

М. ГОЛОВЕНКО, В. КУЗЬМІН, І. БОРИСЮК, В. ЛАРІОНОВ, Є. МУРАТОВ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАТИКА: ГЕНЕРАЦІЯ НОВИХ ЗНАТЬ І РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В Україні вже два роки як розроблено «Концепцію розвитку фармацевтичного сектора охорони здоров'я України» (Наказ МОЗ України від 18.12.2007, №838). Основними її завданнями є стабілізація діяльності, проведення комплексних заходів щодо створення єдиного фармацевтичного інформаційного поля, забезпечення науковців і виробників препаратів інформаційними ресурсами. Наука має виступити рушійною силою, що науково обґрунтує необхідність відповідної перебудови галузі, проаналізує та спрогнозує розроблення лікарських засобів і їх удосконалення.

Учені Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України для розв'язання нагальних завдань Концепції пропонують новий науковий напрям у галузі збереження та оброблення експериментальних даних – біофармацевтичну інформатику. Її методи та підходи в поєднанні з ієрархічною системою аналізу залежності «структура-властивість» прискорюють створення інноваційних препаратів, можливих генериків і спрощують процедуру їх реєстрації в Україні.

Лікарські засоби (ЛЗ) — складна фізико-хімічна система, що вміщує фармацевтично активний інгредієнт (субстанцію) та допоміжні речовини, які забезпечують препарату відповідну лікарську форму (таблетки, капсули, драже, розчин для ін'єкцій

тощо). Вони мають гарантувати пацієнтові максимальний терапевтичний ефект при використанні мінімальної дози, не мати побічної дії.

Загальна кількість ЛЗ, що використовують у світовій практиці, — тисячі індивіду-

© ГОЛОВЕНКО Микола Якович. Академік АМН України. Завідувач відділу фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

КУЗЬМІН Віктор Євгенович. Доктор хімічних наук. Заступник директора з наукової роботи цього ж Інституту.

БОРИСЮК Ірина Юріївна. Кандидат біологічних наук. Молодший науковий співробітник відділу фізико-хімічної фармакології цього ж Інституту.

ЛАРІОНОВ Віталій Борисович. Кандидат біологічних наук. Науковий співробітник відділу фізико-хімічної фармакології цього ж Інституту.

МУРАТОВ Євген Наїлевич. Кандидат хімічних наук. Науковий співробітник лабораторії теоретичної хімії цього ж Інституту (Одеса). 2009

альних сполук, десятки тисяч готових лікарських форм і комбінованих препаратів. Проте не всі вони відіграють однакову роль у медичній практиці. Деякі високоефективні та життєво необхідні, без них сучасна медицина не може існувати. Інші також ефективні, але тільки доповнюють попередню групу. Вони не завжди витримують конкуренцію і з часом втрачають медичне значення.

Наявність великої кількості ліків не зменшує попиту на нові сполуки (інноваційні препарати). Це зумовлено такими причинами:

1) відсутність безпечних та ефективних препаратів для лікування деяких захворювань (ВІЛ-інфекція, хвороба Альцгеймера, гепатит С);

2) виникнення резистентності до наявних хіміопрепаратів (туберкульоз);

3) недоліки нинішньої фармакотерапії (побічна дія).

ТРАДИЦІЙНІ ТА НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Востанні 100 років розроблення інноваційних ЛЗ перетворено на мультидисциплінарний процес із двома взаємопов'язаними стадіями: дослідження і впровадження [1]. Стратегія успішної реалізації проектів залежить від накопичених знань щодо наявних препаратів та механізмів їхньої дії. Класичний шлях відкриття оригінального ЛЗ передбачає такі етапи:

— визначення хвороби, яку необхідно лікувати;

— модель патології на тваринах (*in vitro*, *in vivo*);

— скринінг (окреслення базової структури препарату → оптимізація фармакодинаміки, що передбачає синтез та тестування аналогів → оптимізація фармакокінетики → кандидат у препарати).

Кандидат у препарати є сполукою-лідером, тобто хімічною речовиною, яка має бажану, але не оптимальну активність.

Це структурний прототип майбутнього ЛЗ. Його можна віднайти кількома шляхами:

1) випадково (наприклад, нітрогліцерин, пеніцилін, на основі яких було синтезовано низку їхніх похідних);

2) у результаті систематичного тестування різних речовин на активність;

3) у результаті дослідження в одному біологічному тестуванні доволі великої кількості сполук;

4) у результаті вивчення кількох сполук із оригінальною структурою в різних біологічних тестах.

