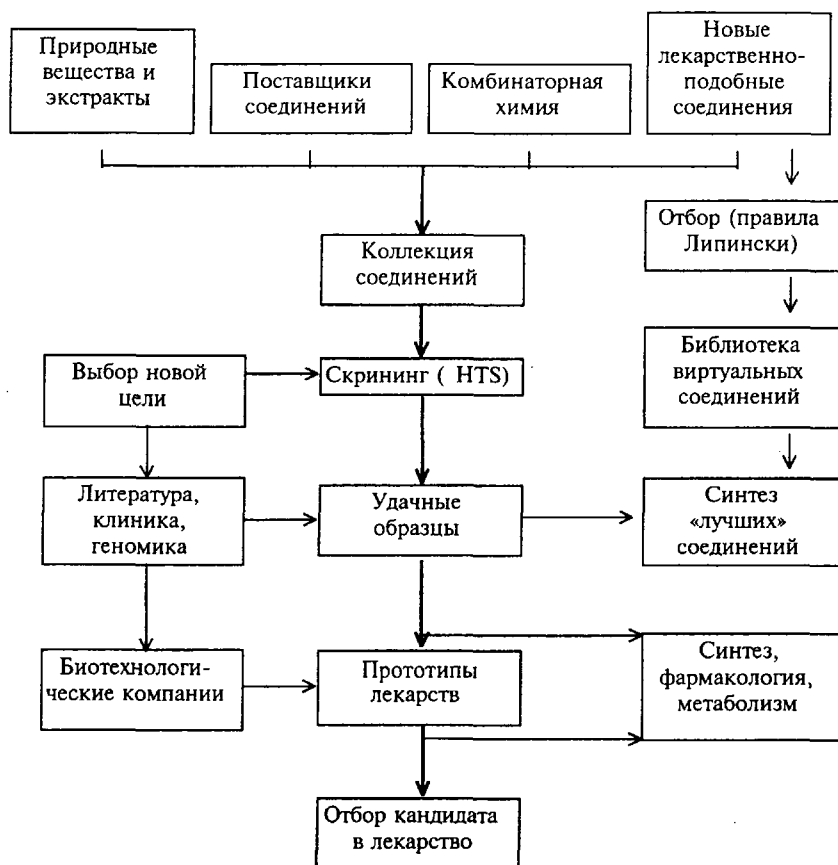


Рис. 1. Структура процесса изобретения лекарства

* Перевод с английского канд. хим. наук А.Л. Изьюрова.

нии конечной цели. Процесс изобретения заканчивается выбором кандидата в лекарства, и это — середина всего процесса изобретения и разработки лекарственных препаратов (рис. 2).

Из общих затрат на создание лекарства и выпуск его на рынок около 40% приходится на процесс изобретения, что составляет около 200 млн. долларов. Это огромная сумма включает в себя и расходы на неудачные попытки. Вообще нужно понимать, что лишь одно из трех лекарств оказывается достаточно удачным с точки зрения окупаемости затрат и лишь одно из пятидесяти становится «гигантом» с миллиардным оборотом. Поэтому неудивительно, что работы по созданию лекарств сконцентрировались в наиболее развитых странах мира (США, Европа, Япония), однако, как показало совещание в Индии, благодаря новым технологиям изобретение лекарств стало доступным и для других стран. Распространится ли на них этот процесс, зависит от привходящих обстоятельств, таких как правительственная политика конкретной страны и устойчивость состояния фармацевтической промышленности в целом.

Вообще говоря, в промышленности создается в год лишь около 10% того количества новых химических средств, которое необходимо для поддержания развития фармацевтической промышленности [2, 3] и требуются большие усилия для достижения стабильности в этой отрасли. Каковы же перспективы для новичков, таких как Индия или Китай, если даже известные

