

# Репозиционирование лекарств

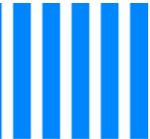
Поройков В.В.

Институт биомедицинской химии

119121, Москва, Погодинская ул., 10/8

E-mail: [vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru](mailto:vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru)

«Фундаментальные исследования для сегодняшних разработок в рамках НТИ и Стратегии НТР»  
г. Москва, Малый Конюшковский переулок, д. 2, 29 мая 2018 года



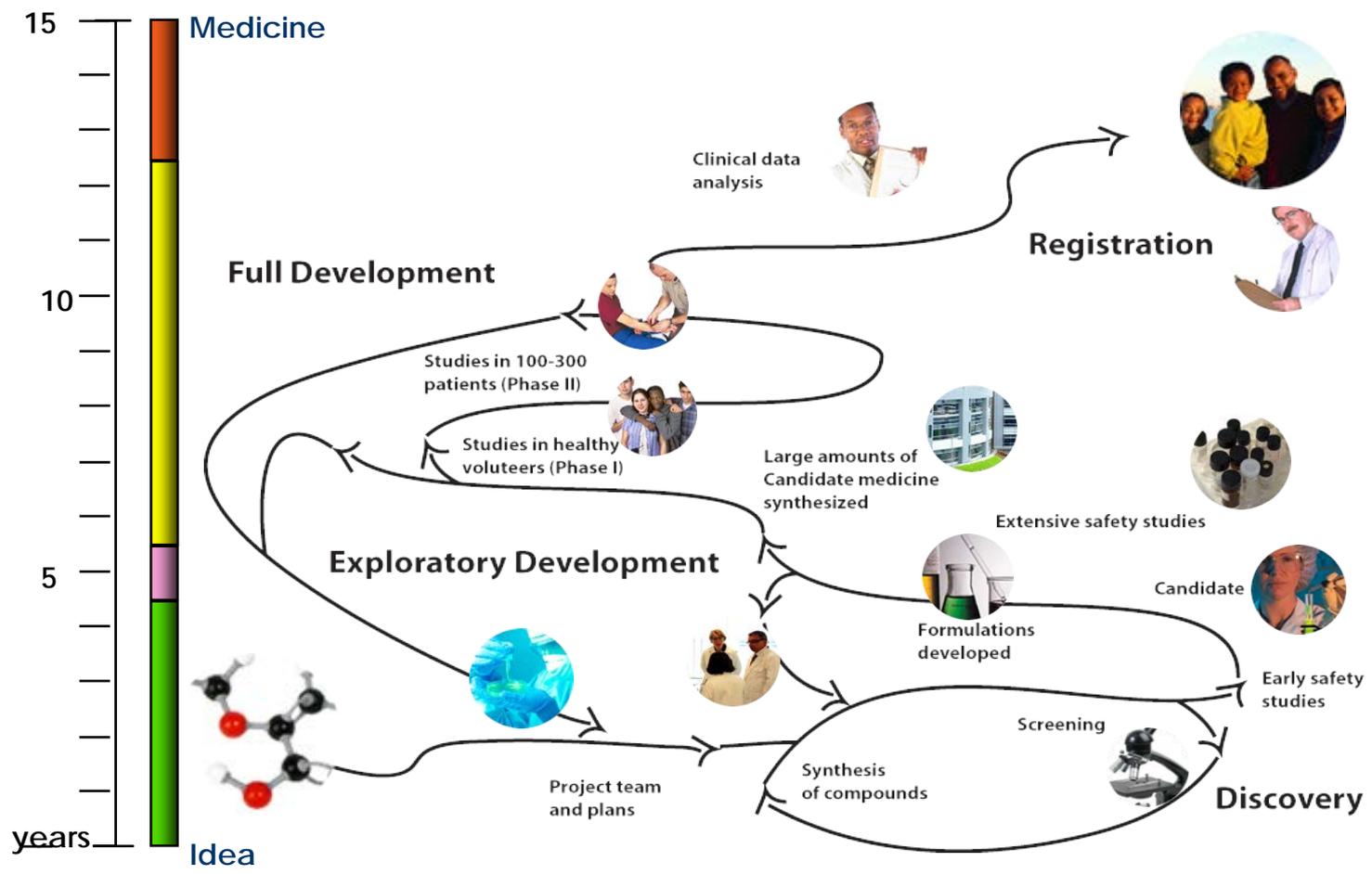
# Каждому человеку приходится иногда заглядывать в аптеку



