Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 7.1

Проектирование лекарственных средств (Drug Design): как создаются современные лекарства

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

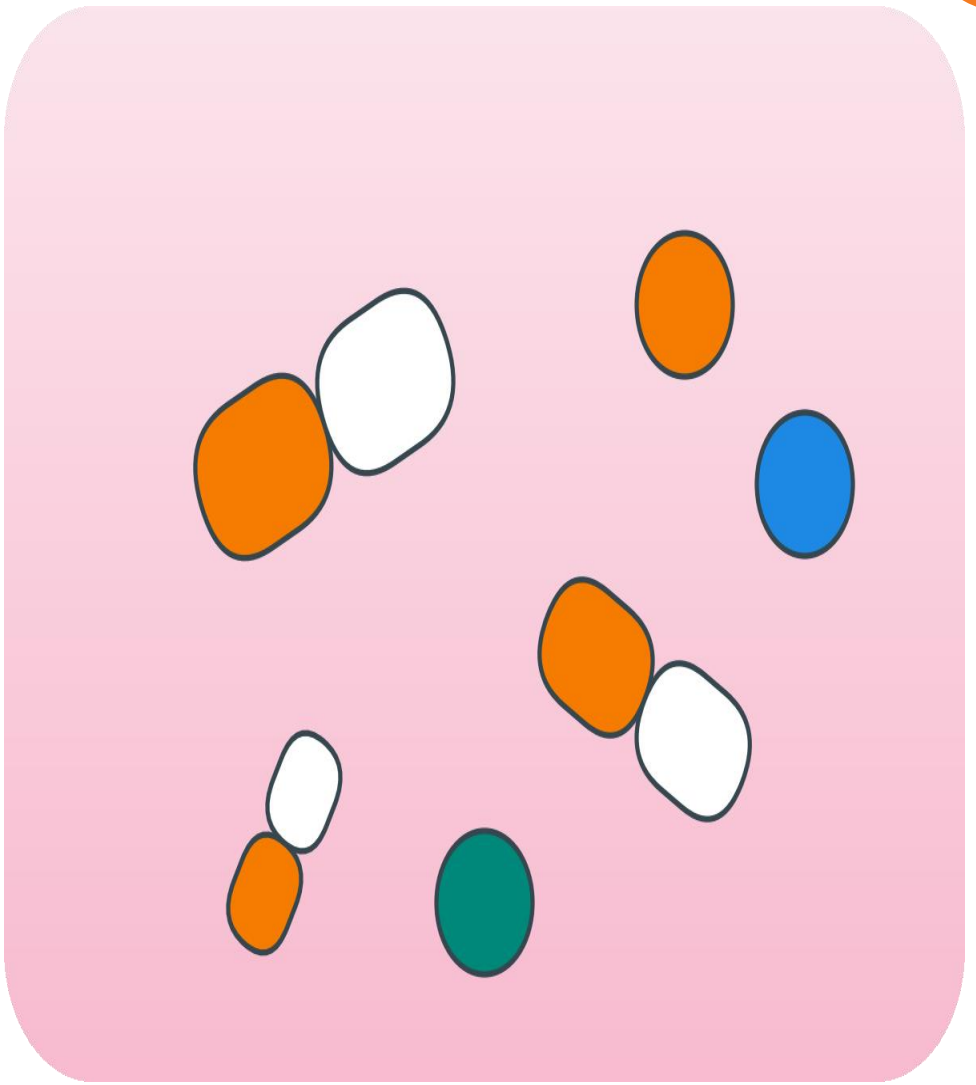
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Дать целостное представление об этапах создания лекарственного средства – от выбора мишени до регистрации; рассмотреть подходы рационального дизайна (SBDD, LBDD), критерии «лекарственного подобия» и причины высокой доли неудач в разработке.