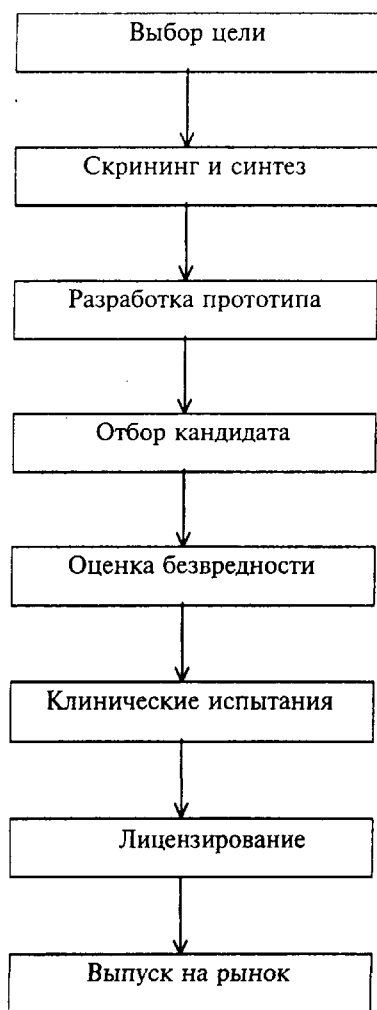


Рис. 2. Схема процесса создания лекарственного препарата

компании сталкиваются с такими проблемами? По всей видимости, довольно неопределенные, но у этих стран могут оказаться преимущества, которых не имеют устоявшиеся производители лекарств.

Ч. Куни охарактеризовал очевидный беспорядок в современной области изобретения лекарств следующим образом: «Если вы не знаете, куда идете и не можете определить, где находитесь, то неизвестно, куда вы придете». Это преднамеренно спорная формулировка и она вызвала дискуссию. Куни высказал ряд основных положений, касающихся создания лекарств, которые стали настолько привычными, что мы уже не задаемся вопросом, верны ли они:

- новые, безопасные и эффективные лекарства можно найти или создать на основе учета специфических взаимодействий молекула—субстрат;

- тесты на биологическую активность могут выполняться с помощью автоматизированных систем;

- поточный скрининг (High Throughput Screening, HTS) дает возможность создавать и тестировать большие и разнообразные библиотеки химических соединений;

- прототипы лекарств, найденные с помощью HTS, могут быть оптимизированы.

Рассмотрим эти положения. Первое из них говорит о взаимодействии малой молекулы (лекарства) с большой молекулой субстрата (рецептор, фермент и т.п.). В настоящее время немногие исследователи используют в скрининге целые клетки, большинство предпочитают «более простые» системы, для которых несущественны какие-либо взаимодействия малая молекула—большая молекула, кроме специфических, главных для лечебного эффекта. Специалисты в области медицинской химии утверждают, что они могут решить проблемы транспорта и усвояемости лекарства позже, после его открытия, путем направленной химической модификации, и это, вероятно, так и есть. Но для достижения таких качеств, как новизна, безопасность и эффективность, требуется привлечение специалистов разного профиля, а не только химиков.

Что касается второго положения, высказанного Куни, то здесь следует задуматься над тем, можно ли по-прежнему считать, что автоматизированные системы испытаний лучше всего подходят для выполнения тестов на биологическую активность. Вероятно, что так, однако это лишь предположение.

Третий пункт, видимо, самый спорный. Для эффективного поточного скрининга нужны разнообразные по ассортименту и масштабные библиотеки химических соединений, которые можно найти (купить) или создать. Это достижимо. На этом вопросе мы остановимся ниже.

Наконец, четвертый пункт касается вопроса о том, можно ли удачные прототипы лекарств, отобранные с помощью поточного скрининга, оптимизировать. Ответом является «нет», если мы говорим обо всех прототипах, но это «нет» превращается в обнадеживающее «может быть» при дополнительном отборе прототипов для последующей разработки. Это станет очевидным позже.

Изобретение лекарств сегодня

Для оценки современного состояния рассматриваемой проблемы давайте «пролутешествуем» по процессу изобретения, исследуем его составные части и рассмотрим, каким образом из них строится механизм создания лекарства. Далее осветим текущую ситуацию,

которая более или менее устоялась, а в конце обсуждения дадим свои прогнозы. Поставим также ряд спорных вопросов и укажем на необоснованные положения, причем не потому, что мы не доверяем тем, кто высказал эти положения, а потому, что мы не имеем достаточных доказательств, чтобы поверить на слово. Но мы твердо уверены в том, что изобретение лекарств — единый, взаимообусловленный процесс, в котором каждая составная часть играет важную роль и, если ее вывести из процесса, в целом он станет менее эффективным. В противном случае, если бы удаление составной части процесса не снижало его эффективность, то в условиях конкурентной экономики эта часть естественно вышла бы из процесса. Однако данное рассуждение относится только к реальным, а не к предлагаемым компонентам процесса изобретения.

Вклад биологии. В левой части схемы на рис. 1 сгруппированы компоненты процесса изобретения лекарств, относящиеся к биологии.

