



Компьютерные подходы к репозиционированию лекарств

Поройков В.В.

Институт биомедицинской химии

119121, Москва, Погодинская ул., 10/8

E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 9 апреля 2018 года



***Светлой памяти академика
Николая Серафимовича Зефирова посвящается.***

**Симпозиумы «Биоинформатика
и компьютерное конструирование лекарств»
в рамках Российских национальных конгрессов
«Человек и лекарство»:**

1995, 1996, 1997, 1998, 1999, ... , 2017, 2018, ...



Джеймс Уайт Блэк
(James Whyte Black)

В 1988 года Джеймсу Уайту Блэку совместно с Гертрудой Элайон и Джорджем Хитчингсом присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине "за открытие важных принципов лекарственной терапии".



«... наиболее плодотворной основой для открытия нового лекарственного препарата является изучение свойств старого лекарственного препарата».

("... the most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug.")



Что такое «репозиционирование лекарств»?

Процесс установления новых видов применения, выходящих за рамки первоначальных медицинских показаний для существующих лекарств.

(“The process of finding new uses outside the scope of the original medical indication for existing drugs is also known as redirecting, repurposing, repositioning and reprofiling.”)

Ashburn, T.T. and Thor, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 673–683.



Применение лекарственных препаратов вне инструкции (off-label)

«...назначение и выписывание лекарственного препарата конкретному пациенту по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата».

Проект приказа МЗ РФ «О внесении изменений в порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 254н» (от 6 июля 2017 г.).

«... off-label use - это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции.»

U.S. Food and Drug Administration.





Популярность тематики: комментарии в Nature

nature International weekly journal of science

Go

[Advanced search](#)

Home
News & Comment
Research
Careers & Jobs
Current Issue
Archive
Audio & Video
For Authors

Archive
Volume 534
Issue 7607
News Feature
Article

NATURE | NEWS FEATURE
[E-alert](#)
[RSS](#)
[Facebook](#)
[Twitter](#)

عربي

Can you teach old drugs new tricks?

Faced with skyrocketing costs for developing new drugs, researchers are looking at ways to repurpose older ones — and even some that failed in initial trials.

Nicola Nosengo

14 June 2016

PDF

Rights & Permissions



Организация специализированных конференций

THE 7TH ANNUAL Drug Repositioning, Repurposing and Rescue Conference

Arrowhead
PUBLISHERS | CONFERENCES



June 26th-27th, 2018 | Chicago, Illinois

BROCHURE

MAILING LIST

SPEAKER OPPS

SPONSOR OPPS

[HOME](#) | [AGENDA](#) | [SPEAKERS](#) | [REGISTER](#) | [SPONSOR/EXHIBIT](#) | [BROCHURE](#) | [POSTER SESSION](#) | [PRICING](#) | [VENUE](#) | [SPEAKING OPPS](#) | [MAILING LIST](#)

Featured Speakers

David Hayes, Ph.D., Director, Translational Research Science, **AstraZeneca**

Bryn Williams-Jones, Director of Exploratory Research, **Benevolent AI**

Stephen Wong, Ph.D., Chair and Professor, Systems Medicine, **Houston Methodist**

Join us at the **7th Annual Drug Repositioning, Repurposing and Rescue Conference** in Chicago, where attendees will meet and learn from the world's foremost experts in the fields of repositioning and repurposing.

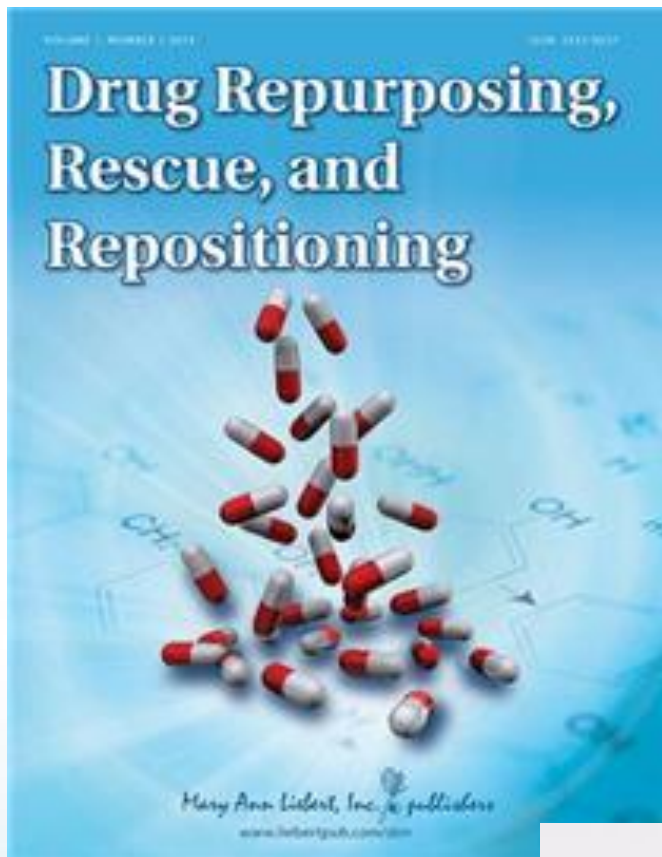
Why Attend

As the **Single Longest-Running Conference in the Space**, Arrowhead Publishers' annual event continues to be the "go to" meeting for pharma executives, academicians, researchers and patient advocacy groups who want to keep abreast of new developments in the field, learn from experts and meet possible collaborators and partners. Our agenda incorporates **Case Studies, Genetics/Genomics**, new **Cutting-Edge Technology** (including artificial intelligence), **Regulatory Guidance, Big Data Approaches, New Drug Discovery Paradigms, Partnering Models, Crowdsourcing Methods** and repurposing projects for **Rare/Orphan Diseases, Tropical Diseases, Cancer** and many other diseases and conditions.

<https://www.drugrepositioningconference.com/index/>



Возникновение узкопрофильных журналов



A New Journal for the Drug Repurposing Community

Hermann A.M. Mucke, PhD

European Editor, Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning.
H.M. Pharma Consultancy, Wien, Austria.

Dear reader:

What you are holding in your hand—or what you are looking at on your screen—is the premier issue of the first journal that is exclusively dedicated to new medical uses of known pharmaceutically active compounds: *Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning*.

So, another peer-reviewed journal for the medical sciences. Why should this be necessary? Hundreds exist already.

INTERDISCIPLINARY BROADNESS DEMANDS HIGH-LEVEL INTEGRATION

To be sure, it is not as if there were no proper opportunities

has been missing until now. The product you are looking at is the first coordinated and well-supported attempt to remedy this.

OPTIMAL RESOURCE UTILIZATION IS NOT RECYCLING

Several common myths need to be dispelled before experts from so many diverse fields can collaborate with maximum efficacy. Number one is that drug repurposing, rescue, and repositioning is an inherently defensive concept, promoted by pharmaceutical companies to recoup at least part of their investments in the development of their failed late-stage drug candidates, or in drugs that had to be removed from the market for safety reasons. While such things do happen, this is only the “rescue” part of the story—and probably the least significant one in economic terms.

Nor is the *repositioning* of marketed drugs something as simple as what business developers call a line extension—such

include additional
exploits

Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning

ISSN: 2332-0257 • Online ISSN: 2332-0265 • Published Quarterly

Current Volume: 1

CALL FOR PAPERS: Special Issue on Drug Repurposing, Rescue, and Repositioning (DRRR) Research



MY LIEBERT CONNECT

LOGIN



YOUR EMAIL:



Sign up to stay informed—receive email notifications for this journal

Разработка специализированных порталов

The screenshot displays the Drug Repurposing Portal website. The main navigation bar includes 'DRUG REPURPOSING NEWS', 'REPURPOSED DRUG DATABASE', 'ABOUT US', 'EVENTS', and 'CONTACT US'. The 'REPURPOSED DRUG DATABASE' section features a search bar and a navigation menu with letters A through Z, with 'T' highlighted. Below the search bar, the drug 'Topiramate' is listed with a table of indications:

Original Indication	Epilepsy.
New Indication	Obesity.

On the left side, there is a 'DRUG REPURPOSING NEWS' section with a search bar and a news item titled 'Ibandronate meta activity' dated March 14th 2018. At the bottom right, there is a banner for 'Existing assets' with a 'Click here to know how' button.

<http://drugrepurposingportal.com/drug-repurposing-news.php>



Экспоненциальный рост числа публикаций (Web of Science)

ЗАПРОС:

drug repurposing

OR

drug repositioning

OR

drug reprofiling

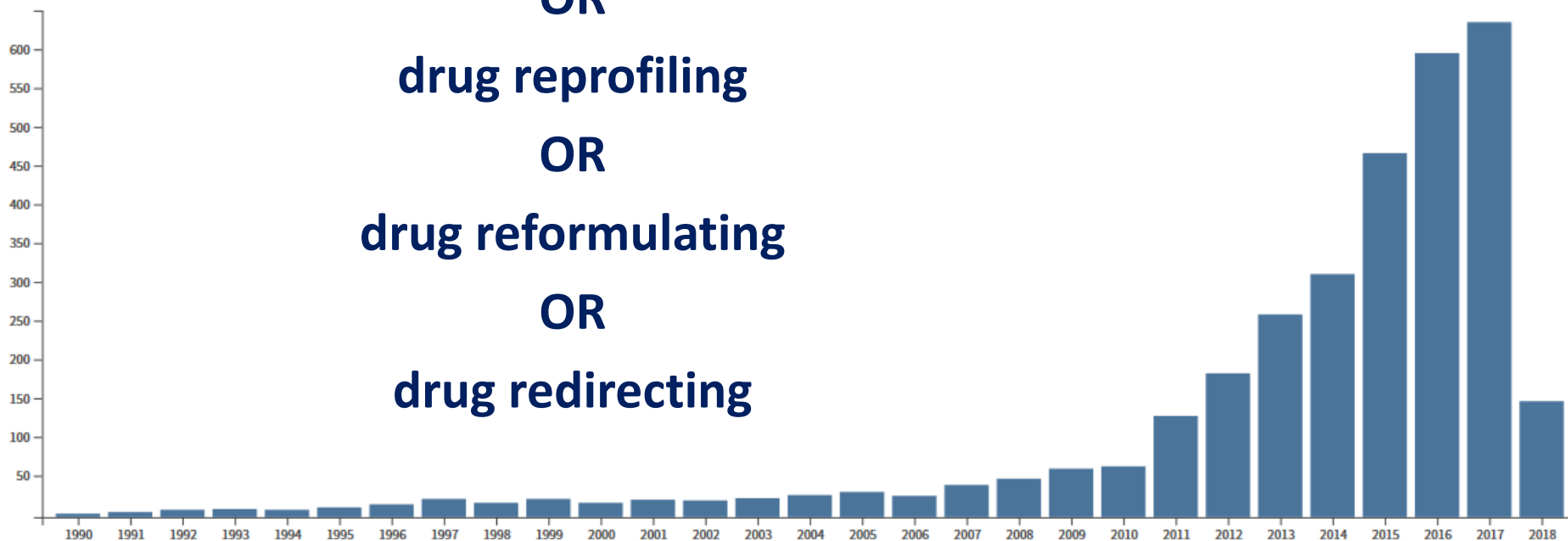
OR

drug reformulating

OR

drug redirecting

Всего публикаций
3 175





Преимущества репозиционирования лекарств для общества




- **Открытие новых возможностей для терапии ранее неизлечимых заболеваний.**
- **Выявление более эффективных терапевтических средств.**
- **Замещение дорогостоящих препаратов более дешевыми, но не менее эффективными.**
- **Замещение лекарств, обладающих побочными эффектами, более безопасными препаратами.**



Репозиционирование лекарств: оценки времени, стоимости, рисков

Репозиционированный препарат

 Стоимость \$ 250 тыс.