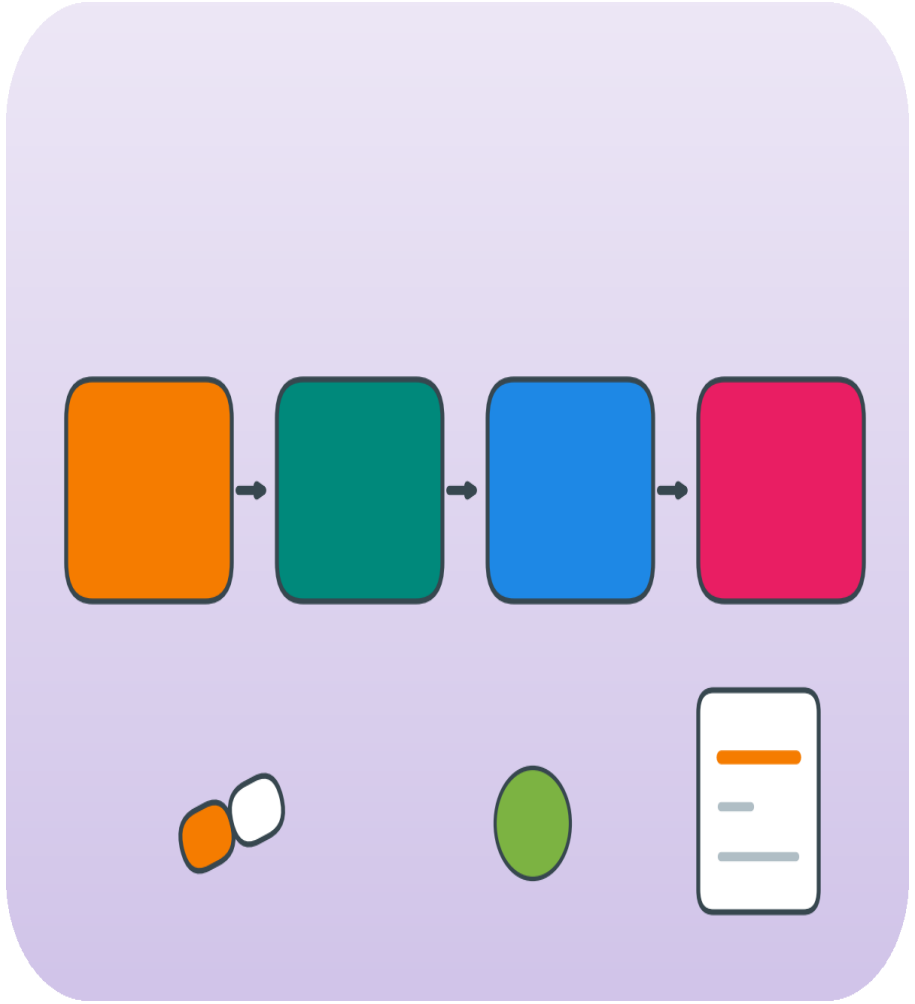


Вопросы для обсуждения

- Из каких этапов состоит путь от идеи до зарегистрированного препарата?
- Чем рациональный дизайн отличается от скрининга случайных соединений?
- Почему большинство кандидатов не доходит до регистрации?