Биологи обладают огромными возможностями в изобретении лекарств, так как они изучают живые системы, устанавливают цель и создают разумные тесты. Важная роль биологов в настоящее время в значительной мере определяется проектом генома человека. К 2010 году геном человека будет полностью установлен и болезни будут ассоциироваться с состоянием генов, что, естественно, приведет к постановке многих новых целей. Соответственно, количественный их рост потребует поиска новых инструментов и средств для отбора устойчивых и поддающихся обработке данных.

Бесспорно, литература и клинический опыт остаются основными источниками исследовательской деятельности. Достоверные работы и опыт современной медицины — наследство, которое останется основой для новых поисков и экспериментов. Бережное сохранение знаний и обеспечение их всеобщей доступности являются абсолютными приоритетами. Клинический опыт, заключая в себе неопубликованную информацию, также не должен быть утерян.

Новые идеи и даже революционные скачки в области биологических и других наук все больше проявляются в создании новых биотехнологических компаний. Почти каждую неделю основывается новая компания, работающая в своем разделе биологии и привлекающая своими новыми идеями достаточный коллектив сотрудников, чтобы попробовать доказать коммерческое значение своего подхода до того, как кончится вложенный в дело капитал. Обычно в этих компаниях больше биологов, чем химиков при общей немногочисленности штата. Часто сотрудники переходят из крупных фармацевтических компаний или учебных заведений, у них достаточно знаний и творческого воображения, чтобы осмыслить представившиеся возможности и реализовать их на деле. Чем больше появляется процветающих биотехнологических компаний, тем выше вероятность дальнейшего роста их числа и соответственно роста количества прототипов лекарств, продаваемых крупным компаниям перед или после токсикологического тестирования. Разработка прототипов уже не ограничивается фармацевтическими гигантами.

Но не на всех этапах процесса изобретения лекарств, относящихся к биологии, задачи решаются успешно. Большие опасения и трудности вызывает проблема устойчивости (привыкания) к лекарствам.

В настоящее время даже самые мощные антибиотики оказываются неэффективными в отдельных случаях. Вероятно, уже в ближайшее время эти случаи перестанут быть отдельными и мы столкнемся с новой глобальной проблемой. Неразборчивое назначение и легкая доступность антибиотиков в медицине и ветеринарии ведет к тяжелым последствиям, и маловероятно, что люди в отношении лекарств станут более разумными в следующем тысячелетии.

В свете вышесказанного актуальной задачей фармацевтической промышленности становится поиск новых классов лекарств в надежде, что процесс выработки устойчивости организма к лекарствам замедлится. Но эта гонка никогда не закончится. Проблема резистентности заставляет химиков синтезировать и испытывать новые классы соединений, с новой структурой. Против нас работает высокая (в единицах продолжительности жизни) скорость эволюции болезнетворных организмов по сравнению со все более восприимчивым к ним организмом-хозяином. Как сформулировал Куни, «реальность резистентности уменьшает уверенность в успехе».

Вклад химии. Даже сегодня традиционный подход к изобретению лекарств продолжает базироваться на мастерстве и опыте специалистов по медицинской химии. Вклад химии по-прежнему остается и всегда останется частью процесса изобретения.

Сейчас деятельность специализирующихся в области медицины химиков сосредоточена на синтезе прототипов лекарств на основе информационного потока, получаемого при поточном скрининге подборки соединений. Их мастерство заключается в умении определить, какие классы соединений могут быть доведены до прототипа лекарства, при этом помимо химических знаний необходимо четкое понимание дальнейших требований к «лекарственно-подобным» веществам, а также жестких экономических факторов. Деятельность химиков не должна сводиться к рутинной работе по синтезу множества соединений.

Только огромная армия химиков сможет синтезировать достаточное количество соединений для прибора поточного скрининга. Этот прибор очень «прожорлив», и сейчас скрининг часто осуществляется с производительностью порядка ста тысяч соединений в день. Около десяти лет назад подборки химических соединений в большинстве компаний включали немногим более 100000 соединений (иногда даже меньше) и содержали «гроздь» хорошо изученных типов соединений, в то же время оставались большие «дыры» отсутствующих соединений. Получив представление о возможностях HTS, некоторые компании приняли стратегическое решение вкладывать средства в создание коллекций соединений, включающих до 500000 веществ. Эта цель была достигнута закупками из внешних источников.