 3 года разработки

 3 из 10 успешен

Новый препарат

 Стоимость >\$ 1 млрд

 12-15 лет разработки

 1 из 10,000 успешен

Ashburn T.T. and Thor K.B., 2004; Cavalla D., 2009.
Flower D.R., 2013; Naylor S. and Schonfeld J.M., 2014.



Преимущества для фармацевтической промышленности



- **Репозиционированные препараты выходят на рынок на 3-5 лет скорее и, соответственно, фармацевтическая компания раньше компенсирует затраты на разработку.**
- **Шансы на успех репозиционированных лекарств выше, а стоимость ниже, чем при традиционной разработке нового препарата.**
- **Более 2,000 препаратов, не вошедшим в медицинскую практику, «пылятся на полках» фармацевтических компаний, и это число ежегодно увеличивается на 150-200 препаратов.**
- **Анализ результатов исследований механизмов возникновения заболеваний приводит к заключению о жизнеспособности бизнес-модели репозиционирования лекарств.**
- **Объем рынка репозиционированных лекарств составит \$ 20 млрд в 2020 году.**

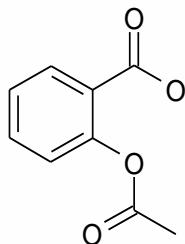


Некоторые данные и новые инициативы

- Согласно оценкам Национальной глобальной сети исследований рака (NCCN), **50-75% лекарств в США применяются вне инструкции - off-label prescription** (*Drug Discovery Today*, 2014, 19: 637-644).
- Национальный центр развития трансляционных наук (NCATS, NIH) инвестировал \$ 575 млн в проекты по репозиционированию лекарств.
- Всемирный центр здравоохранения и медицины (CWHM, NIH) инициировал создание скрининговой платформы для исследования возможностей применения известных лекарств для терапии редких/орфанных заболеваний (*Sci. Translat. Med.*, 2011, 3: 80ps16).

Примеры репозиционирования лекарств

Препарат Первоначальное показание (год) Репозиционированное показание (год)



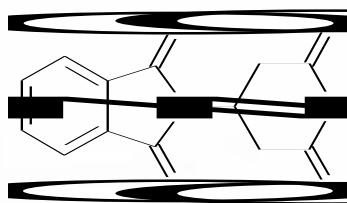
Аспирин



НПВС (1897)



Антиагрегант (1956)



Талидомид



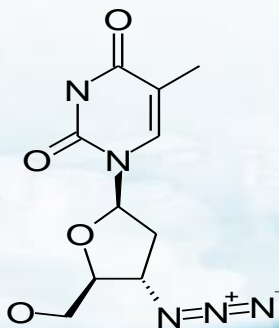
Седативное (1957)



Антилепрозное (1998)



Противоопухолевое (2006)



Зидовудин



Противоопухолевое (1964)



ВИЧ/СПИД (1987)



Изменение парадигмы: от «мишень-центрического» подхода к анализу регуляторных сигнальных сетей

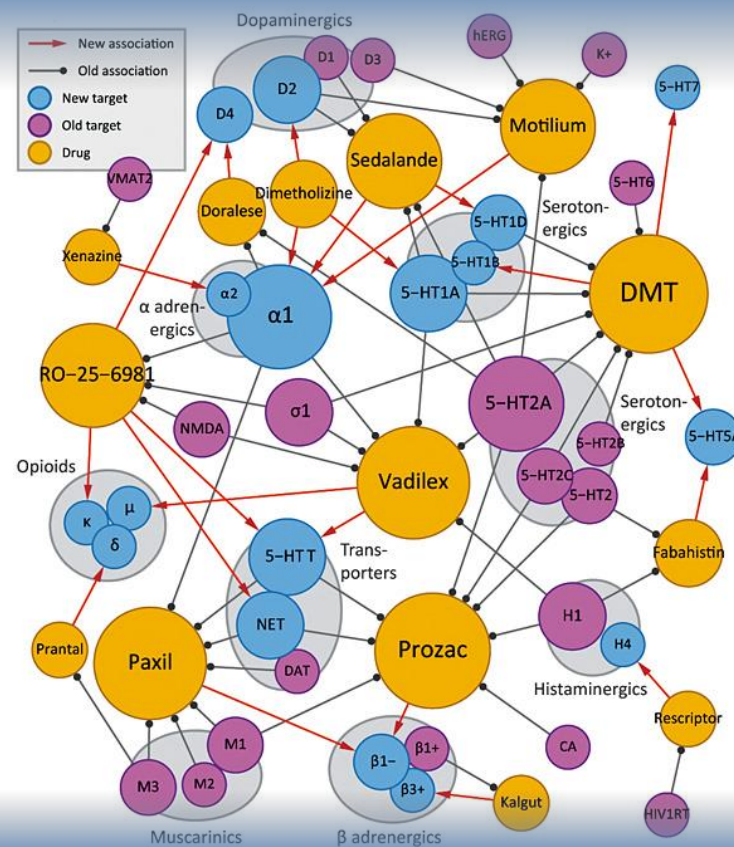
XX век

Болезнь → Мишень → Лекарство



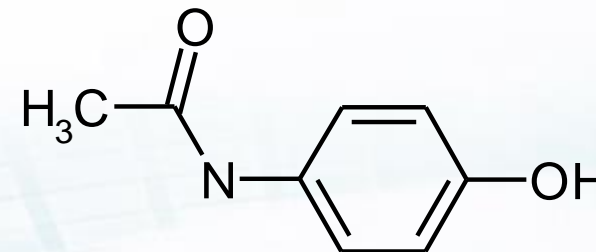
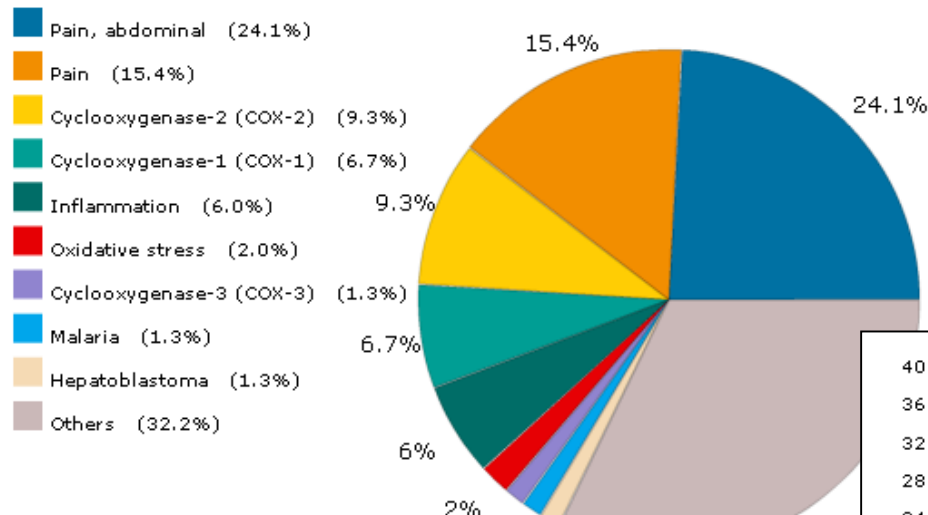
XXI век