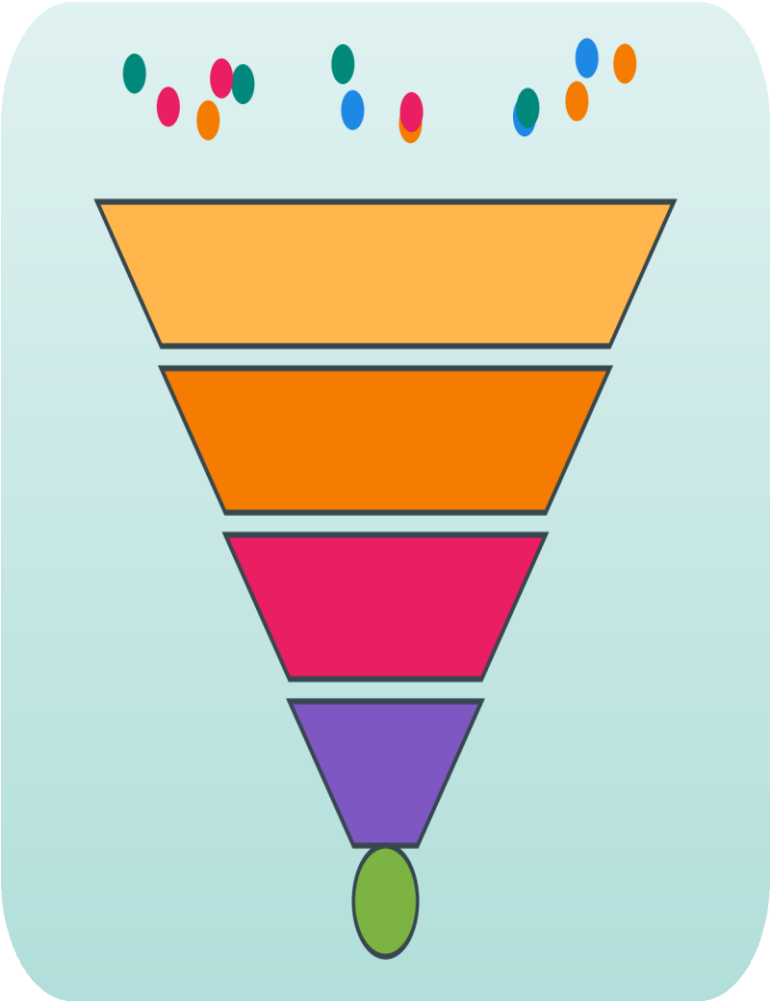
Путь создания лекарственного средства

- Разработка нового препарата занимает в среднем 10–15 лет и требует значительных инвестиций (оценка DiMasi et al., 2016: порядка 2,6 млрд долл. с учётом неудач).
- Основные этапы: открытие (discovery) → доклиническая разработка → клинические исследования I–III → регистрация → пострегистрационный надзор (фаза IV).
- Лишь около 10–14 % кандидатов, вошедших в фазу I, получают одобрение (Wong et al., 2019; Sun et al., 2022).
- Основные причины неудач: недостаточная эффективность (~40–50 %), токсичность, неприемлемые свойства ЛС.