Для пополнения подборок химических соединений фармацевтических компаний в настоящее время используются следующие источники:

- соединения, специально синтезированные для поточного скрининга;
- синтетические соединения из научно-исследовательских программ учебных заведений;
- природные вещества (выделенные в индивидуальном состоянии или в виде экстрактов);
- комбинаторная химия;
- высокоскоростной или параллельный синтезы.

Большинство крупных компаний стараются поддерживать соответствующую структуру подборки соединений. Соотношение отдельных типов соединений может меняться в подборках от одной компании к другой, но предполагается обязательное включение всех этих типов.

Десять лет назад комбинаторная химия развивалась только в журналах [4]. С тех пор выросла целая отрасль промышленности, которая не только обеспечивает производство большого количества соединений этим методом для пополнения коллекций, но также поставляет фармацевтическим компаниям реагенты и оснащает их оборудованием для автоматизированных технологических процессов, чтобы они могли сами создавать библиотеки соединений. Компании, всецело положившиеся на поточный скрининг, должны были выбрать между закупками соединений из действующих источников (в то время это поставщики, собирающие соединения в учебных заведениях) и ориентацией на большие количества соединений, которые сможет дать комбинаторная химия. Вначале комбинаторная химия обещала открытие и оптимизацию в одном процессе, и это было решающим аргументом. Однако обзор выпускаемых в настоящее время коммерческих журналов [5] показывает, что возникают вопросы о реальной эффективности сочетания комбинаторная химия—поточный скрининг. Многие ли лекарства могут быть созданы с участием комбинаторной химии в процессе изобретения [6, 7]? И в тех же журналах по-прежнему появляются публикации фармацевтических компаний, в которых выражается интерес к комбинаторной химии. Где же истина и каким образом компании будут строить подборки соединений в будущем?

Далее, не углубляясь в анализ преимуществ и недостатков подхода комбинаторная химия/высокоскоростной синтез/параллельный синтез по сравнению с традиционными методами, сосредоточим свое внимание на количественных параметрах, которые, по общему мнению, характеризуют хорошую коллекцию соединений. К параметрам, которые определяют качество подборки соединений, следует отнести:

- количество соединений;
- химическое разнообразие, определяемое скелетными молекулами и функциональными группами;
- насколько подборка «пересекается» с другими соединениями, которые можно получить из внешних источников;
- количество соединений, которые, вероятно, взаимодействуют с белками;
- количество соединений, которые, вероятно, не взаимодействуют с белками;
- количество соединений, сходных (по некоторому критерию) с известными лекарствами;
- количество соединений, непохожих на известные лекарства;
- количество молекулярных скелетов, по отношению к которым маловероятно быстрое развитие устойчивости микроорганизмов;
- количество молекулярных скелетов или групп, которые не вызывают нежелательных побочных эффектов;
- степень чистота соединений; полярность соединений; стабильность соединений;
- стоимость соединений;
- возможность пройти тест и создать прототип лекарства.

Этот список — не случайная выборка. Он отражает реальную ситуацию в промышленности, которая обсуждалась на совещании в Бангалоре. А эта ситуация многозначна, и по общему мнению важнейшие требования недостижимы.

Приведенный список содержит много частных, субъективных положений, например, не все интересуются стабильностью соединений из подборки. Другой неопределенный параметр — это необходимый размер подборки. Можно ли считать, что больше значит лучше? Качество становится критичным при высокой стоимости скрининга и за счет того, что называется «информационным узким местом». Обсудим стоимость скрининга на свойства соединений. По приблизительной оценке она составляет 0,5 доллара (несколько лет назад — 1,5 доллара) [8] для простого теста. Так как количество соединений в подборке в настоящее время превышает миллион, стоимость по-прежнему остается высокой, если предполагается каждый раз проводить скрининг всей коллекции. Сейчас качество подборки означает большую требовательность к приобретаемым соединениям или возможность выбора из коллекции тех соединений, для которых будет производиться скрининг на данные свойства. Остановимся подробнее на последней возможности.

Некоторые компании хранят свои коллекции соединений в замороженном виде в кассетах, так что для выбора из коллекции того или иного индивидуального соединения, необходимо разморозить всю кассету. Этот факт выдвигает на первое место по значимости такой параметр, как стабильность соединения, которая в списке требований стоит одной из последних. В том случае если большинство соединений хранится в замороженном диметилсульфоксиде и в процессе размораживания—замораживания не исключена возможность попадания влаги, то легко гидролизующие вещества могут разлагаться. Оценка качества существующих подборок показывает, что в них около 30% соединений уже разложились или их реальная структура не соответствует химической формуле в базе данных.