Мультитаргетные лекарства



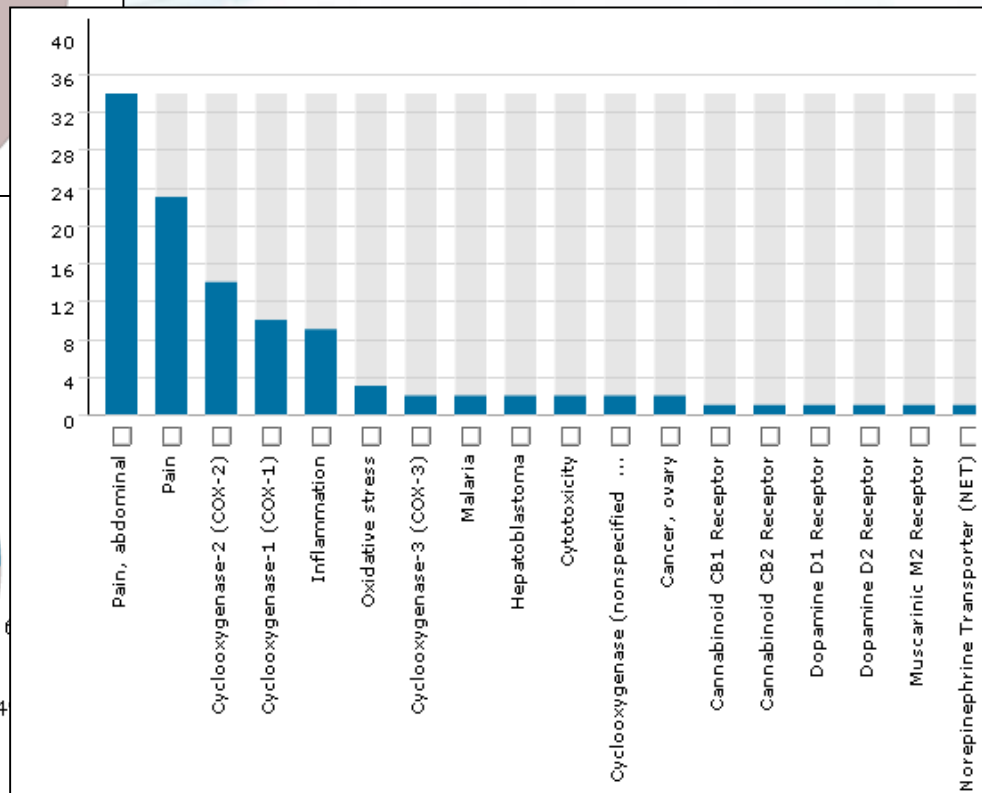
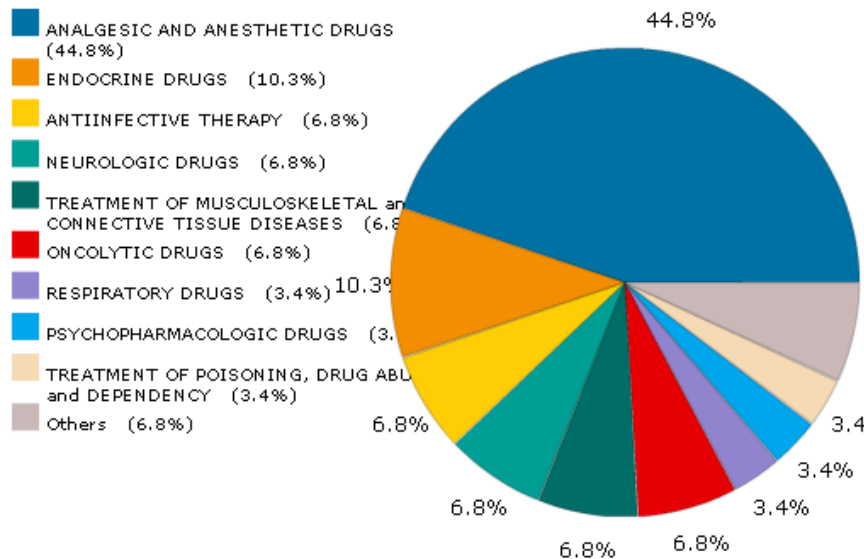


Известный фармакологический профиль ацетаминофена



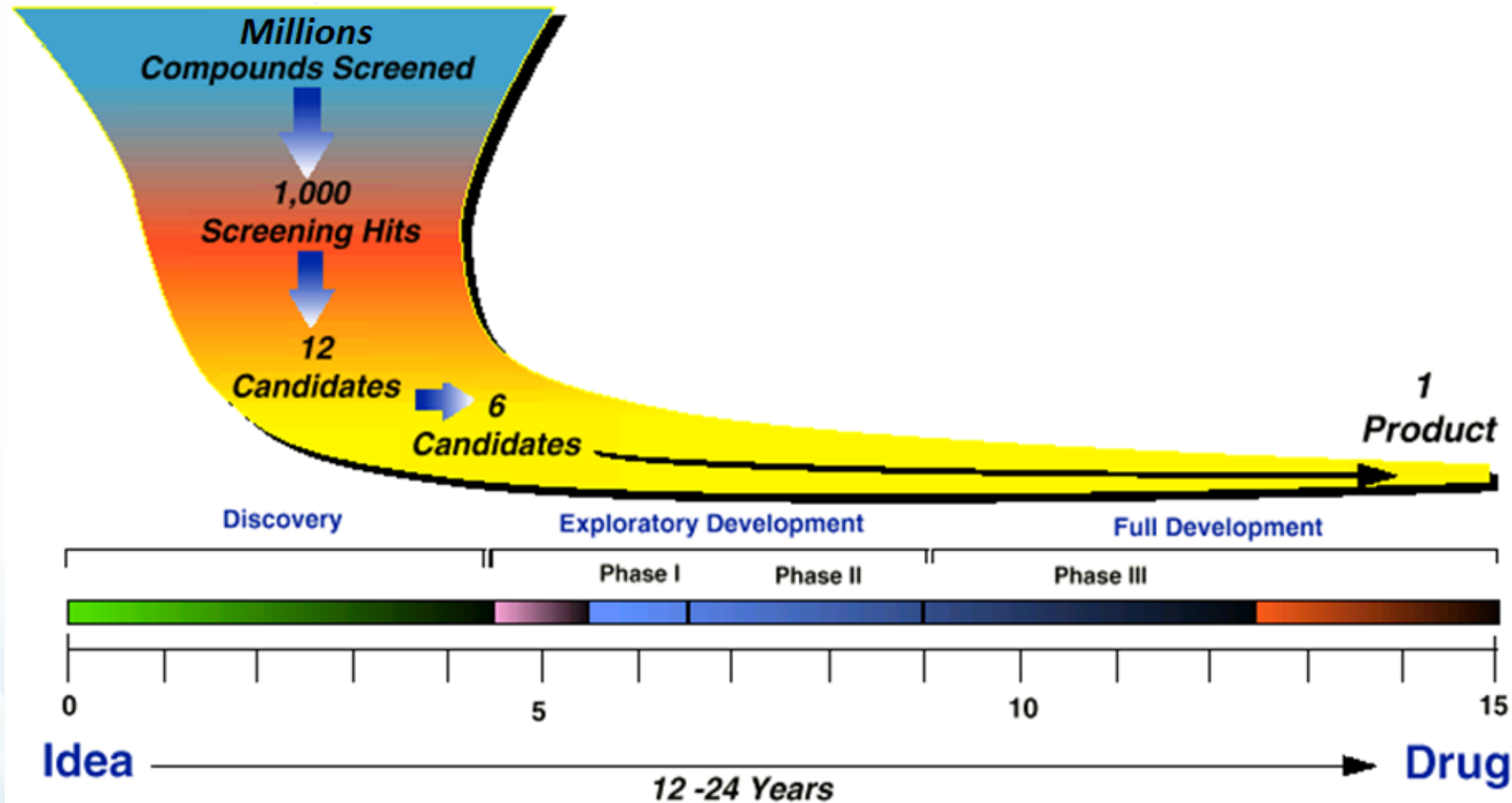
Major Therapeutic Groups

Query definition not available for this operation.





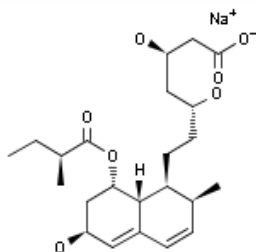
Трудный путь от идеи до лекарства



Стоимость разработки и вывода препарата на рынок: \$ 1,0 - 3,5 млрд.

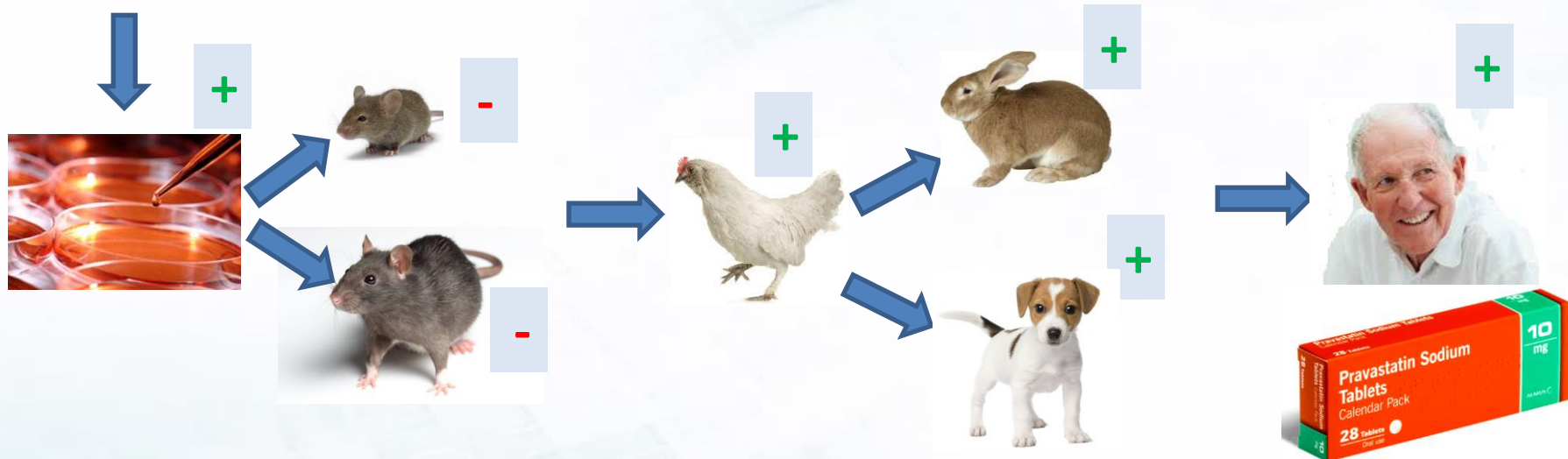


История открытия Правастатина (Sankyo, Japan)



Ингибитор HMG-CoA редуцтазы

CS-514, Pravastatin - производное ML236B (compactin), которое было экстрагировано из *Penicillium citrinum* в 1970 фирмой Sankyo Pharma Inc. В 1989 Pravastatin sodium зарегистрирован в качестве ингибитора гидроксиметилглутарил-CoA-редуктазы для лечения семейной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии. В 2005 Pravachol (Pravastatin sodium) стал блокбастером в США, достигнув уровня ежегодных продаж ~\$1,3 млрд.



[Diabetes Res Clin Pract.](#) 1986 Jun;2(3):179-81.

Effect of CS-514, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on lipoprotein and apolipoprotein in plasma of hypercholesterolemic diabetics.

Yoshino G, Kazumi T, Kasama T, Iwatani I, Iwai M, Inui A, Otsuki M, Baba S.

Abstract

CS-514, one of the derivatives of ML-236B which is an inhibitor of endogenous cholesterol synthesis, has been previously shown to



Как происходит репозиционирование лекарств?