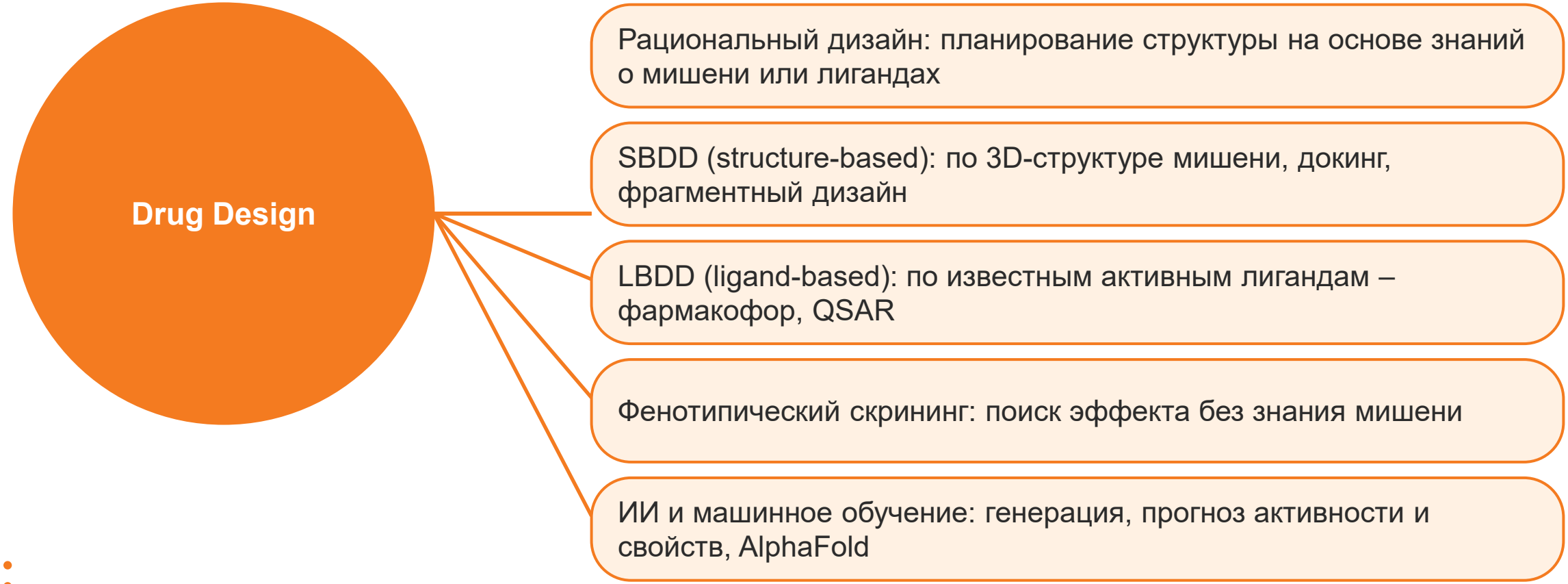


Этапы открытия лекарственного средства

1. **Выбор и валидация мишени** белок, ген или путь, вовлечённый в болезнь.
2. **Поиск хитов (hits)** HTS, виртуальный скрининг, фрагменты.
3. **Лид-соединения (leads)** подтверждённая активность, свойства, патентоспособность.
4. **Оптимизация лидов** SAR, повышение активности и селективности, ADMET.
5. **Выбор кандидата** для доклинических исследований (IND).
6. **Клинические фазы I–III** безопасность, доза, эффективность.