## Почему нужны новые лекарства: аргументы и факты

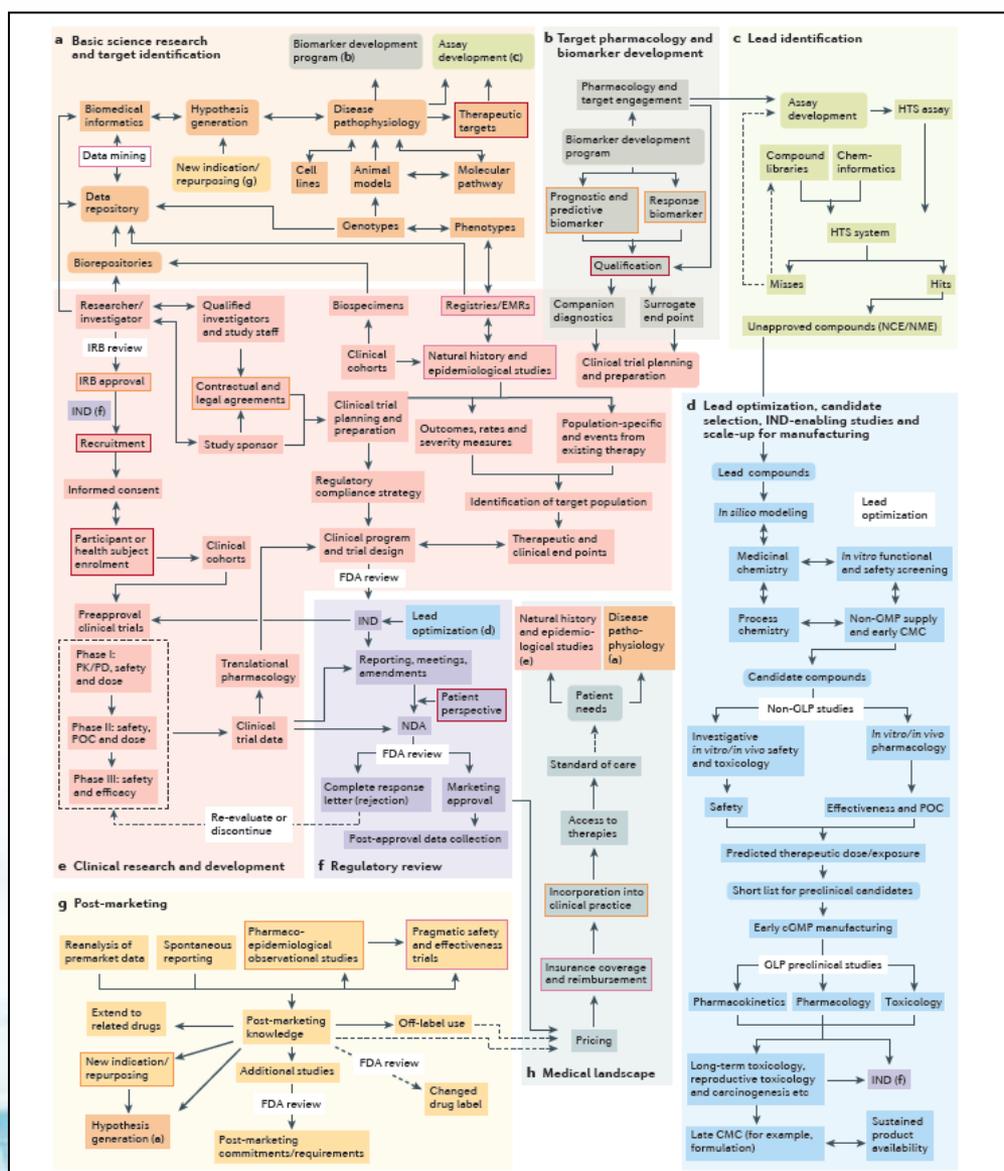
- ✓ Если перестать лечить людей, то через 5 лет на Земле останется около 200 млн человек, 60—70% родившихся детей будут умирать, остальные проживут в среднем  $50 \pm$  лет (ВОЗ).
- ✓ В начале XXI в. стандартная фармакотерапия не давала эффективного результата при лечении депрессий (20—40% больных), язвы (20—70%), бронхиальной астмы (40—75%), сахарного диабета (5—75%), онкологии (70—100%), мигрени (30—60%), артериальной гипертензии (10—75%), шизофрении (25—75%) (ВОЗ).
- ✓ Наибольший ущерб наносит мировой экономике смерть и нетрудоспособность из-за рака: 895 млрд долл. в год (около 1,5% мирового ВВП) + прямые затраты на лечение раковых больных. На втором месте болезни сердца — 753 млрд долл.