Джерелами речовин для тестування на біологічні властивості є продукти хімічного синтезу та природні сполуки.

Тестування на біологічну активність хімічних речовин отримало назву скринінгу. Це конвеєрна процедура, у результаті якої відповідну кількість хімічних сполук перевіряють (просівають) на активність (*in vivo*) або афінність (*in vitro*). Інтенсивність скринінгу, що залежить від наявності в дослідника належного лабораторного устаткування, визначає його тип: низькопродуктивний (10–50 тис. зразків), середньопродуктивний (50–200 тис. зразків) і високопродуктивний (200–500 тис. зразків).

Оскільки скринінгові технології трудомісткі та збиткові, процес створення інноваційних ЛЗ перетворився в індустрію цілеспрямованого конструювання, що включає комп'ютерне моделювання. У спеціальній літературі такі дослідження отримали назву *in silico*.

Зазвичай при конструюванні ЛЗ використовують дві основні похідні: мішень та ліки. Мішень — це макромолекулярна біологічна структура, порушення якої призводить до відповідної хвороби і на яку необхідно впливати. Ліки (ліганд) — хімічна, низькомолекулярна структура, що специфічно взаємодіє з мішенню, модифікуючи відповідь клітин.

Стратегію конструювання ліків визначає наявність/відсутність вихідної інфор-

мації про структуру ліганду і будову мішені. Найтипівіша ситуація: відома структура ліганду, але відсутні дані, що характеризують біологічну мішень. У такому разі використовують моделі, які в англomовному середовищі називають QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). Їх можна розглядати як спробу подати біологічну реакцію системи в термінах набору відповідних фізичних параметрів, що відображають електронні, стеричні та гідрофобні фактори молекулярної структури. У широкому розумінні QSAR створює (за допомогою комп'ютера) правила кількісного оцінювання різних властивостей речовини за сприяння дескрипторів молекулярної структури, тобто визначає топологію, геометрію, інформаційну місткість, електронну структуру тощо [2].

Стандартне QSAR-дослідження має такі стадії:

1. Вибір сполук, що мають відому структуру та відповідну біологічну активність, розподіл їх на дві групи: навчальну (близько 80%) і тестову. Першу використовують для побудови QSAR-моделі, а тестову — для її валідації. Обидві вибірки повинні бути показовими, тобто вмщувати сполуки різної структури й широкого діапазону дії.

2. Проведення розрахунків дескрипторів для всіх відібраних сполук, що базуються на взаємних кореляціях, і оцінювання інформативності структурних параметрів.

3. Побудова QSAR-моделей з використанням навчальної вибірки та різноманітних статистичних підходів (регресійного аналізу, дискримінантних функцій, нейронної мережі, дерев рішень та ін.).

4. Щоб отримати QSAR-модель, необхідно оцінити відповідність (валідація з використанням сполук тестового набору), стійкість (робастність) та прогнозовану спроможність сполук.

5. Оцінювання зони використання (domain applicability). На цій стадії фактично визначають межу структурного простору

молекул, для яких можливе коректне використання.

Побудовані QSAR-моделі використовують для прогнозування властивостей нових сполук (віртуальний скринінг), виявлення структурних чинників, що визначають або заважають виявленню досліджуваної активності.

Безумовно, у процесі конструювання ЛЗ методом *in silico* значну увагу приділяють інформаційним системам, що вмщують дані про досліджувані мішені та хімічні сполуки. Їхніми складниками є бази даних і знань, які відносять до хемо- та біоінформатики.

Хемоінформатика — наукова дисципліна, що охоплює такі наукові напрями, як конструювання, організацію, керування, пошук, аналіз, поширення та використання хімічної інформації. Вона поєднує методи побудови баз даних, що характеризують хімічні сполуки для прогнозування хімічних реакцій, планування органічного синтезу та конструювання нових біологічно активних сполук [3].

Біоінформатика — одна з галузей біології, де застосовують підходи інформатики та обчислювальної математики для розв'язання низки проблем (вивчення геномів, прогнозування структури білків, що є біомішенями дії ліків).