Установление новых механизмов патологического процесса

Случайные находки, анализ текстов, напр.: Thalidomide

Наблюдения неожиданных побочных эффектов, напр.: Силденафил



Идентификация соединений, модулирующих особый фенотип заболевания

Установление новых мишеней, напр.: Метотрексат

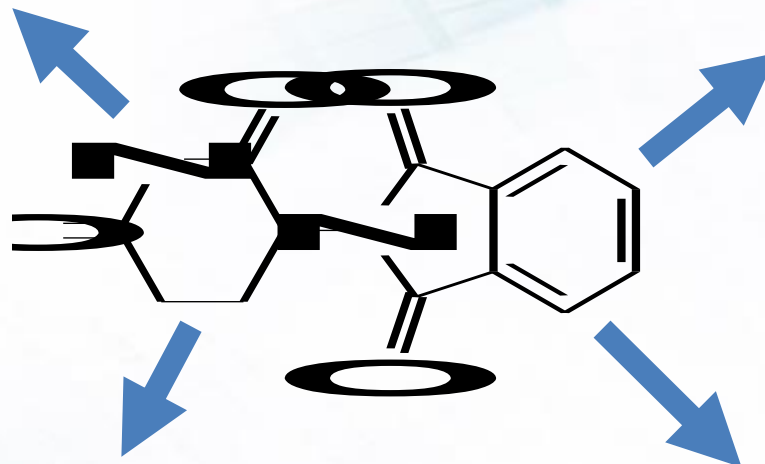
Установление новой роли известной мишени, напр.: Финастерид



Талидомид: случайные находки (by serendipity)

Седативное, терапия ранних токсикозов при беременности - 1957

Антилепрозное (*Erythema nodosum laprosum* treatment – 1998 (1964)



Тератоген, дефекты скелета у новорожденных – (выведен из употребления)

Антиангиогенное – 1994;
 Лечение множественной миеломы (off-the-label) - 1998

Baek M.-C. et al. *Pharmacol. Res.*, 2015, 99: 185–193.

Ashburn T.T., Thor K.B. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2004, 3: 673-683.



Выявление новой роли известных мишеней: Финастерид

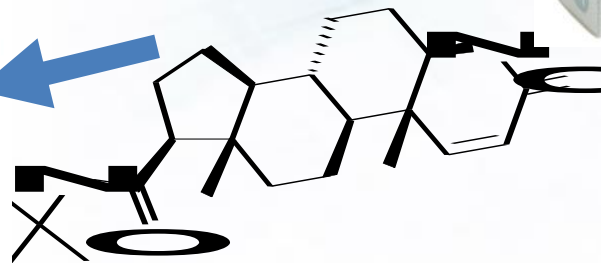
Ингибитор 5-альфа редуктазы, терапия ДГПЖ - 1992 (Proscar; Merck)



Normal prostate



Prostatic hypertrophy



Ингибитор 5-альфа редуктазы, терапия аллопеции - 1997 Propecia (в 5 раз меньшая доза), продажи составили \$239 млн в 2003 году

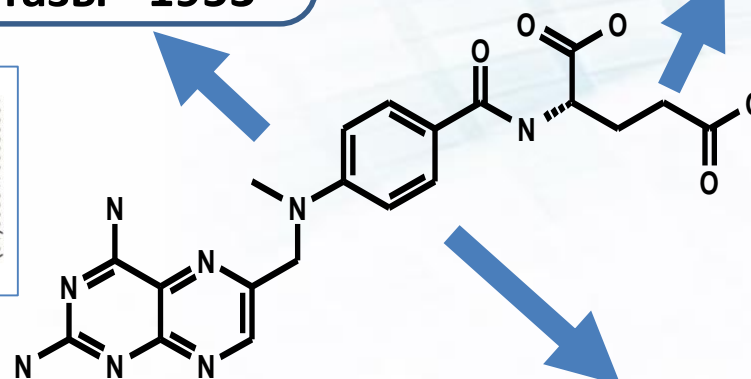




Плейотропность действия: Метотрексат

Противоопухолевое (острая лейкемия), ингибитор дигидрофолатредуктазы - 1953

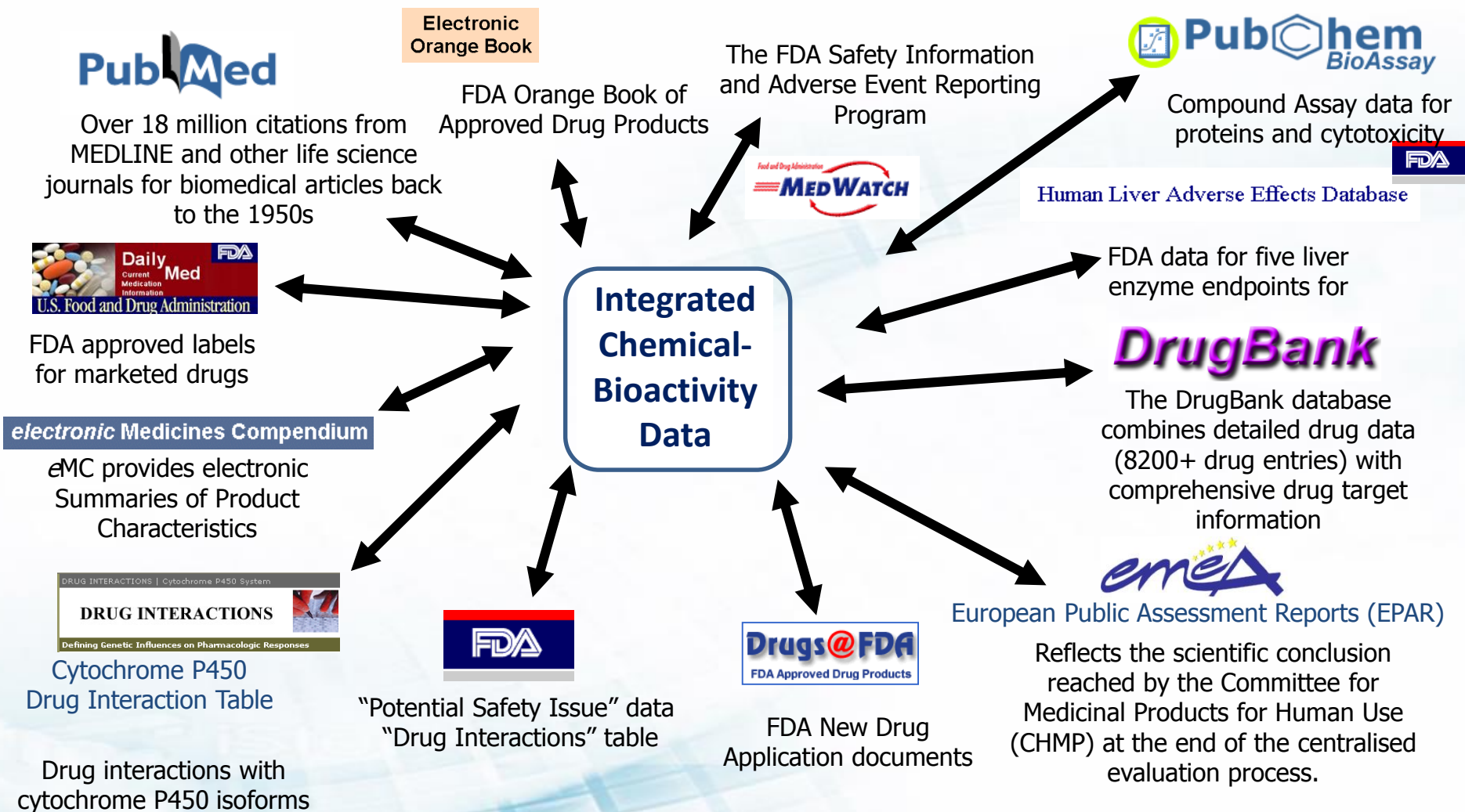
Лечение артрита - 1954



Остеосаркома, рак груди, острая лимфобластная лейкемия, лимфома Ходжкина - 1988

Ингибитор NF-κB и TNF-α сигнальных путей, антиангиогенное, противовоспалительное - 2010

Многообразие источников информации о фармакологических веществах





Применение ABC модели Свансона для поиска новых лекарств



Swanson D.R. Medical literature as a potential source of new knowledge. *Bull. Med. Libr. Assoc.*, 1990, 78: 29–37.

Case Report ■

Generating Hypotheses by Discovering Implicit Associations in the Literature: A Case Report of a Search for New Potential Therapeutic Uses for Thalidomide

MARC WEEBER, PhD, REIN VOS, MD, PhD, HENNY KLEIN, PhD,
LOLKJE T. W. DE JONG-VAN DEN BERG, PhD, ALAN R. ARONSON, PhD,
GRIETJE MOLEMA, PhD

Опубликованные данные позволили выдвинуть гипотезы, что талидомид может быть использован для терапии острого панкреатита, хронического гепатита С, индуцированного *Helicobacter pylori* гастрита и миастении. Однако, валидация этих гипотез требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований, которые позволят оценить соотношение «польза-риск».



Поиск в PubMed указывает на наличие таких ассоциаций

NCBI Resources How To
Sign in to NCBI

PubMed

Advanced

[Help](#)

Article types

Clinical Trial

Review

Customize ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

PubMed Commons

Reader comments

Trending articles

Publication dates

5 years

10 years

Custom range...

Species

Humans

Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Summary Sort by Most Recent

Send to: **Filters:** [Manage Filters](#)

Selected items

Items: 3

- [Thalidomide alleviates acute pancreatitis-associated lung injury via down-regulation of NFκB induced TNF-α.](#)
 Lv P, Li HY, Ji SS, Li W, Fan LJ.
 Pathol Res Pract. 2014 Sep;210(9):558-64. doi: 10.1016/j.prp.2014.04.022. Epub 2014 May 16.
 PMID: 24939146
[Similar articles](#)
- [Protective Effect of Thalidomide on Liver Injury in Rats with Acute Pancreatitis via Inhibition of Oxidative Stress.](#)
 Lv P, Fan LJ, Li HY, Meng QS, Liu J.
 Ann Clin Lab Sci. 2015 Fall;45(5):508-14.
 PMID: 26586701
[Similar articles](#)
- [The effect of thalidomide on experimental autoimmune myasthenia gravis.](#)
 Crain E, McIntosh KR, Gordon G, Pestronk A, Drachman DB.
 J Autoimmun. 1989 Apr;2(2):197-202.
 PMID: 2788425
[Similar articles](#)

Find related data

Database:

Recent Activity

[Turn Off](#) [Clear](#)

Thalidomide AND (acute pancreatitis OR chronic hep PubMed

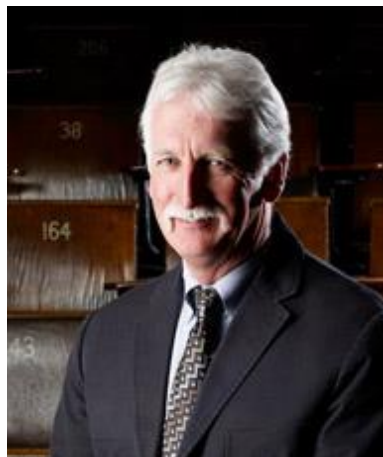
Thalidomide AND (acute pancreatitis OR chronic hep PubMed

thalidomide AND (acute pancreatitis OR chronic hep PubMed

Generating Hypotheses by Discovering Implicit Associations

Effect of acetazolamide on the anticonvulsant potency of se PubMed

[See more...](#)



REVIEW

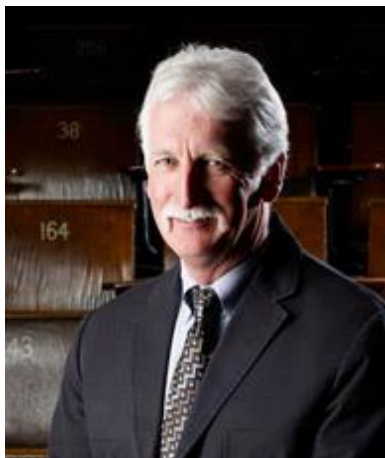
The Many Roles of Computation in Drug Discovery

William L. Jorgensen

SCIENCE VOL 303 19 MARCH 2004

“Is there really a case where a drug that’s on the market was designed by a computer?”