# Непростой путь от идеи до регистрации нового препарата



(Indridi Benediktsson, 2007)

# Схематическое представление процесса создания новых лекарств





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».***

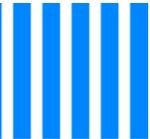
***("... the most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug.")***

## 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.



## 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

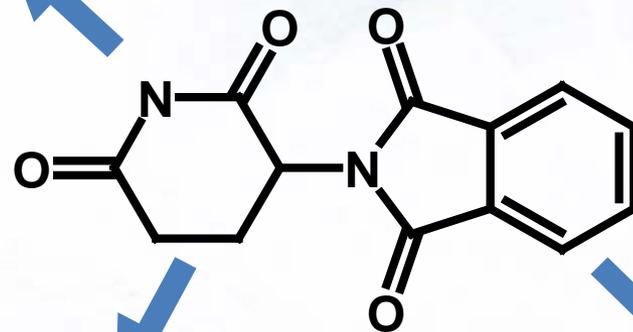
 1 из 10,000 успешен

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

# 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)

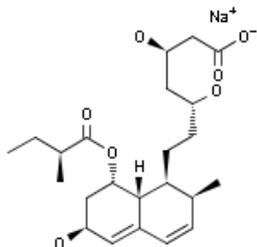
Антиангиогенное – 1994;  
 Лечение множественной миеломы (off-the-label) - 1998

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.

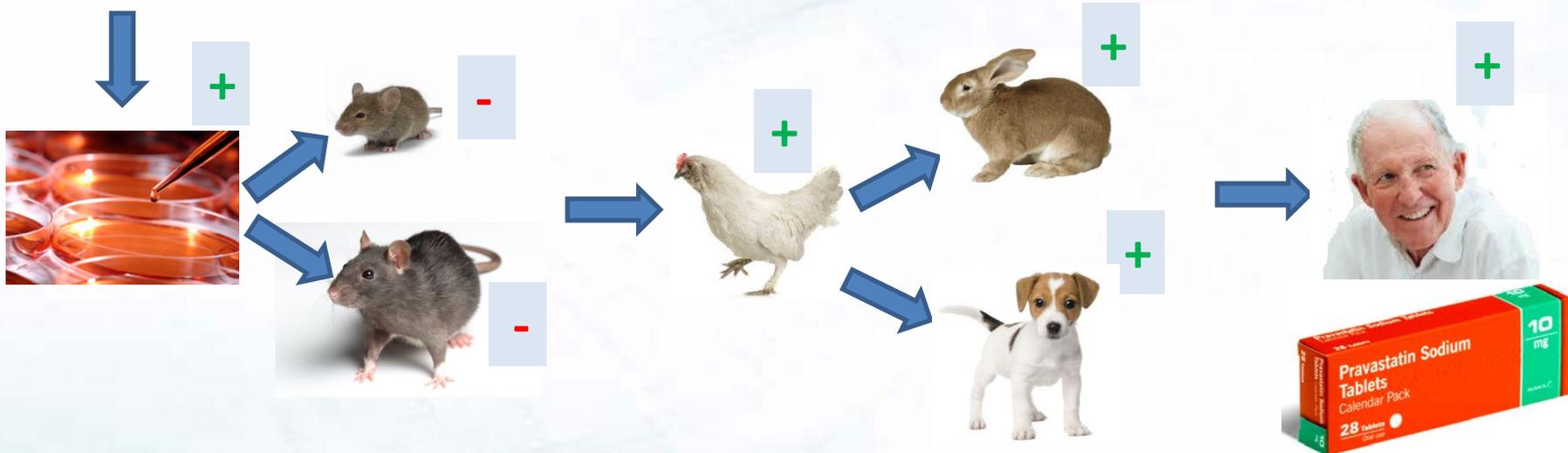


# История открытия Правастатина (Sankyo, Japan)



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-СоА-редуктазы для лечения семейной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии. В 2005 Pravachol (Pravastatin sodium) стал блокбастером в США, достигнув уровня ежегодных продаж ~\$1,3 млрд.