Одним із етапів, що передують конструюванню ЛЗ, є вибір реальної біомішені, дією на яку відповідною сполукою регулюють один біохімічний процес без порушення інших. Однак досягти цього непросто, оскільки переважна більшість захворювань не є наслідком дисфункції одного гена або білка. Це доведено дослідженнями з молекулярної біології, яка дозволяє залучати до розроблення ЛЗ інформацію про геном, клонування генів, що спроможні кодувати важливі біомішені та експресувати їхні білкові молекули [4]. Сьогодні відомо не більше за 500 мішеней, які використовують при створенні ЛЗ. Вважають, що захворювання

є «мультифакторними», тобто вони зумовлені дисфункцією не одного гена або білка, а 5–10 пов'язаними між собою. Отже, можна стверджувати, що кількість можливих мішеней, які будуть знайдені, зросте в 5 разів. Біохімічна класифікація уможливила таке співвідношення біомішеней: рецептори (45%), ферменти (28%), іонні канали (5%), гормони та різні фактори (11%). Значну частку (>60%) рецепторів становлять мембранні G-білки, що спряжені з відповідними рецепторами (GPCR), а сумарний обсяг продажу ліків, спрямованих на взаємодію з ними, становить близько \$65 млрд щорічно і продовжує зростати.

Коли мішень знайдено і валідовано (відповідно до захворювання), проводять скринінг численної кількості хімічних сполук, серед яких лише кілька можуть стати ЛЗ. Дослідження всіх прогнозованих, із хімічного погляду, лігандів («хімічний простір») неможливе, оскільки при проведенні скринінгу існують певні обмеження, наприклад, «правило п'яти» [5].

Для створення стартового набору зазвичай використовують так звані бібліотеки сполук, більшість яких комерційна. Проведення скринінгу може бути диверсифікованим або сфокусованим. У першому разі використовують бібліотеки, що вміщують несхожі один на одного ліганди, щоб охопити максимальну частину «хімічного простору». У другому, навпаки, використовують бібліотеки споріднених структур, що дає можливість знайти придатну структуру ліганду, вибрати оптимальний її варіант. У масштабних проектах для створення інноваційних ЛЗ використовують обидва варіанти по черзі.

Останнім часом при конструюванні ЛЗ, власне як і в інших наукоємних галузях, зростає роль обчислювальної техніки. Водночас необхідно зазначити, що сучасний рівень розвитку комп'ютерних технологій не дає змоги розробляти інноваційні препарати на базі лише зазначених методик. Осно-

вні переваги обчислювальних методів — скорочення терміну випробувань, мінімізація собівартості розробки.

ОБЧИСЛЮВАЛЬНІ МЕТОДИ В БІОФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ІНФОРМАТИЦІ

Аналіз проектів розроблення ЛЗ, які виконували в різних країнах Європи, США та Японії, свідчить про наявність високих ризиків у фармацевтиці. Основні причини невдач при розробленні ЛЗ:

- біофармацевтичні — 40%;
- токсичність — 16%;
- побічні ефекти — 14%;
- комерційні — 7%.

Отже, розроблення ЛЗ, побудоване на ефективності, може звести нанівець досягнення в царині біодоступності (ступінь, із яким препарат усмоктується з місця введення в системний кровообіг) і швидкості, з якою цей процес відбувається. Основний критерій біодоступності — показник концентрації ЛЗ у крові пацієнта, що залежить від часу його введення. На жаль, навіть правильно підібраний препарат може бути неефективним або викликати побічну дію, якщо його вміст у крові перевищує необхідний або ж є недостатнім.

На підставі сказаного суттєвою є інформація стосовно фармакокінетичних показників, що є об'єктами біофармації — один із підрозділів фармації, який спирається на знання математики, фізики, хімії, біології, фармакології та технології виготовлення ліків. На відміну від фармакології, біофармація не вивчає механізми дії препарату, а досліджує вплив перемінних факторів на фармакодинаміку та фармакокінетику ліків. Оскільки терапевтичну ефективність ЛЗ визначає процес їх абсорбції (всмоктування), що в свою чергу залежить від розчинення фармацевтичного інгредієнта, біофармація приділяє цьому питанню значну увагу.

Наше завдання — розробити алгоритми побудови баз даних і знань на біофарма-

цвітничній основі, що уможливить конструювання інноваційних ЛЗ. Їхні джерела — власні дані й ті, що містяться у відповідній фаховій літературі (наукові статті, патенти та монографії).