When asked this, I invoke the professorial mantra (“All questions are good questions.”), while sensing that the desired answer is “no”. Then, the inquisitor could go back to the lab with the reassurance that his or her choice to avoid learning about computational chemistry remains wise. The reality is that the use of computers and computational methods permeates all aspects of drug discovery today. Those who are most proficient with the computational tools have the advantage for delivering new drug candidates more quickly and at lower cost than their competitors.



The Many Roles of Computation in Drug Discovery

William L. Jorgensen

SCIENCE VOL 303 19 MARCH 2004

REVIEW

Известны ли случаи, когда дизайн разрешенного к медицинскому применению лекарства был осуществлен с помощью компьютера?

А есть ли хоть одно современное лекарство, которое было открыто без использования компьютеров?



Современные подходы к поиску новых фармакологических веществ

➤ 3D структура мишени и структурные формулы лигандов известны

➤ 3D структура мишени не установлена, но структурные формулы лигандов известны

➤ 3D структура мишени установлена, но структурные формулы лигандов не известны

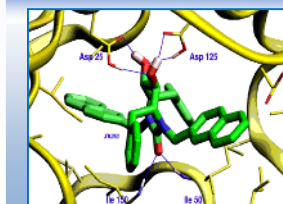
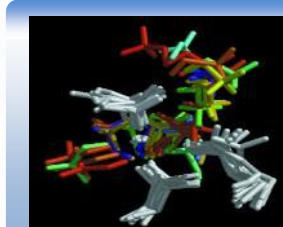
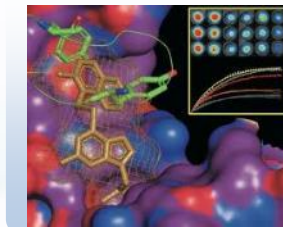
➤ Ни 3D структура мишени, ни структурные формулы лигандов не известны

➔ Подход, основанный на структуре мишени

➔ Подход, основанный на структуре лигандов

➔ *De-novo* дизайн

➔ Комбинаторная химия и высокопроизводительный скрининг

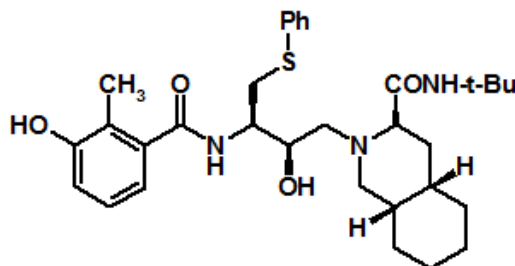




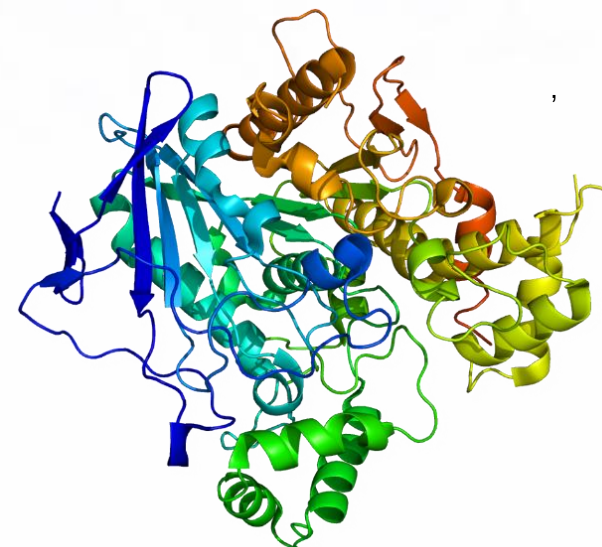
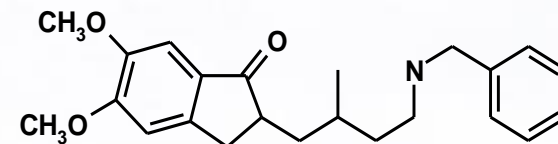
Механизм действия препарата основан на молекулярном узнавании



Nelfinavir, Pfizer



Donepezil, Eisai





Компьютерная программа PASS

PASS Standard 2017

File Base Predict View Options Help

D:\PASS 2017\PASS2017.SAR

SAR Base Information

Substances	1025468
Descriptors	106816
Activity Types	8054
Selected Activity Types	5050
Average IAP	0.9652
Prediction	Enabled

MNA

Effects Mechanisms Toxicity Antitargets Metabolism Gene Exp

79 of 504 Possible Pharmacological Effects at Pa > Pi

0.923	0.003	Vasodilator, coronary
0.869	0.008	Neuroprotector
0.813	0.004	Antiischemic
0.780	0.003	Myocardial ischemia treatment
0.742	0.005	Antihypertensive
0.690	0.004	Vasodilator

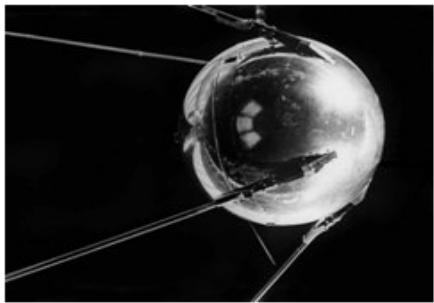
Chemical structures 1-6:

- C1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N(C)C(=O)N2
- CN(C)CC1=CC=C2C=CC(=C12)C
- CN(C)CC1=CC=C2C=CC(=C12)C
- CN(C)CC1=CC=C2C=CC(=C12)C
- CN(C)CC1=CC=C2C=CC(=C12)C
- CN(C)CC1=CC=C2C=CC(=C12)C

Way2Drug PREDICTIVE SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

Prediction of Activity Spectra for Substances

October 4, 1957 "Sputnik 1"



Copyright © 1992-2017
V.Poroikov, D.Filimonov & Associates
www.way2drug.com

4/128 0.923 0.003 Vasodilator, coronary



Процесс разработки и применения PASS

Публикации, базы данных, доклады на конференциях и др.

Надежные данные о структуре и активности веществ

Обучающая
выборка PASS

MNA дескрипторы

Процедура
обучения

Байесовские оценки

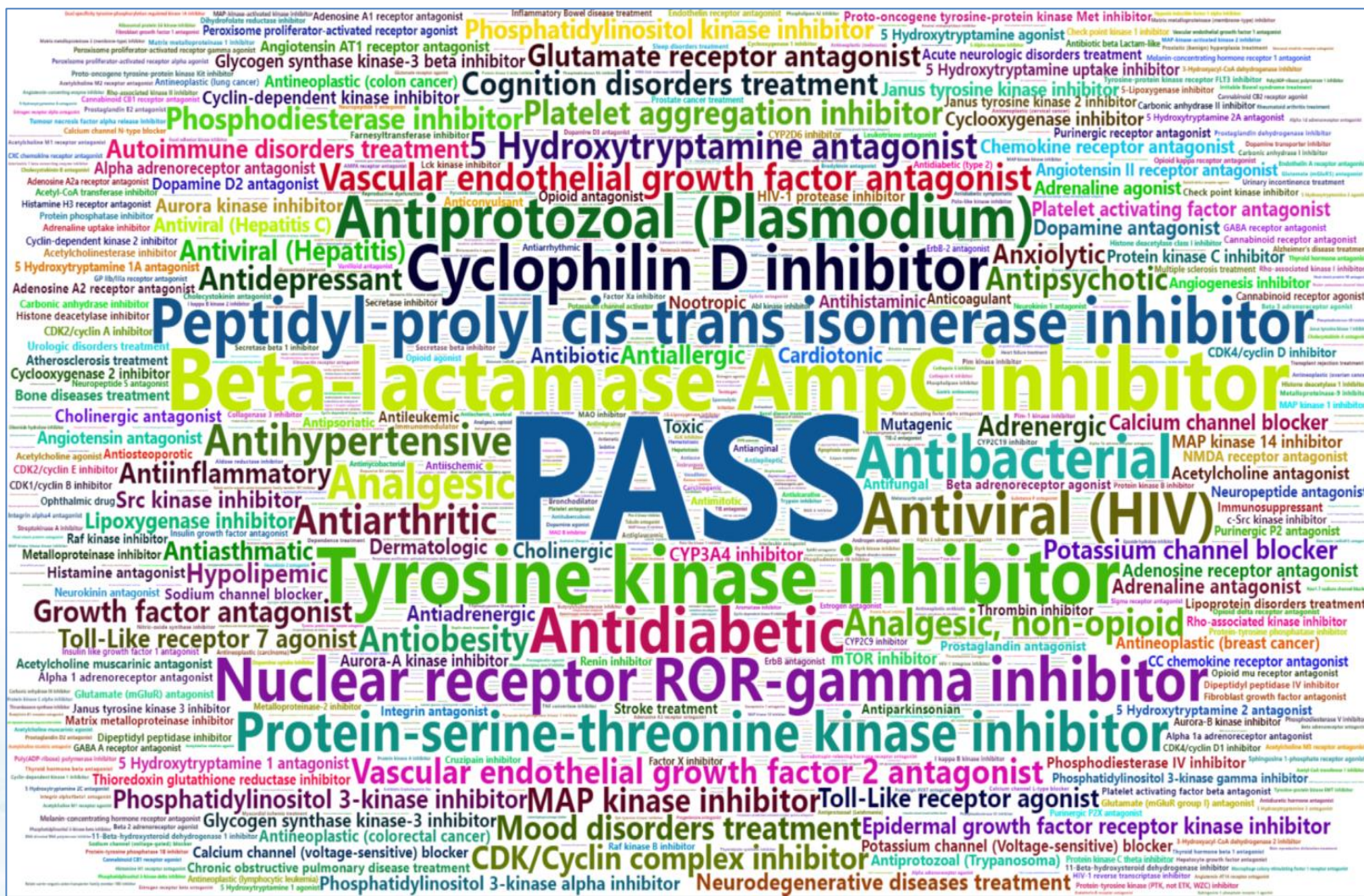
Новая молекула

База знаний SAR

Результаты прогноза



Облачное представление биологических активностей, прогнозируемых PASS



Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунов А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: Возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, No. 1.