Ингибитор HMG-СоА редуктазы



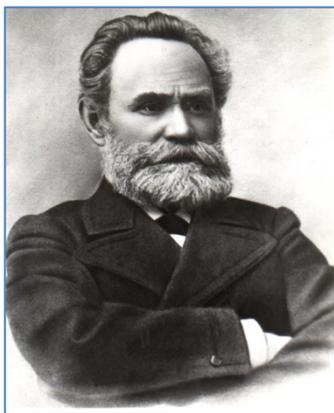
[Diabetes Res Clin Pract.](#) 1986 Jun;2(3):179-81.

## 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...



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).*

# 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 A...

79 of 504 Possible Pharmacological Effects

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

**Д.А. ФИЛИМОНОВ**

**Way2Drug PREDICTIVE SERVICES**  
Understanding Chemical-Biological Interactions

## Prediction of Activity Spectra for Substances

October 4, 1957 "Sputnik 1"

Standard Version 2017

Copyright © 1992-2017  
V.Poroikov, D.Filimonov & Associates  
[www.way2drug.com](http://www.way2drug.com)

141 of 4255 Possible Mechanisms of Action  
38 of 64 Possible Toxic and Adverse Effects  
12 of 159 Possible Antitargets  
39 of 199 Possible Metabolism-Related Actions  
6 of 96 Possible Gene Expression Regulation  
3 of 76 Possible Transporters-Related Actions