Зібрану інформацію про кожен ЛЗ розподілили за такими розділами: назва препарату, номенклатурний номер, структурна формула та її бруто-аналог.

Біофармацевтичні властивості описували за такими показниками: біодоступність, об'єм розподілу, кліренс, період напіввиведення, форма препарату та його доза. Серед дескрипторів (числові характеристики, що описують хімічні об'єкти) ми використали такі: $\log P$ (ліофільність), $\log D$ (ліпофільність при визначеному рН), pK_a (ступінь іонізації), молекулярна маса (ММ), кількість донорів та акцепторів протонів (водневі зв'язки), розчинність.

Залежно від конкретних цілей біофармацевтичну інформатику (її складник — база даних) було побудовано у вигляді інформаційних та індексних файлів, у яких зібрано пошукові образи й адресні координати. Кількість файлів, що створюють єдину базу даних біофармацевтичної інформатики, дорівнює 5.

Перший із них призначений для сфокусованого скринінгу ЛЗ. Його адаптовано для психотропних препаратів — похідних 1,4-бенздіазепіну. Вони становлять об'єкт дослідження Фізико-хімічного інституту НАН України вже протягом 30 років [6]. З ними пов'язані найсуттєвіші досягнення вітчизняної фарміндустрії. Спочатку під керівництвом академіка АН України О.В. Богатського, а потім академіка НАН України С.А. Андронаті були створені такі інноваційні препарати, як феназепам [7] і гідазепам [8]. Нині другу фазу клінічних досліджень проходить снодійний засіб Левана.

Другий — уміщує більш ніж 500 відомих ЛЗ різної хімічної структури. Ці дані використовують у стратегії диверсифікованого скринінгу. На відміну від першої стратегії,

ця база даних дає можливість робити загальні висновки щодо фармакокінетичних закономірностей ЛЗ незалежно від їхньої належності до відповідного класу хімічних речовин.

У третьому файлі вміщено показники проникнення ЛЗ крізь біологічні мембрани (базолатеральна ↔ апікальна) у моношарових клітинах аденокарциноми людини Сасо-2, що є найадекватнішою фізіологічною моделлю біодоступності препаратів у організмі людини.

Попередня база даних, як і наступна, має особливе значення, завдяки якому на ранніх етапах дослідження можна доводити біологічну еквівалентність (взаємозамінність) інноваційного препарату генеричним. Генеричний препарат використовують у медичній практиці як заміну інноваційному і виробляють зазвичай без ліцензії від компанії-розробника, реалізуючи після закінчення терміну дії патенту або інших прав. У цьому разі враховують правовідносини, що пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією ЛЗ і регульовані Законом України «Про лікарські засоби» [9].

Постанова Кабінету Міністрів України [10] визначає компетентну структуру в системі Міністерства охорони здоров'я, якій делеговано право здійснювати державну реєстрацію ЛЗ, — це Державний фармакологічний центр МОЗ України (ДФЦ МОЗ України).

Мета державної реєстрації ЛЗ — констатація його ефективності, безпечності та якості. Надання відповідних доказів, тобто матеріалів реєстраційного дос'є, може стати підставою для отримання реєстраційного посвідчення, яке автоматично надає дозвіл на використання ЛЗ, зареєстрованого на території України.

Нині у фармацевтичному секторі України здійснюють гармонізацію законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами і нормами Європейського Союзу.

Ця гармонізація стосується і фармацевтичного розроблення ЛЗ, його реєстрації та виробництва, що має гарантувати генеричним ЛЗ терапевтичну еквівалентність і взаємозамінність із референтним препаратом. Особливо важливе, з погляду регуляторної політики ДФЦ МОЗ України, впровадження у фармацевтичну практику біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС), побудованої на кореляційних залежностях між розчинністю ЛЗ та їх проникненням крізь біологічні мембрани [11].

Концепція такої системи та методи її реалізації представлена в публікації [12]. Відповідні дані зібрані у файлі, де зосереджено біофармацевтичні властивості та відповідні дескриптори чотирьох класів ЛЗ, що становлять БКС.