К проблеме качества подборки прямое отношение имеет соотношение структура—активность, что является предметом следующего раздела комбинаторной химии. Проблема качества повторяется на всех этапах процесса изобретения лекарства и является проблемой не только для химиков. Один из способов оптимизации скрининга — массивная обработка базы данных компании компьютерными программами для выявления биологической активности. Обеспечение реального соответствия структурной формулы тому, что находится в пробирке, менее привлекательная, но абсолютно необходимая работа.

Параметры, приведенные в списке, могут быть разделены на две группы: одна группа дает оценку с химической точки зрения, другая группа объединяет чисто количественные параметры. Рассмотрим последние и начнем с обсуждения стоимости соединения. На совещании СНІ в Японии, проведенном в начале 1999 года [9], один из его участников спросил, какова стоимость одного соединения, полученного при помощи комбинаторной химии. Ответом было — 20 долларов. В настоящее время этот специалист работает в компании, которая производит системы «синтеза на кристалле» — синтеза химических соединений по нанотехнологии, а раньше он работал в компании, которая в основном использовала комбинаторную химию для пополнения коллекции соедине-

ний. По цене меньшей 20 долларов за 10 мг вещества компании могут купить сотни тысяч соединений высокой чистоты и широкого ассортимента у внешних поставщиков, и эти 10 мг обеспечат компаниям скрининг на десятки лет. Вероятно, в будущем *скрининг* по нанотехнологии существенно изменит процесс изобретения лекарств. Однако неясно, насколько распространённым станет *синтез* по нанотехнологии в будущем.

Еще два других количественных параметра — это чистота и растворимость. Чистота соединений, приобретаемых у большинства поставщиков, составляет не менее 90%. Это означает, что количество примесей не более 10% (т.е. в 90% случаев надпись на этикетке соответствует содержанию пробирки). А многие ли соединения, получаемые методами комбинаторной химии, удовлетворяют этому «стандарту» чистоты? В большинстве тестов в качестве растворителя используются смеси диметилсульфоксид—вода, однако вопросам растворимости соединений в этой системе уделяется недостаточное внимание. С появлением в будущем компьютерных программ, которые смогут давать более надежные прогнозы относительно растворимости на основе химической структуры, ситуация улучшится. По-видимому, в настоящий момент растворимость не рассматривается как значительная проблема в скрининге.

Заканчивая обсуждение коллекций соединений с позиций химии, рассмотрим источник соединений, которым в настоящее время уделяют относительно малое внимание — это природные вещества. Изучение лекарств, имеющих наибольший успех на рынке, показывает, что около 50% из них получены из природных веществ или непосредственно представляют собой природные соединения [10]. Между тем скрининг природных веществ не является основным путем в процессе изобретения лекарств и по оценкам закупки природных веществ составляют в среднем не более 10% сметы на создание коллекции соединений [11]. Как же объяснить такое положение?

Довольно часто встречаются статьи с заголовками типа «Новый взгляд на биоразнообразие природных веществ». Термин «биоразнообразие» является относительно новым и довольно спорным. Миллионы лет эволюция окружающего мира протекала в основном за счет химических реакций в водной среде при комнатной температуре с участием относительно простых строительных блоков. Количество отдельных соединений, являющихся продуктами или интермедиатами биохимического синтеза, действительно колоссально. Однако в настоящее время наибольшая подборка данных по выделенным и охарактеризованным природным веществам включает порядка 100000 соединений, в то время как реальный мир содержит десятки миллионов веществ. Это свидетельствует о том, что на выделение природного вещества и установление его структуры требуется длительное время и значительные материальные затраты.

Природные вещества в виде отдельных соединений или смесей (экстрактов) действительно играют роль в процессе изобретения лекарств, но термин «биоразнообразие» вводит в заблуждение. Все, что можно извлечь из понятия биоразнообразия — так это представление о том, насколько непродуктивно работали химики-синтетики в последние 150 лет. А химикам-синтетикам многому можно научиться у природы.

Если вы проведете анализ разнообразия соединений по справочнику Бейльштейна (около 8 млн. соединений), вы поймете, что мы имеем в виду.

Проблема разнообразия подборки соединений и вопрос о том, что должно быть главным критерием — разнообразие или «лекарственноподобность», относятся к области компьютерной химии, поэтому, продолжая обсуждение процесса изобретения лекарств, переместимся в правую часть схемы на рис. 1.

Возможности и проблемы компьютерной химии.