Как PASS прогнозирует спектр биологической активности?

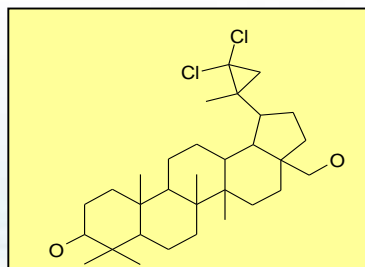
Структура нового соединения



Оценка вероятностей наличия/отсутствия
 конкретных видов активности



Прогнозируемый спектр
 биологической активности



Anxiolytic
 Sedative
 5HT1A Inhibitor
 Carcinogen
 ...

Pa	Pi	Action:
0.853	0.020	Anxiolytic
0.694	0.035	Sedative



Всего прогнозируется свыше 5,000 видов биологической активности со средней точностью 95%.



Прогноз для препарата Клопидогрел

C:\PASS 2012\Drugs_Example.sdf

5x5 4x4 3x3 2x2 Molecular Structure MNA

1

2

3

4

5

6

Antithrombotic

Effects Mechanisms Toxicity Antitargets Metabolism Gene Exp

45 of 464 Possible Pharmacological Effects at Pa > Pi

0.951	0.004	Neuroprotector
0.886	0.005	Acute neurologic disorders treatment
0.723	0.006	Antithrombotic
0.712	0.004	Platelet aggregation inhibitor
0.618	0.019	Antianginal
0.553	0.013	Atherosclerosis treatment
0.463	0.048	Analgesic
0.385	0.009	Platelet antagonist
0.361	0.027	Stroke treatment
0.352	0.026	Angiogenesis stimulant
0.332	0.017	Anticoagulant
0.366	0.083	Diabetic neuropathy treatment
0.292	0.013	Analgesic, opioid
0.324	0.049	Antiinflammatory, ophthalmic
0.341	0.116	Spasmolytic, urinary
0.290	0.102	Cell adhesion molecule inhibitor
0.301	0.135	Neurodegenerative diseases treatment
0.261	0.098	Antipsoriatic
0.167	0.005	Acetylcholine release stimulant
0.199	0.057	Fibromyalgia syndrome treatment
0.236	0.104	Age-related macular degeneration treatment
0.202	0.075	Pancreatic disorders treatment
0.228	0.104	Amyotrophic lateral sclerosis treatment
0.375	0.254	Vasodilator, cerebral
0.176	0.058	Lipoprotein disorders treatment
0.156	0.047	Diabetic retinopathy treatment
0.257	0.150	Psychotropic

42 Substructure Descriptors; 0 new.

246 of 6400 Possible Activities
45 of 464 Possible Pharmacological Effects
79 of 3850 Possible Mechanisms of Action
106 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects
5 of 118 Possible Antitargets
12 of 195 Possible Metabolism-Related Actions
17 of 1610 Possible Gene Expression Regulation
4 of 68 Possible Transporters-Related Actions

> <NAME> (0)
Clopidogrel

1/129 0.723 0.006 Antithrombotic

Примеры репозиционирования лекарств на основе прогноза PASS

В 2001 году мы опубликовали прогноз новых эффектов для 8 препаратов из списка Top200 Drugs [1].

**Что подтвердилось?
(Информационный поиск, сентябрь 2014 г.)**



Сертралин

Лечение кокаиновой зависимости

+

Ссылка

[2]



Амлодипин

**Противоопухолевый энхансер
(ингибитор VCRP/ABCG2)**

+

[3]



Оксапрозин

Антагонист интерлейкина 1 (ингибитор экспрессии интерлейкина 1 β)

+

[4]



Рамиприл

Лечение артрита

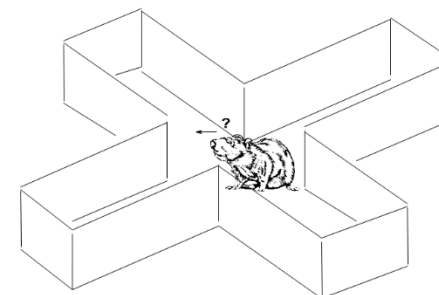
+

[5]

1. Poroikov V. et al. SAR and QSAR Environ. Res., 2001, 12: 327-344.
2. Mancino M.J. et al. J. Clin. Psychopharmacol., 2014, 34: 234-239.
3. Takara K. et al. Mol. Med. Rep., 2012, 5: 603-609.
4. Rainsford K.D. et al. Inflammopharmacology, 2002, 10: 85-239.
5. Shi Q. et al. Arthritis Res. Ther., 2012, 14: R223.



Ноотропный эффект у антигипертензивных препаратов?



Периндоприл в дозе 1 мг/кг, квинаприл и моноприл в дозах 10 мг/кг улучшают показатели патрулирования в крестообразном лабиринте, подобно пирацетаму и меклофеноскату (в дозах 300 и 120 мг/кг, соответственно).

Препарат	Pa (Ноотропный эффект), %
Каптоприл	44,6
Эналаприл	65,5
Лизиноприл	61,8
Периндоприл	60,9
Квинаприл	65,1
Рамиприл	63,3
Моноприл	30,9
Пирацетам	81,7
Амлодипин	-
Гидрохлоротиазид	-

Эффект подтвержден в клинике

BMJ Open 2013;3:e002881 doi:10.1136/bmjopen-2013-002881

Geriatric medicine

Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia

Yang Gao^{1,2}, Rónán O'Caomh¹, Liam Healy¹, David M Kerins^{3,4}, Joseph Eustace⁵, Gordon Guyatt⁶, David Sammon², D William Molloy^{1,7}

Author Affiliations

Correspondence to

Professor D William Molloy; w.molloy@ucc.ie

Published 22 July 2013



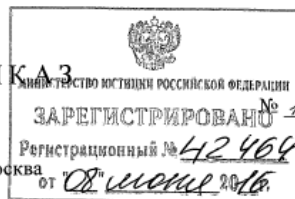
Новые возможности для репозиционирования лекарств

**МИНИСТЕРСТВО
ПРОМЫШЛЕННОСТИ И
ТОРГОВЛИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**
(Минпромторг России)

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)

19 мая 2016 г.

П Р И К А З



Об утверждении перечня биомшеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов

В соответствии с пунктом 3 Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на возмещение части затрат на реализацию проектов по разработке схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2015 г. № 1503 (Собрание законодательства Российской Федерации 11.01.2016, № 2 ст. 377), **п р и к а з ы в а е м :**

Утвердить прилагаемый перечень биомшеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов.

Врио Министра промышленности и торговли Российской Федерации

Г.С. Никитин

Министр здравоохранения Российской Федерации

Сивдуров В.И. Скворцова

УТВЕРЖДЕН

приказом Минпромторга России,
Минздрава России

от 19 мая 2016 г. № 16051/3084

ПЕРЕЧЕНЬ

биомшеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов

№ п/п	Биомшень	Нозология (заболевание) (по МКБ-10) ¹
1	Альфа(4)бета(7)интегрин	G35 Рассеянный склероз K50 Болезнь Крона K51 Язвенный колит
2	Янус-киназа 3	G35 Рассеянный склероз M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный M07 Псориазные и энтеропатические артропатии M09 Юношеский [ювенильный] артрит при болезнях, классифицированных в других рубриках
3	Интерлейкин-1 и его рецептор	D84.9 Иммунодефицит неуточненный E85.0 Наследственный семейный амилоидоз без невропатии L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры L50.8 Другая крапивница M08 Юношеский [ювенильный] артрит M10 Подагра M35.2 Болезнь Бехчета
4	Интерлейкин-6 и его рецептор	M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный M08.2 Юношеский артрит с системным началом M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный)
5	Фактор некроза опухоли	K51 Язвенный колит L40.5+ Псориаз артропатический (бывшие группы M07.0-M07.3 и M09.0) M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный
6	Рецептор для В-лимфоцит-активирующего фактора	M32 Системная красная волчанка

¹ Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.



Статистика PASS прогнозов для приоритетных мишеней

Pa>50%	Pa>70%	Types of Activity
227	73	Proteasome ATPase inhibitor
89	31	Meprin B inhibitor
63	52	Androgen antagonist
55	37	Estrogen antagonist
45	23	Phenylalanine 4-hydroxylase inhibitor
40	22	Progesterone agonist
32	10	Fibroblast growth factor 1 agonist
30	5	Fibroblast growth factor 4 antagonist
26	10	Potassium channel (Voltage-sensitive) blocker
24	17	Interleukin 6 antagonist
20	8	5 Hydroxytryptamine 2A antagonist
18	10	Dopamine D2 antagonist
18	11	Interleukin 5 antagonist
14	4	Meprin A inhibitor
13	5	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
11	1	AMP-activated protein kinase, alpha-1 subunit inhibitor
10	6	Opioid kappa receptor agonist
10	9	Dopamine D2 agonist
9	2	Histone deacetylase SIRT1 inhibitor

• • •



В частности, идентифицированы 5 HT 2A антагонисты

Pa>50%	Pa>70%	Types of Activity
227	73	Proteasome ATPase inhibitor
89	31	Meprin B inhibitor
63	52	Androgen antagonist
55	37	Estrogen antagonist
45	23	Phenylalanine 4-hydroxylase inhibitor
40	22	Progesterone agonist
32	10	Fibroblast growth factor 1 agonist
30	5	Fibroblast growth factor 4 antagonist
26	10	Potassium channel (Voltage-sensitive) blocker
24	17	Interleukin 6 antagonist
20	8	5 Hydroxytryptamine 2A antagonist
18	10	Dopamine D2 antagonist
18	11	Interleukin 5 antagonist
14	4	Meprin A inhibitor
13	5	Tumour necrosis factor alpha release inhibitor
11	1	AMP-activated protein kinase, alpha-1 subunit inhibitor
10	6	Opioid kappa receptor agonist
10	9	Dopamine D2 agonist
9	2	Histone deacetylase SIRT1 inhibitor
		• • •

Новые кандидаты для изучения, как 5 HT 2A антагонисты

Pa	Pi	<substance_name>
0,892	0,003	ZIPRASIDONE
0,882	0,003	Ergotamine
0,876	0,003	MIANSERIN
0,827	0,003	Dihydroergot.
0,791	0,004	Serindole
0,765	0,004	Paliperidone
0,740	0,004	RISPERIDONE
0,711	0,004	MIRTAZAPINE
0,669	0,004	DROPERIDOL
0,659	0,004	OLANZAPINE
0,632	0,004	DIHYDROERGOCRISTINE
0,607	0,004	AMITRIPTYLINE

Number of selected compounds: 20

<substance_name> ZIPRASIDONE; 48 Substructure descriptors, 0 new; 6 Possible activities.