Останній (п'ятий) файл уміщує дані, що характеризують проникнення ЛЗ крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), який регулює транспортування сполук у центральну нервову систему (ЦНС). Він має два підрозділи. Перший – база даних (ЦНС+) та (ЦНС-) ЛЗ, тобто сполук, що безпосередньо перетинають ГЕБ і ті, що на це не спроможні, оскільки цей процес обмежує їхня структура та фізико-хімічні властивості. Другий – база даних, що характеризує кількісні співвідношення концентрації ЛЗ у крові та головному мозку. Це так званий індекс $\log BB = \log C_{\text{плазма}} / \log C_{\text{мозок}}$ [13].

Представлені бази даних можна використати при належному комп'ютерному моделюванні на ранніх етапах дослідження біодоступності ЛЗ (1–4 файли) та проникнення крізь ГЕБ (5 файл).

МОДЕЛЮВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ІЄРАРХІЧНОГО АНАЛІЗУ

Біофармацевтична інформатика (власне її інформаційний ресурс) є складником подальшого процесу моделювання залежності «структура–активність», що дає змогу прогнозувати необхідні фармакокіне-

тичні параметри майбутніх біологічно активних сполук.

Ми запропонували новий підхід, що передбачає ієрархічну систему моделей для прогнозування біофармацевтичних показників ЛЗ із використанням відповідних баз даних. Це нова стратегія, що поєднує надійність багатьох відомих QSAR-моделей і нівелює їхні недоліки [14]. Суть підходу в тому, що задачу QSAR розв'язують послідовно через удосконалення моделей, які описують молекулярну структуру. При цьому на кожному наступному ступені ієрархічної системи задачу QSAR розв'язують не «з нуля», а використовують інформацію, яку отримали на попередньому етапі. Фактично йдеться про систему уточнень. Цей підхід дозволяє більш ефективно інтерпретувати отримані QSAR-співвідношення, оскільки зрозуміло, для яких молекулярних фрагментів, що впливають на досліджувані властивості, деталізація структури важлива, а для яких – ні. Порівняння результатів послідовних кроків розв'язання QSAR-задачі дає підстави для висновків про доцільність або недоцільність ускладнення молекулярних моделей для підвищення відповідності QSAR-співвідношень.

Початковий етап QSAR-досліджень – моделювання структури сполук, що є об'єктом вивчення. Усі можливі структурні параметри молекули класифікують за двома типами:

інтегральні, які відображають особливості молекули як цілого;

локальні, що відтворюють структурні особливості фрагментів молекули.

Ступінь адекватності моделей молекулярної структури змінюється від 1D до 4D відображення:

1D – аналізують тільки брутто-формулу молекули. Такі моделі фактично відображають лише склад молекули і є допоміжними;

2D – інформація про структуру базується тільки на структурній формулі молекули, моделі відображають лише її будову;

3D — моделі містять повну структурну інформацію з урахуванням складу, структури та просторової форми молекули, але тільки для окремого конформера;

4D — ці моделі за своєю сутністю аналогічні 3D, але, на відміну від них, у моделях 4D структурну інформацію оцінюють не для однієї конформації, а для набору конформерів.

Для генерації зазначених структурних параметрів використовуємо нашу розробку — симплексну модель молекулярної структури [14].

Блок статистичного оброблення структурної інформації та створення залежностей «структура — властивості» реалізує такі підходи, як кореляційний і регресійний аналіз, PLS-моделі, класифікаційні дерева, тренд-вектори, метод шансів та ін. Принципова особливість запропонованої стратегії — врахування не лише ієрархії моделей, але й ієрархії цілей. Мабуть, не може бути лише однієї моделі, яка однозначно вирішить усі проблеми, пов'язані із впливом структури низки молекул, що є об'єктом вивчення, на досліджувану властивість. Тому для розв'язання кожної конкретної задачі необхідно розробляти набір різних QSAR-моделей, які вирішать проблеми прогнозу властивостей (біодоступності), інтерпретації структурних параметрів із погляду їхнього впливу на досліджувану властивість і, нарешті, молекулярного дизайну нових перспективних сполук. У такому підході важливо також і те, що загальні результати, отримані на декількох різних незалежних моделях, завжди надійніші.

Високий інноваційний потенціал і значні переваги ієрархічної QSAR-технології такі:

1. Симплексне уявлення молекулярної структури забезпечує універсальність, різноманітність та гнучкість опису низки хімічних сполук.