Одно из метких определений компьютера состоит в том, что это «безддушный автомат», в который оператор должен вложить свою душу, чтобы он работал [12]. Сотрудничество человек—машина нигде не проявляется лучше, чем в работе специалиста по компьютерной химии, который теперь совершенно необходим для обработки результатов скрининга и обеспечения большей эффективности следующего цикла исследований. Итерационное улучшение, например, моделей рецепторов и качества постановки скрининга, сейчас стало более обычным, чем десять лет назад. Термин «случайный скрининг» постепенно исчезает по мере того, как появляется возможность управления скринингом.

В настоящее время сформировалось два лагеря исследователей с несовместимыми взглядами на то, что такое лучший состав коллекции соединений, и именно специалист по компьютерной химии должен проводить анализ коллекции и результатов скрининга с обеих точек зрения.

Эти несовместимые взгляды следующие:

— коллекция должна быть как можно более разнообразна, чтобы активность соединений проявлялась чаще,

— коллекция должна состоять из «лекарственноподобных» молекул, похожих по структуре на известные лекарства.

Рассмотрим дилемму, с которой сталкивается компьютерная химия.

Прежде всего возникает вопрос, что такое разнообразие молекул и как его измерить? В связи с этим отметим один забавный факт. На совещании СНИ, состоявшемся в Сан-Диего в феврале 1997 года («Исследование разнообразия молекул»), некоторые докладчики использовали как эквивалентные термины «разнообразие» и «комбинаторная химия», что удобно и отражало ситуацию того времени, но это совершенно неверно.

Сейчас существует много компаний по производству программного обеспечения, предлагающих для определения разнообразия молекул программные продукты, основанные на принципах, которые фармацевтическая промышленность считает полезными. Большинство фармацевтических компаний используют по несколько таких программных продуктов, приспособив их к своим нуждам.

Мы также разработали пакет программ (SORT&gen) [13], который оценивает качество коллекций структурных формул на основе анализа циклов, составляющих скелет молекулы, и представляет эти структуры в двумерном пространстве. Наш подход состоит не в том, чтобы искать «острова» сходных структур в «пространстве разнообразия», а в достижении другой цели: используя SORT&gen, специалисты по компьютерной химии могут составить оценку качества своей коллекции соединений, а также получить представление о

виртуальных или реальных структурах, которые могли бы пополнить коллекцию. Нашей целью было ввести понятие мира виртуальных структур в практику формирования мнений и принятия решений по вопросам качества подборки соединений.

Мера разнообразия относительна. Подборки соединений сравниваются с другими подборками и результат сравнения используется для принятия решения. Какие соединения нужно заказать у какого поставщика и что мы получим в результате? Это один из вопросов, который решают пакеты программ. Но является ли разнообразие молекул основной целью? Так, добавление фуллерена к коллекции соединений увеличит ее разнообразие, но не улучшит ее. Это стало лозунгом другого лагеря менеджеров коллекций, которые ставят своей целью обогащение файла большим количеством «лекарственно-подобных» веществ. Так что же такое «лекарственно-подобная» молекула и что является критерием?

Для определения такого критерия наиболее часто используются три базы данных по лекарственным веществам: World Drug Index (WDI), MACCS-II Drug Data Report (MDDR) и Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC). Они содержат соответственно 38000, 75000 и 5000 веществ [14, 15] с разной степенью детальности характеристик, которые могут быть использованы для сравнительного анализа. Обычно проводится сравнительный анализ этих баз данных и других коллекций соединений, в частности соединений из Справочника доступных химических соединений (Available Chemical Directory, ACD). Что поражает в результатах таких сравнений, так это разные оценки ACD специалистами по компьютерной химии. С точки зрения некоторых из них ACD — смесь «близких к лекарствам» и «далеких от лекарств» соединений, в то время как с точки зрения других специалистов вещества из ACD «преимущественно не лекарственно-подобные». Большая часть ACD содержит структуры, предлагаемые поставщиками, будущее фирм которых зависит от возможности сбора или синтеза соединений, которые *будут считаться* лекарственно-подобными. Если поставщики не смогут предложить такие соединения промышленности, они скоро потеряют рынок.