4/128 0.923 0.003 Vasodilator, coronary



# 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.)**



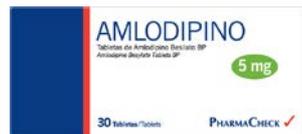
**Сертралин**

**Лечение кокаиновой зависимости**

**+**

**Ссылка**

**[2]**



**Амлодипин**

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

**+**

**[3]**



**Оксапрозин**

**Антагонист интерлейкина 1 (ингибитор экспрессии интерлейкина 1 $\beta$ )**

**+**

**[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.

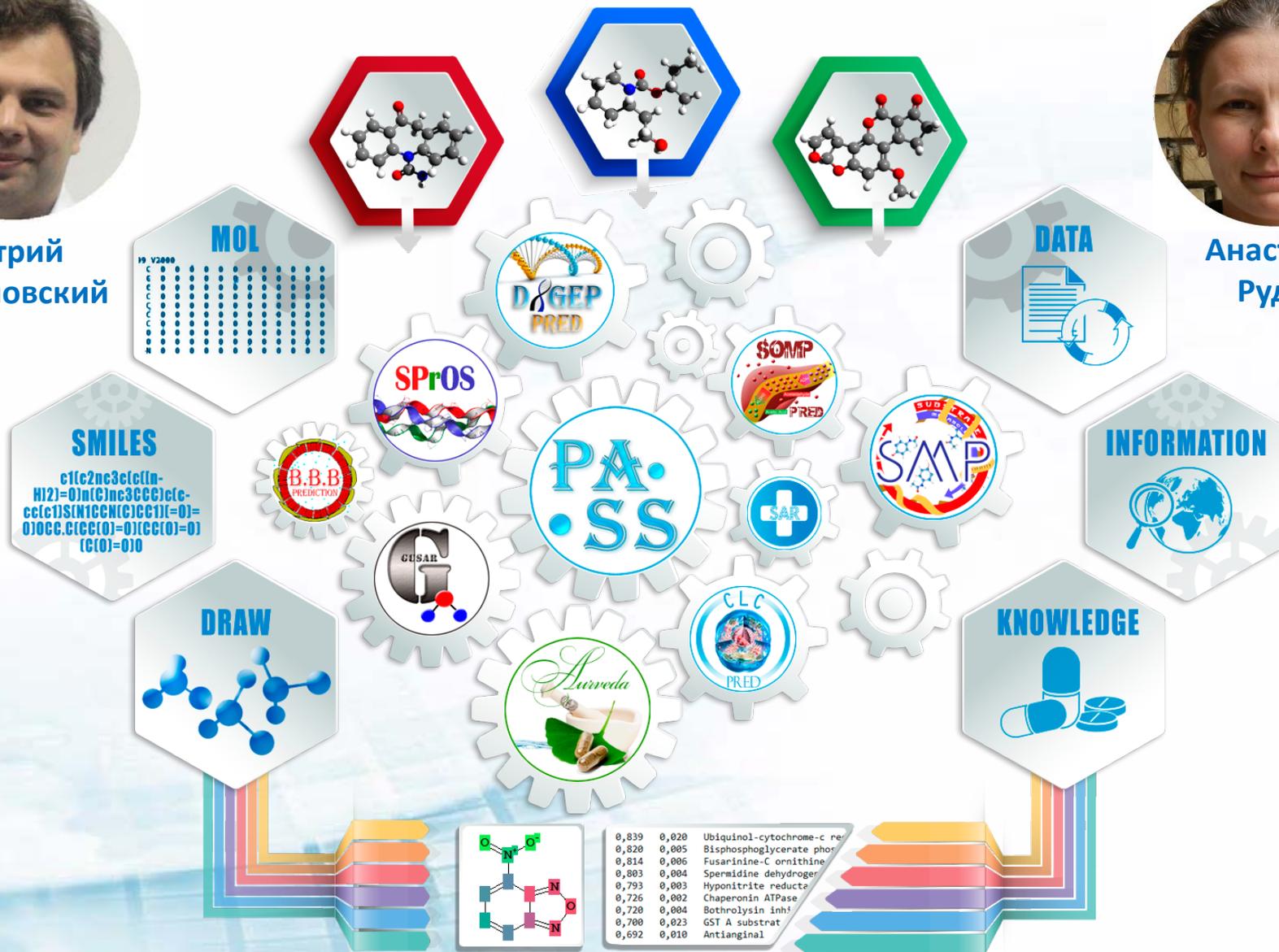
# Веб-платформа Way2Drug



**Дмитрий  
 Дружиловский**



**Анастасия  
 Рудик**



## 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.

Глориозова 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.

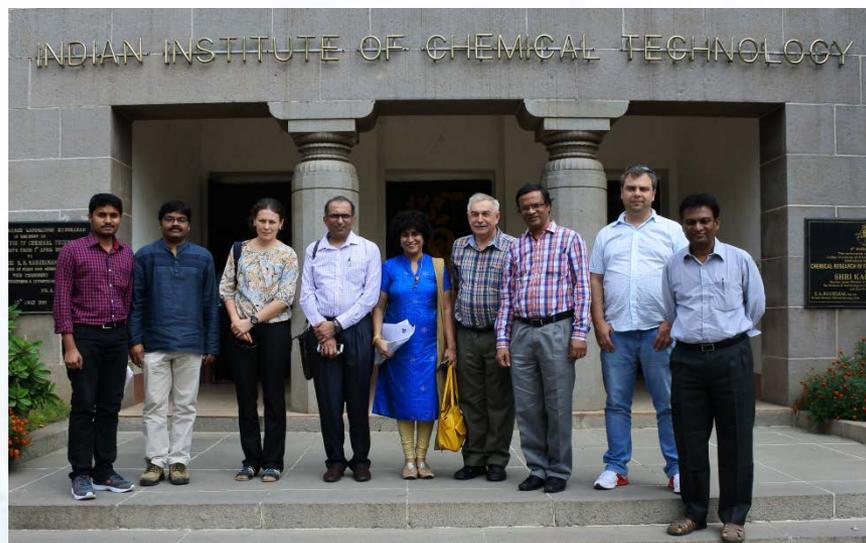
Karunakar Tanneeru, Ph.D.

Lijo John, M.Sc.

Anamika Singh Gaur



За академическую лицензию на доступ к БД Integrity.



За академическую лицензию на JChem.



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.



विज्ञान एवं प्रौद्योगिकी विभाग  
DEPARTMENT OF  
**SCIENCE & TECHNOLOGY**

सत्यमेव जयते

# Way2Drug: Репозиционирование лекарств ([www.way2drug.com/dr](http://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
Hi!o, D. Dr. LOG OUT

LEISHMANIASIS

TUBERCULOSIS

DIABETES

EPILEPSY

CANCER

MALARIA

The diagram shows a circular process with 'BIG DATA' at the center. The outer ring includes: MOA, EFFECT, DISEASE, TARGET, PATHWAY, PROCESS, STRUCTURE, FUNCTION, LEGAND. The inner ring includes: MOA, EFFECT, DISEASE, TARGET, PATHWAY, PROCESS, STRUCTURE, FUNCTION, LEGAND. The diagram is surrounded by scientific fields: Medicinal Chemistry, Molecular Biology, Omics Technologies, Biochemistry, Physiology, Pharmacology, Toxicology, and Therapy.