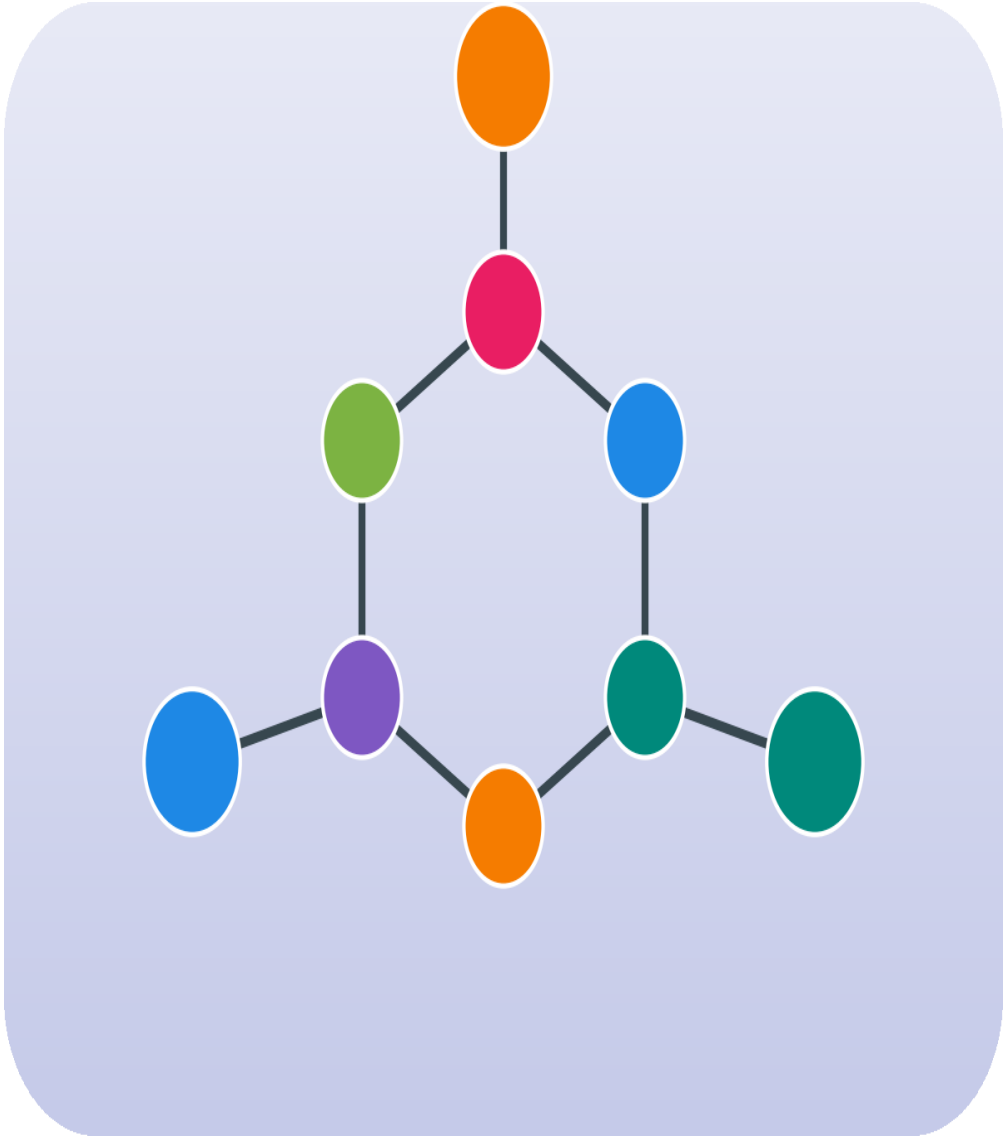


Подходы к дизайну лекарственных средств



Рациональный дизайн: известные примеры

- **Каптоприл** – ингибитор АПФ, разработан на модели активного центра фермента (Cushman, Ondetti, 1991).
- **Ингибиторы протеазы ВИЧ** (саквинавир и др.) – дизайн по структуре фермента (Wlodawer, Erickson, 1993).
- **Иматиниб** – направленный ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL при хроническом миелолейкозе (одобрен в 2001 г.).
- **Озельтамивир** – ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, структурно-ориентированный дизайн.



Правила лекарственного подобия (правило пяти Липински)

Параметр	Порог	Значение
Молекулярная масса	≤ 500 Да	Влияет на пассивный транспорт через мембраны
logP (липофильность)	≤ 5	Баланс растворимости и проницаемости
Доноры водородных связей	≤ 5	Ограничивают проницаемость
Акцепторы водородных связей	≤ 10	Ограничивают проницаемость

Нарушение более одного правила снижает вероятность пероральной абсорбции (Lipinski et al., 1997). Не распространяется на природные продукты и транспортируемые вещества.

Свойства ADMET

01

Absorption

Всасывание: растворимость, проницаемость, транспортёры.

02

Distribution

Распределение: связывание с белками, объём распределения, гематоэнцефалический барьер.

03

Metabolism

Метаболизм: ферменты CYP450, метаболическая стабильность, лекарственные взаимодействия.

04

Excretion / Toxicity

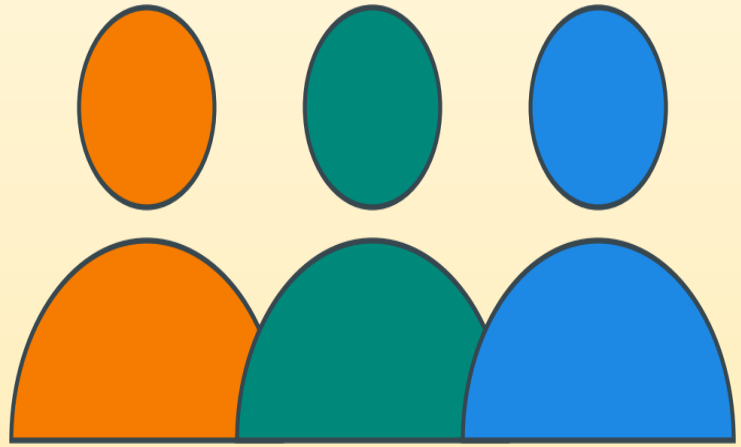
Выведение и токсичность: клиренс, hERG, гепатотоксичность, мутагенность.



Ранняя оценка ADMET (in silico и in vitro) снижает риск позднего отсева кандидатов.