Вернемся к основному положению второго лагеря. Правильная ли цель — выбирать соединения для пополнения коллекции на основе критерия лекарственно-подобности? Какие количественные параметры могут быть использованы для такого отбора соединений и нужно ли это вообще делать? На основании опыта скрининга большого количества соединений сотрудник фирмы Пфайзер Липински сформулировал «пять правил Липински», которые содержат некоторые общие свойства лекарственно-подобных молекул, но, по словам самого Липински [16], служат лишь «для облегчения умственной работы» и характеризуют такие свойства, как адсорбция и проницаемость. Интересно отметить, что Липински считает свои пять правил неприменимыми к природным веществам. К тому же анализ коммерческих лекарств по базе данных CMC показывает, что эти правила нарушаются в 28% случаев [17].

Если правила Липински все же действительно дают основу для отбора соединений (для скрининга или закупки образцов), то сохранится ли их значение в ближайшие годы? По мнению самого Липински, «новые лекарственные молекулы будут больше» и «новые лекарственные молекулы будут более липофильны».

Поскольку развитие устойчивости к лекарствам представляет реальную угрозу, то возникает проблема: следует ли нам использовать существующие лекарства как образец при отборе соединений или лучше обратиться к новым классам соединений, которых нет в базах данных современных лекарств.

В дополнение к обсуждению этой сложной ситуации зададимся вопросом: можно ли ожидать, что специалисты, работающие в области изобретения лекарств, дадут нам точные ответы на стратегические вопросы? Как бы ни был сложен реальный мир и независимо от борьбы указанных выше двух лагерей, есть несколько основных положений, которые останутся непреложными и в следующем тысячелетии:

— подборки соединений по-прежнему будут ничтожно малы по сравнению с виртуальным миром химических соединений;

— из свойств известных лекарств можно вывести некоторые полезные критерии отбора;

— ни у кого нет идеального способа точного предсказания новых лекарств и никто открыто не опубликует такой способ.

Один из факторов, которым пренебрегали вплоть до последних нескольких лет — это огромный размер виртуального мира химических соединений. В зависимости от способа вычислений результат может достигать до 10^{200} соединений [6], и для синтеза образцов в достаточном для скрининга количестве потребовалось бы больше вещества, чем есть во Вселенной. Эти рассуждения приводят к новым идеям относительно средств отбора соединений для разработки лекарств.

Многие параметры, которые рассматриваются как критерии отбора, относятся к представляющим интерес активным соединениям, получаемым на последующих стадиях разработки. Чтобы оказать эффективное воздействие, лекарство должно попасть в организм на нужное место и выполнить свою задачу, не проявляя нежелательных побочных явлений, и покидать организм с ожидаемой скоростью. Для обеспечения целенаправленного действия лекарства необходимо учитывать такие решающие факторы, как адсорбция, распределение, метаболизм и выделение веществ. Помимо этого, данная проблема требует использования дополнительных средств для прогнозирования физических и биохимических свойств соединений (фактически структуры молекулы) [18, 19]. В связи с этим отметим, что увеличение количества соединений, проходящих скрининг, гарантирует улучшение любых моделей, независимо от их цели и имеющихся недостатков.

Рассматриваемую ситуацию образно можно уподобить футбольному матчу, на котором мы, как и многие компании, обслуживающие фармацевтическую промышленность, — зрители, заинтересованные в успехе. Две команды играют одним мячом, но каждая имеет свое снаряжение. Можно сказать, что мы поставляем бутсы, а другие компании — что-то иное, например спортивные майки. Каждый из нас считает, что именно его изделие сыграло свою роль в победе. Но команда выигрывает за счет коллективной игры, и мы вместе с другими поставщиками в этом оказываем свою, пусть небольшую помощь. Почему же мы все время слышим придирки к цене бутсов?

Используя ориентир «меньше 20 долларов за образец» для закупочных цен на традиционные коллекции соединений, мы можем оценить стоимость миллиона «хороших», разнообразных соединений в коллекции в

20 млн. долларов. Это большие деньги. Расходы на исследования и разработки в фармацевтической промышленности составляют около 20% годового оборота, и это намного больше, чем 20 млн. долларов. Прогнозы на 2005 год показывают, что расходы на исследования и разработки крупнейших двадцати компаний составят 2,5 млрд. долларов на компанию. При такой перспективе полная стоимость указанной суперколлекции соединений составит менее 1% от годовых расходов компании. Коллекция работает десятилетиями. Небольшое снижение стоимости соединения нельзя увидеть в смете. «Посредственные» соединения дают посредственные результаты, «плохие» соединения — никаких.