Веб-платформа Way2Drug



Дмитрий
Дружиловский



Анастасия
Рудик





Статистика использования платформы Way2Drug

Индия Россия Украина Мексика Китай США Египет
 Казахстан Бразилия Другие

Доступ с любых устройств,
 подключенных к сети Интернет

>650 000 молекул

Поддержка
 пользователей

~500 публикаций с результатами прогноза

104 страны

Авторизация/приватность

>19 000 пользователей

Свободный доступ

24/7/365





Way2Drug: Репозиционирование лекарств (www.way2drug.com/dr)

Understanding Chemical-Biological Interactions

An Open Source Chemoinformatics Portal

A Knowledge Based Approach to Drug Repurposing for Socially Important and Rare Diseases.

RSF - DST Project # 16-45-02012 INT/RUS/RSF/12

HOME
ABOUT
SERVICES
HiLo, D.Dr. LOG OUT

LEISHMANIASIS

TUBERCULOSIS

DIABETES

EPILEPSY

CANCER

MALARIA

The diagram shows a circular flow: LIGAND → MOA → EFFECT → DISEASE → TARGET → PATHWAY → PROCESS → STRUCTURE → FUNCTION → LIGAND. It is surrounded by fields: Medicinal Chemistry, Molecular Biology, Omics Technologies, Biochemistry, Physiology, Pharmacology, Toxicology, and Therapy. The center contains 'BIG DATA' and 'Theoretical Experimental'.

Global research

Discovery of new safe and potent medicines based on cutting edge knowledge of a certain pathology at the molecular, cellular, tissue and organism levels, and the most

Referential ideas

Integration of the currently available biomedical and chemical data, extraction of the useful information and generation of new knowledge in the field of chemical-biological

New services

Computational predictions based on perpetually updated information, which overcomes the limits of the current knowledge and allow to expand predictive functionalities of

Collaboration

Providing framework for effective interaction of researchers working in the multidisciplinary field of drug design & discovery, to combine their complementary background,



Orphan diseases

A disease is considered rare* when no more than **1 out of 2000** people suffer from it

Estimates indicate **>300 million** people living with a rare disease worldwide



Tests for **3500** rare diseases are now available...



...but only about **400 rare diseases** have therapies



80% of rare diseases have a genetic component

50% of those affected by rare diseases are children

Reported rates of medication adherence range from **58-65%**

There are **6,000 to 7,000** rare diseases

DIABETES

DIABETES IS ON THE RISE

422 MILLION adults have diabetes

3.7 MILLION deaths due to diabetes and high blood glucose

1.5 MILLION deaths caused by diabetes



Epilepsy

Epilepsy

Epilepsy is a condition that affects the brain and causes repeated seizures



65 MILLION people worldwide currently live with epilepsy

200,000 people die each year as a result of epilepsy

TUBERCULOSIS (TB) FACTS

TB is a serious disease. It can infect many body parts, but is most common in the lungs.



9,000,000 people fell ill with TB

TB is a leading cause of death in patients with HIV.



1,500,000 died from the disease*

Cancer Facts
 approximately 14 million new cases



The disease accounts for **7.4 million deaths worldwide**. It's the leading cause of death worldwide, causing around 13% of all deaths worldwide

MALARIA FACTS

Malaria is a serious disease that is **PREVENTABLE** and **TREATABLE**.

97 countries and territories had ongoing malaria transmission in 2015.



a child dies from malaria in Sub-Saharan Africa.



Туберкулез



Лейшманиоз



Малярия



Диабет



Злокачественные опухоли



Эпилепсия

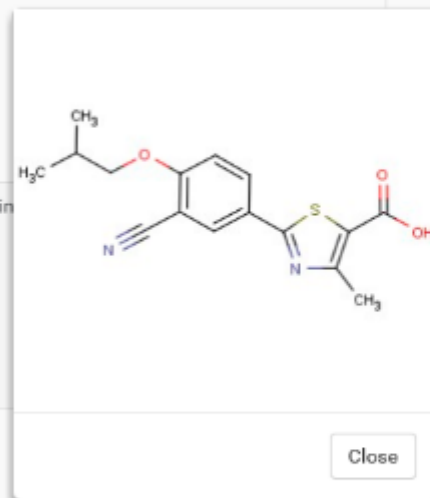
Зарегистрированные FDA препараты (1035 молекул)

Show 10 entries

FDA approved drugs

Search:

Structure	Brand Name	Generic Name	Mechanism of Action	Pharmacotherapeutic application
	Adenuric Febric Feburic Uloric	Febuxostat (USAN; Rec INN)	Xanthine Oxidase Inhibitors	Gout Hyperuricemia Cancer therapy associated disorders Angina pectoris, stable Hematologic-blood cancer
	Edecrin Hydromedin	Acetylsalicylic acid (Rec INN; JAN) Aspirin (BAN; USAN)	Wnt Signaling Inhibitors	Hypertension
	Potiga Trobalt	Retigabine (USAN) Retigabine (Prop USAN)	Voltage-Gated K(V) 7.2/7.3 (KCNQ2/3) Channel Activators Voltage-Gated K(V) 7.2 (KCNQ2) Channel Activators Voltage-Gated K(V) 7.3 (KCNQ3) Channel Activators P-Glycoprotein (MDR-1; ABCB1) Inhibitors GABA Aminotransferase Inhibitors	Epilepsy Lennox-Gastaut syndrome Neuralgia, postherpetic (PHN) Amyotrophic lateral sclerosis Epilepsy, partial seizures



Neoplastic disorders
(234 drugs)

Malaria
(12 drugs)

Tuberculosis
(20 drugs)

Epilepsy
(41 drugs)

Diabetes
(84 drugs)



Результаты поиска по запросу «Perindopril»

[HOME](#)
[ABOUT](#)
[SERVICES](#)

 Already have an account? [LOGIN](#)









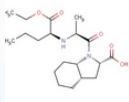

FDA approved drugs

Database contains information on about 1,000 medications, including the name of the drug, synonyms, the structural formula of the drug substance, pharmacotherapeutic fields and mechanisms of action.

One may browse the records in the database or search for a particular drug using drug name as a query.

 how entries

 Search:

Structure 	Generic Name 	Brand Name 	Mechanism of Action 	Pharmacotherapeutic application 	PASSOnline prediction 	FDA link 	Chembl link 
	Coverene Cor Coverex Coversum Prestarium Prexum Aceon (as erbumine) Coversyl (as erbumine)	Perindopril (BAN; USAN; Rec INN)	Angiotensin-converting enzyme inhibitor(CHEMBL1808)	Stroke Heart failure Hypertension, essential Coronary artery disease Cardiomyopathy Methamphetamine dependence Hypertension Ischemia		Y5GMK36KGY	chembl1581
Structure	Brand Name	Generic Name	Mechanism of Action	Pharmacotherapeutic application	PASSOnline prediction	FDA link	Chembl link



Переход к информации о периндоприле на сайте FDA

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your Health*

United States
National Library of Medicine
National Institutes of Health

Substance Registration System - Unique Ingredient Identifier (UNII)

Home > Substance

Search

Substance Registration System

Search

Result

Preferred Substance Name: PERINDOPRIL Synonyms and Mappings

UNII: Y5GMK36KGY

Search the web for this UNII

Formula: C19H32N2O5

UNII Type: INGREDIENT SUBSTANCE

InChIKey: IPVQLZZIHOAWMC-QXKUPLGCSA-N

Search the web for this InChIKey

NOTE: UNII's are generated based on scientific identity characteristics using ISO 11238 data elements. UNII availability does not imply any regulatory review or approval. Synonyms and mappings are based on the best public information available at the time of publication. Please report any problems/errors associated with this data to FDA-SRS@fda.hhs.gov.

Resources

- ▶ [📄 ChemIDplus](#)
- ▶ [📄 DrugPortal](#)
- ▶ [📄 NCI Thesaurus](#)

About, Contact Us, Copyright, Privacy, Accessibility
 U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
 National Institutes of Health, Health & Human Services
 Freedom of Information Act

Переход к информации о периндоприле на сайте ChEMBL

This website uses cookies. By continuing to browse this site, you are agreeing to the use of our site cookies. To find out more,

EMBL-EBI

ChEMBL

ChEMBL

Downloads

UniChem

SureChEMBL

Malaria Data

ChEMBL-NTD

ADME SARfari

Web Services

myChEMBL

EBI RDF Platform

FAQ

Web status page

Funding

Internships New

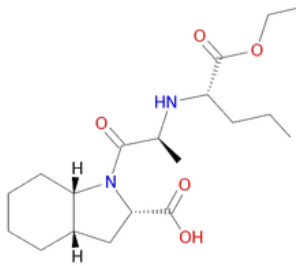
ChEMBL Statistics

- DB: ChEMBL_23
- Targets: 11,538
- Compound records: 2,101,843

EBI > Databases > Small Molecules > ChEMBL Database > CHEMBL1581

Compound Report Card

Compound Name and Classification

Compound ID	CHEMBL1581	<p>Chiral</p>  <p>CHEMBL1581</p>
Compound Name	PERINDOPRIL	
ChEMBL Synonyms	PERINDOPRIL ERBUMINE PERINDOPRIL S-9490 S-9490-3 MCN-A-2833 ACEON PERINDOPRIL ARGININE MCN-A-2833-109	
Max Phase	4 (Approved)	
Trade Names	ACEON PERINDOPRIL ERBUMINE	
Molecular Formula	C19H32N2O5	

Additional synonyms for CHEMBL1581 found using [NCI Chemical Identifier Resolver](#)

Compound Representations

Molfile	Download MolFile
Canonical SMILES	<chem>CCC[C@H](N[C@@H](C)C(=O)N1[C@H]2CCCC[C@H]2C[C@H]1C(=O)O)C(=O) ...</chem> Download SMILES
Standard InChI	<chem>InChI=1S/C19H32N2O5/c1-4-8-14(19(25)26-5-2)20-12(3)17(22)21- ...</chem> Download InChI
Standard InChI Key	IPVQLZZIHOAWMC-QXKUPLGCSA-N

Прогноз спектра биологической активности для периндоприла

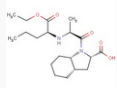

FDA approved drugs

Database contains information on about 1,000 medications, including the name of the drug, synonyms, the structural formula of the drug substance, pharmacotherapeutic fields and mechanisms of action.