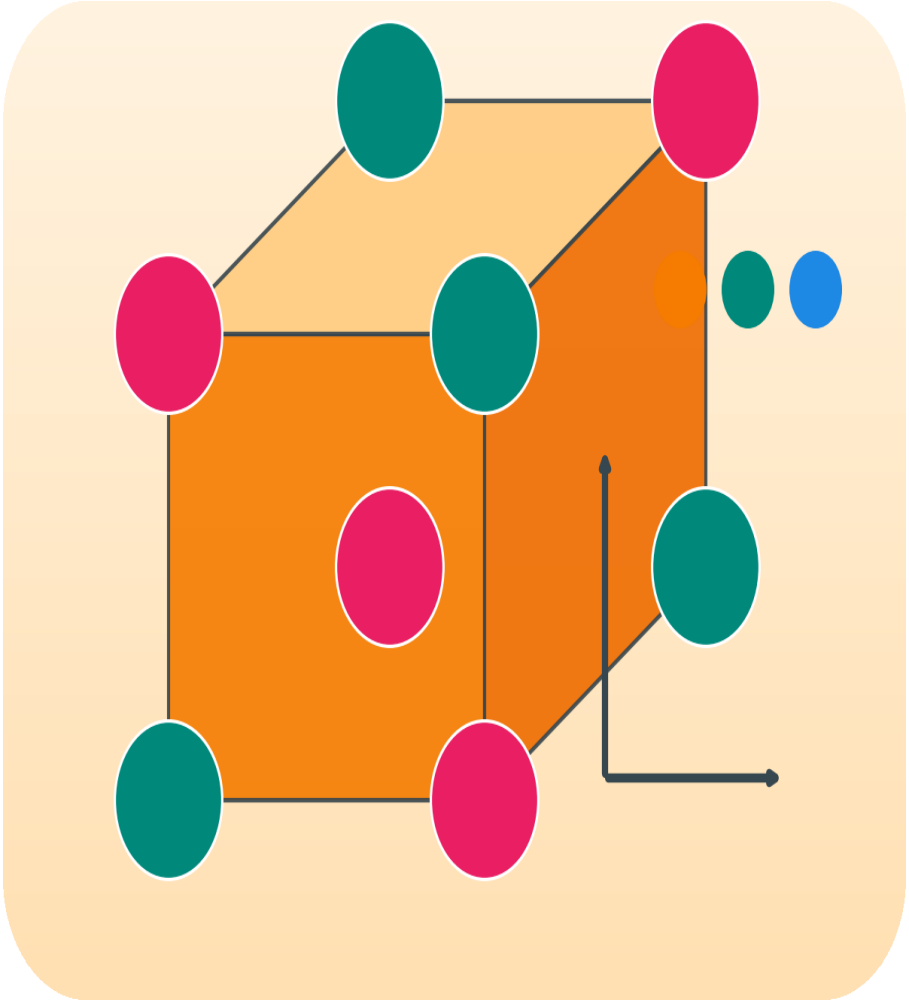
Доклинические и клинические исследования

- **Доклиника:** in vitro, in vivo, токсикология, фармакокинетика; GLP; подготовка досье IND.
- **Фаза I:** безопасность и фармакокинетика на здоровых добровольцах (20–100 человек).
- **Фаза II:** поиск дозы и первые данные об эффективности (до нескольких сотен пациентов).
- **Фаза III:** подтверждающие РКИ на сотнях–тысячах пациентов; основа регистрации.
- **Фаза IV:** пострегистрационное наблюдение, фармаконадзор.