**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 chema-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,

Way2Drug/dr – фармакотерапевтические области

Orphan diseases

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



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

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

**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!



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



**65 MILLION**  
 people worldwide currently live with this disease

**200,000**

**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.



Туберкулез



Лейшманиоз



Малярия



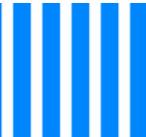
Диабет



Злокачественные  
 опухоли



Эпилепсия

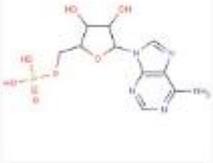
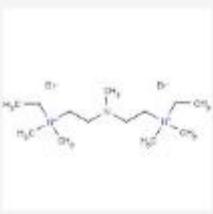
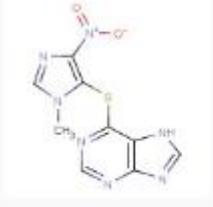
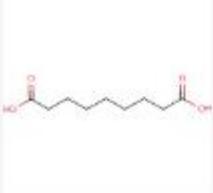


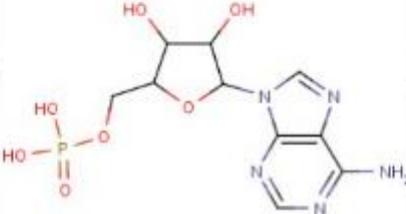
# Субстанции лекарств, зарегистрированных в России

Show  entries

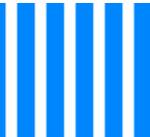
Pharmaceutical Substances Registered in Russia

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	AZA	Торговое название: Пентамин Международное название: Азаметония бромид Страна: Россия . В несколько препаратов, несколько дат регистрации.
	Азатиоприн	AZA	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

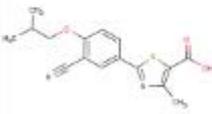
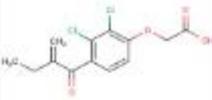
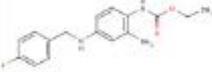


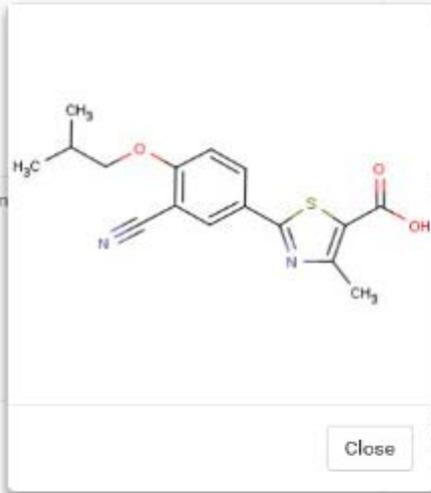
# Субстанции лекарств, зарегистрированных FDA

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	Acetazolamide (Rec INN; JAN) Acetazolamide (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



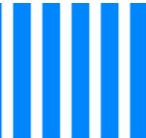
Neoplastic disorders  
(234 drugs)

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](#)

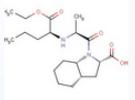
## FDA approved drugs

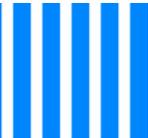
Database contains information on about 1,000 medications, including the name of the drug, synonyms, the structural formula of the drug substance, pharmacotherapeutic fields and mechanisms of action.

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



# 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

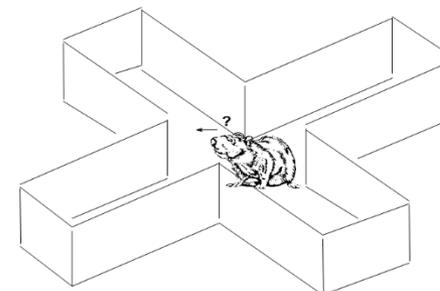
Search:

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	Acrocylindropepsin 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

# Ноотропный эффект у антигипертензивных препаратов?



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	-

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

## 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<sup>1,2</sup>, Rónán O'Caomh<sup>1</sup>, Liam Healy<sup>1</sup>, David M Kerins<sup>3,4</sup>, Joseph Eustace<sup>5</sup>, Gordon Guyatt<sup>6</sup>, David Sammon<sup>2</sup>, D William Molloy<sup>1,7</sup>

Author Affiliations

Correspondence to

Professor D William Molloy; [w.molloy@ucc.ie](mailto:w.molloy@ucc.ie)

Published 22 July 2013

## 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 анализа Больших данных.**
- ✓ **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.**