One may browse the records in the database or search for a particular drug using drug name as a query.

Show entries

Search:

Structure	Generic Name	Brand Name	Mechanism of Action	Pharmacotherapeutic application	PASSOnline prediction	FDA link	ChEMBL link
	Coverene Cor Coverex Coversum Prestarium Prexum Aceon (as erbumine) Coversyl (as erbumine)	Perindopril (BAN; USAN; Rec INN)	Angiotensin-converting enzyme	Stroke Heart failure		Y5GMK36KGY	chembl1581

PASS Online prediction for Perindopril (BAN; USAN; Rec INN)

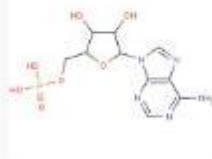
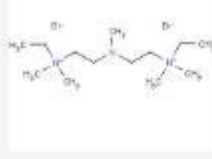
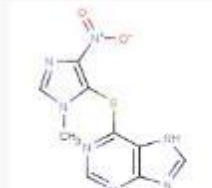

Pa	Pi	Activity
0,832	0,002	Endopeptidase inhibitor
0,835	0,012	Nootropic
0,775	0,023	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,701	0,045	Antieczematic
0,637	0,017	Acetylesterase inhibitor
0,669	0,053	Acrocyllindropepsin inhibitor
0,669	0,053	Chymosin inhibitor
0,669	0,053	Saccharopepsin inhibitor
0,612	0,018	Analeptic
0,611	0,022	Immunostimulant
0,600	0,013	Vasodilator
0,601	0,016	Fibrinogen receptor antagonist
0,584	0,004	Diuretic
0,577	0,002	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
0,571	0,013	Antihypertensive
0,586	0,033	Protein-glutamate methyltransferase inhibitor

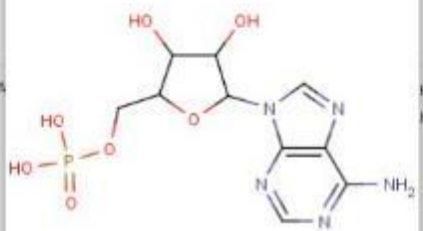
Субстанции лекарств, зарегистрированных в России

Show 10 entries

Pharmaceutical Substances Registered in Russia

Search:

Structure	Trade name	Substance name	Comments
	Фосфаден	ADENOSINE PHOSPHATE	Торговое название: Фосфаден Международное название: Аденозина фосфат Страна: Россия , дата актуализации - 17.05.1999 (РЛС)
	Пентамин	AZAMETONIA BROMIDE	Торговое название: Пентамин Международное название: Азаметония бромид Страна: Россия . В нескольких препаратах, несколько дат регистрации.
	Азатиоприн	AZATHIOPRINE	Торговое название: Азатиоприн Международное название: Азатиоприн Страна: Россия
	СКИНОРЕН	AZELAIC ACID	мазь . Торговое название Скинорен (Skinoren) Страна-производитель Германия Фирма-производитель Schering AG - 10.11.1998 ...



Close



Show entries

Pharmacological Targets

Search:

Target's name	UniProt	PDB	Kegg	Pharmacotherapeutic application		
				PreClinical	Clinical	Launched
1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase	Q8IKG4				Tuberculosis	Malaria
1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-1	P19174				Cancer	
11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase (nonspecified subtype)	P24385					Diabetes Cancer
14-3-3 protein epsilon	P62258			Cancer		
15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (NAD+) (isoform 1)	P15428				Cancer	
17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase (nonspecified subtype)	P24864				Cancer Diabetes	
2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde	Q8TDX5				Diabetes	
3-oxoacyl-(acyl-carrier protein) reductase	Q8I2S7				Cancer Leishmaniasis Malaria	
3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (isoform 1)	O15530				Diabetes	Cancer
4F2 cell-surface antigen heavy chain	P08195			Cancer		
Target's name	UniProt	PDB	Kegg	Pharmacotherapeutic application		
				PreClinical	Clinical	Launched

Showing 1 to 10 of 2,322 entries

Переход на внешние ресурсы с дополнительной информацией

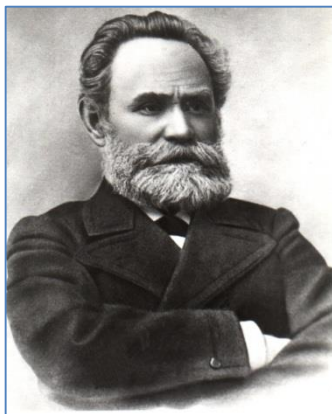
The image shows a composite screenshot of two web pages. The top page is UniProtKB, displaying the entry for UniProtKB - O00763 (ACACB_HUMAN). The bottom page is the RCSB PDB website, showing a pathway diagram for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a protein structure entry for RSGI RUH-053, an Apo-Biotin Carboxy Carrier Protein from Human. The pathway diagram includes various enzymes and metabolites, such as DNA decarboxylase, DNA methyltransferase, and various amino acids. The protein structure entry includes a 3D model and a wwPDB Validation report.

UniProtKB - O00763 (ACACB_HUMAN)

RCSB PDB An Information Portal to 126809 Biological Macromolecular Structures

wwPDB Validation

Metric	Percentile Ranks	Value
Cis-peptide	0	1.0
Paracrosslinkers	0	1.7%
Disulfide bridges	0	25.0%



И.П. Павлов

В 1904 г. И.П. Павлов был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине «за работу по физиологии пищеварения, благодаря которой было сформировано более ясное понимание жизненно важных аспектов этого вопроса».



О неполноте современного физиологического анализа действия лекарств

“Вполне безупречная проверка в лаборатории терапевтического эмпиризма составляет, по моему мнению, весьма трудную и сейчас во многих случаях, наверное, неосуществимую задачу. В лаборатории действие средства изучается, конечно, только относительно тех функций организма, которые более или менее изучены современной физиологией. Лекарство же в руках терапевта может быть полезно как раз вследствие его отношения к таким сторонам жизненного процесса, которые еще не уловлены или не уяснены физиологией.

Таким образом физиологический анализ действия лекарственных средств хронически страдает неполнотой. Поэтому одной из целей фармакологической деятельности надо считать постоянное расширение рамок этого анализа, введение в постоянную систему его таких пунктов, которые все еще мало привлекают к себе внимание фармакологов.” (1894).



Резюме

- ✓ Репозиционирование лекарств – одно из современных направлений поиска новых фармакологических средств.
- ✓ Методы компьютерного дизайна лекарств позволяют идентифицировать самые перспективные направления исследований в этой области.
- ✓ На основе нашего опыта мы создали платформу для репозиционирования лекарств Way2Drug (DRP).
- ✓ Дальнейшее развитие платформы DRP требует интеграции и экспертной оценки информации, расширения функциональности и т.д.
- ✓ Сотрудничество разнопрофильных специалистов будет чрезвычайно полезным, как для них самих, так и для развития биомедицинской науки в целом.

Благодарности

ИБМХ, Москва, Россия

Дружиловский Д.С., к.б.н.

Рудик А.В., к.б.н.

Филимонов Д.А., к.ф.-м.н.

Лагунин А.А., д.б.н., проф. РАН

Иванов С.М., к.б.н.

Дубовская В.И., к.б.н.

Глориезова Т.А., н.с.

Погодин П.В., м.н.с.

Муртазалиева Х.А., студент

Беженцев В.М., студент

Семин М.И., студент

Савосина П.И., студентка

CDIR-IICT, Hyderabad, India

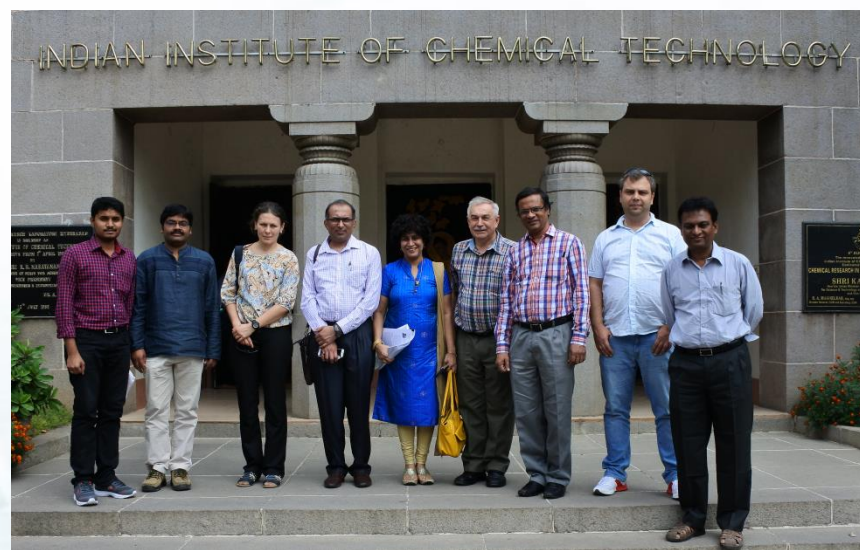
Narahari Sastry, Ph.D.

Sridhara Janardhan, Ph.D.

Karunakar Tanneeru, Ph.D.

Lijo John, M.Sc.

Anamika Singh Gaur



За академическую лицензию на доступ к БД Integrity.

Проект № 16-45-02012 - INT/RUS/RSF/12 «Подход к репозиционированию лекарств для социально-значимых и редких заболеваний, основанный на знаниях» поддержан РФФ и DST.

За академическую лицензию на JChem.



विज्ञान एवं प्रौद्योगिकी विभाग
DEPARTMENT OF
SCIENCE & TECHNOLOGY

सत्यमेव जयते