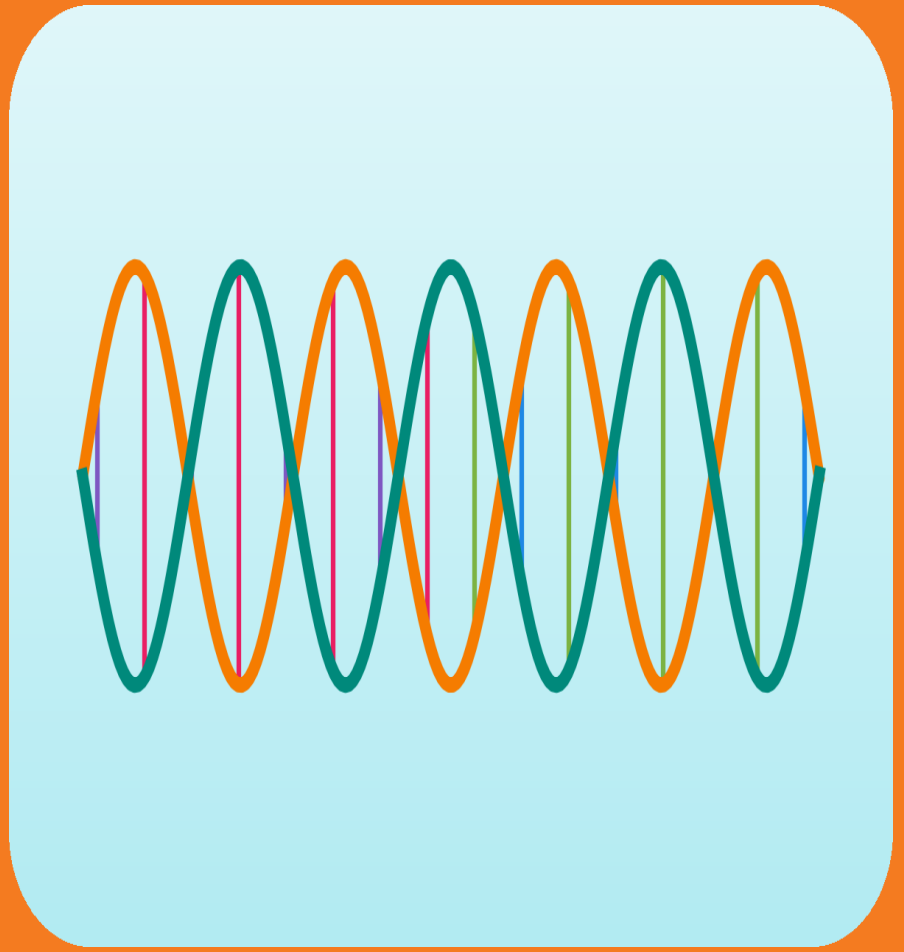
Роль планирования эксперимента на всех этапах

- Скрининг: оптимизация условий анализа и условий синтеза (DoE).
- Оптимизация лидов: многопараметрическое планирование серий соединений.
- Разработка состава и технологии: QbD, пространство проектирования (ICH Q8).
- Доклиника и клиника: рандомизация, расчёт выборки, адаптивные дизайны.



Современные тенденции

- Искусственный интеллект: прогноз структуры белков (AlphaFold), генеративные модели молекул.
- Таргетная и персонализированная терапия, биологические препараты.
- Фрагментный и ковалентный дизайн, PROTAC.
- Повторное использование препаратов (drug repurposing).
- Открытые данные и базы знаний: PDB, ChEMBL, PubChem, DrugBank.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Introduction to Drug Development Cycle (7 Minutes)
Обзор цикла разработки лекарственного средства

The Drug Discovery Process – The Stages Explained Simply (3 Minutes)
Краткое объяснение стадий