В заключение этого раздела представим точку зрения одного инженера, также являющегося заинтересованным лицом в сфере изобретения лекарств. Это Ричард Арчер, сотрудник британской фирмы «Automation Partnership», производящий системы автоматизированного хранения и выбора образцов. В своей короткой, но очень полезной статье [20] он касается многих вопросов, обсуждаемых нами. Редактор выделил следующий текст: «Поточный скрининг еще не доказал, что он может дать такое количество удачных образцов, на которое теоретически способен».

Дополнив это мнением французской фармацевтической фирмы: «Много ли удачных образцов мы получили благодаря комбинаторной химии в сочетании со скринингом? — Ни одного» [6], мы приходим к выводу, что к концу тысячелетия так и не создан общий метод надежного изобретения лекарств, объединивший существующие различные пути.

Прогнозы

В уже упоминавшемся выступлении на совещании в Бангалоре Чарльз Куни перечислил вероятные сценарии, с которыми нам предстоит столкнуться в ближайшие годы. Мы дополним этот список своими прогнозами, основываясь на большом опыте «футбольного болельщика»:

— автоматизация будет играть по-прежнему доминирующую роль в повышении скорости отбора удачных образцов при помощи скрининга и, следовательно, в повышении скорости разработки прототипов лекарств;

— миниатюризация скрининга скоро сделает реально настольные системы скрининга, что изменит промышленное изготовление лекарств, обеспечив доступность в этом процессе для большего числа специалистов;

— информационные технологии будут определять, кто окажется первым в гонке, а возможно, и кто окажется лучшим;

— качество коллекции соединений будет решающим в гонке;

— победителями будут те, кто гармонично сочетает биологию, химию и компьютерную химию.

Неудивительно, что в этой статье много места уделено химии и мало — другим дисциплинам, играющим решающие роли в процессе изобретения лекарств. Поставленная проблема обсуждается с точки зрения химика и не касается выводов специалистов в смежных областях.

В конце второго тысячелетия нас согревает сознание того, что трем убийцам — нищете, болезням и голоду — уже не будет так вольготно, как сто лет назад. Эти убийцы уже не смогут вторгаться в развитые страны, но мир стал теперь теснее и все его беды оказались общими. Несомненно, что в наступающем тысячелетии многое изменится, возникнет много новых задач и новых возможностей в области открытия лекарств. И только в объединении разделенных в наше время научных дисциплин мы видим путь эффективного решения «старых», постоянно насущных задач путем лучшего использования новых возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информация о совещании может быть предоставлена по запросу.
2. *Drews J.* In: The Impact of Cost Containment on Pharmaceutical Research and Development, Tenth CMR Annual Lecture, June, 1995.
3. *Pharma 2005 — an industrial revolution in R&D* (PriceWaterhouseCoopers). Экземпляр можно получить по адресу E-mail wendy.p.hall@uk.pwcglobal.com.
4. *Combinatorial Chemistry — Special Report C&E News* (ACS), April 6, 1998.
5. *Modern Drug Discovery* (ACS), 1999, July/August, p. 63.
6. *Drug Discovery Today* (Elsevier), 1999, v. 4, № 10.
7. *Ibid.*, 1999, v. 3, № 3, p. 105.
8. *Mark Divers of AstraZeneca at the Bangalore CHI/AstraZeneca joint meeting.*
9. *CHI Meeting 21–24 February 1999 in Osaka, Japan «Combinatorial Chemistry & Drug Discovery».*
10. *Drug Discovery Today* (Elsevier), 1999, v. 4, № 10.
11. *Simon F. Campbell*, частное сообщение.
12. *Edwin Paalvast*, частное сообщение.
13. *Уайф Р., Хехенкамп Ю.* *Росс. хим. ж. (Ж. Росс. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева)*, 1999, т. 43, № 2, с. 100.
14. *Ajay W.P.W., Murcko M.A.* *J. Med. Chem.*, 1998, v. 41, p. 3314–3324.
15. *Sadowski J., Kubinyi H.* *Ibid.*, 1998, v. 41, p. 3325–3329.
16. <http://www.chemsoc.org/medchem/xvefmc/sld001.htm>.
17. *Verheij H.* *SPECS and BioSPECS*, материалы фирмы.
18. *Drug Discovery Today* (Elsevier), 1999, v. 4, № 10.
19. *Hawkins D.R.* *Ibid.*, p. 466–471.
20. *Nature Biotechnology*, 1999, v. 17, Commentary «The drug discovery factory: an inevitable evolutionary consequence of high-throughput parallel processing». <http://biotech.nature.com/>.