An Overview of the Drug Development Process
Общий обзор процесса разработки

Сайты и базы данных

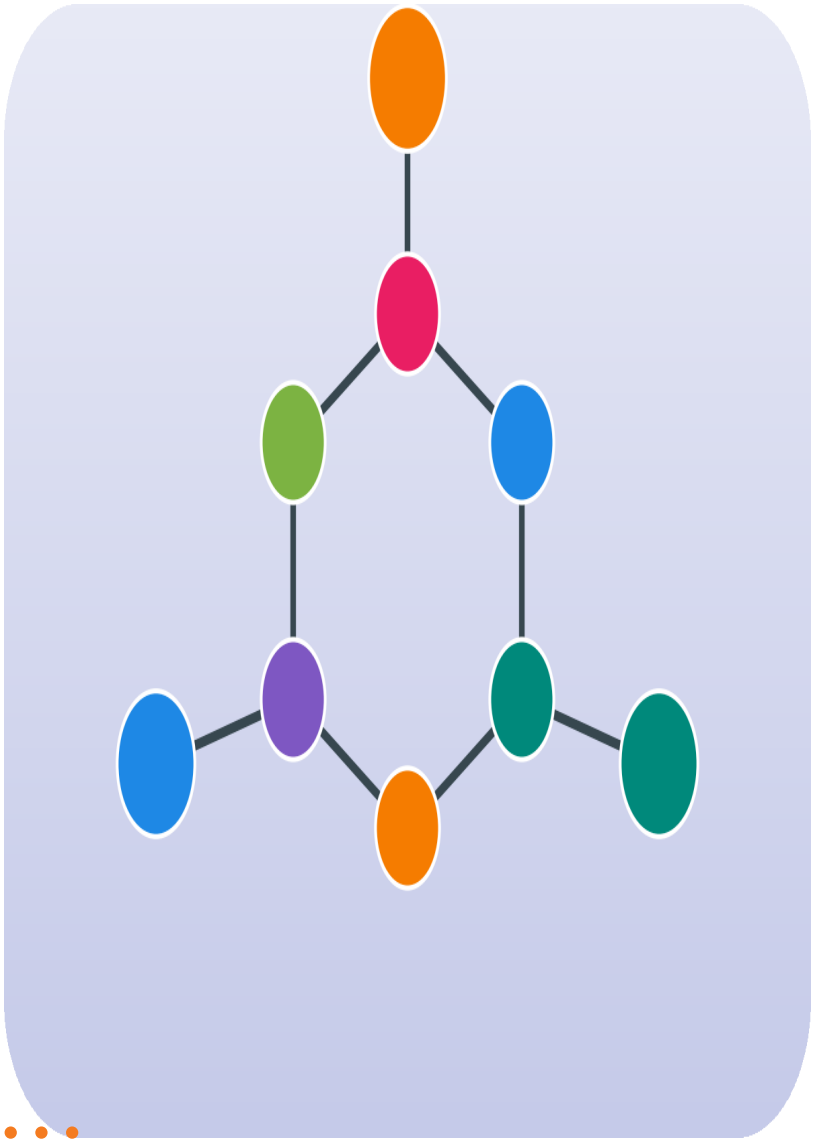
FDA: The Drug Development Process
Этапы разработки и регистрации

PubChem (NCBI)
Структуры и биоактивность соединений

ChEMBL (EMBL-EBI)
База биоактивных молекул

DrugBank
Данные о препаратах и мишенях

RCSB Protein Data Bank
3D-структуры биомакромолекул



Заключение

- Создание ЛС – многоэтапный процесс длительностью 10–15 лет с высокой долей неудач.
- Рациональный дизайн (SBDD, LBDD) повышает эффективность поиска кандидатов.
- Правила лекарственного подобия и ADMET – ранние фильтры.
- Планирование эксперимента применяется на всех этапах разработки.
- ИИ и открытые базы данных меняют практику Drug Design.

Список литературы

1. Doytchinova I. Drug Design – Past, Present, Future // Molecules. 2022. Vol. 27, No. 5. P. 1496. https://doi.org/10.3390/molecules27051496
2. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery // British Journal of Pharmacology. 2011. Vol. 162, No. 6. P. 1239–1249. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
3. DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs // Journal of Health Economics. 2016. Vol. 47. P. 20–33. https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
4. Wong C.H., Siah K.W., Lo A.W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters // Biostatistics. 2019. Vol. 20, No. 2. P. 273–286. https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxx069
5. Sun D., Gao W., Hu H., Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2022. Vol. 12, No. 7. P. 3049–3062. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002
6. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Advanced Drug Delivery Reviews. 1997. Vol. 23, No. 1–3. P. 3–25.
7. Cushman D.W., Ondetti M.A. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme // Hypertension. 1991. Vol. 17, No. 4. P. 589–592.
8. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).