2. Зрозуміла та надійна інтерпретація QSAR-моделей дає можливість проводити

на належному рівні конструювання препаратів із відповідними властивостями.

3. Передання структурної інформації від низькорівневих до більш високорівневих моделей (1D → 4D).

4. Залежно від конкретних цілей дослідження така технологія дасть змогу вибудувати оптимальну стратегію формування QSAR-моделей та уникнути зайвого ускладнення, що заважає збільшенню їхньої відповідності.

5. Запропонована стратегія не має обмежень, наявних у таких поширених моделях, як CoMFA, CoMSIA та HASL, використовуваних лише для структурно подібних молекул і в разі, коли для кожної з них розглядають лише один конформер.

6. На кожній стадії аналізу отримуємо інформацію, які особливості молекулярної структури речовини є важливими для виявлення необхідної властивості, а які ні. Усе це дає змогу з'ясувати, до якого часу доцільно ускладнювати модель, щоб не втрачати зайвих ресурсів.

Головна мета наших досліджень — методологія створення експериментальної системи, що забезпечила б прогнозування необхідної кількості біофармацевтичних показників задля створення ефективних ЛЗ. Справді, застосування методів біофармацевтичної інформатики разом з ієрархічною QSAR-технологією дає можливість із високою ефективністю прогнозувати деякі фармакокінетичні показники під час сфокусованого і диверсифікованого скринінгу [15, 16] та в разі використання [17] біофармацевтичної класифікаційної системи для підтвердження статусу генерика як біолейвера.

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Авраменко В., Загородній А., Мартинов Є. Особливості застосування грид-технології в медицині // Вісник НАН України. — 2008. — № 10. — С. 5–15.
3. Brown F. Editorial opinion: Chemo-informatics — a ten year update // Curr. Opin. Drug discover. develop. — 2005. — Vol. 8(3). — P. 296–302.

4. Current topics in computational molecular biology / Eds. Jiang T., Xu G., Zhang M. // Tsinghua University Press, Beijing. — 2002. — 556 p.
5. Experimental and computation approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / Lipinski C.A., Lombardo E., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 1997. — Vol. 23. — P. 3–25.
6. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы. — К.: Наук. думка, 1980. — 280 с.
7. Феназепам / Под ред. А.В. Богатского. — К.: Наук. думка, 1982. — 288 с.
8. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. Гидазепам. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.
9. Закон України «Про лікарські засоби» // *Відомості Верховної Ради України.* — 1996. — №22. — С. 86.
10. Постанова КМ України від 26.05.2005 №376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» // <http://zakon1.rada.gov.ua/>.
11. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система — экспериментальная модель прогнозирования биодоступности лекарственных средств // *Биомедицинская химия.* — 2008. — Т. 54. — Вып. 4. — С. 392–407.
12. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю. Биофармацевтическая классификационная система: критерии обоснования и принципы организации исследования биовейвера // *Клінічна фармація.* — 2008. — Т. 12. — №1. — С. 4–10.
13. Головенко Н.Я., Ларионов В.Б. Экспериментальные методы изучения проницаемости гематоэнцефалического барьера // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії.* — 2008. — №1(13). — С. 14–22.
14. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Lozitsky V.P. et. al. The analysis of structure anticancer and antiviral activity relationships for macrocyclic pyridinophanes and their analogues on the basis of 4D QSAR models (simplex representation of molecular structure) // *Acta Biochimica Polonica.* — 2002. — Vol. 49. — №1. — P. 157–168.
15. Головенко Н.Я., Борисюк И.Ю., Кузьмин В.Е. Зависимость «структура-свойство» в моделях, прогнозирующих биодоступность лекарственных средств // *Фармаком.* — 2008. — №3. — С. 28–41.
16. Артеменко А.Г., Полищук П.Г., Борисюк И.Ю. та ін. Прогнозування періоду напіввиведення препаратів похідних 1,4-бенздіазепіну на основі комбінації симплексів // *Медична хімія.* — 2007. — №3. — С. 22–31.
17. Артеменко А.Г., Куліньський М.А., Полищук П.Г. та ін. Структурні чинники біофармацевтичної класифікаційної системи лікарських засобів // *Клінічна фармація.* — 2009. — №1. — С. 18–22.

*М. Головенко, В. Кузьмін, І. Борисюк,
В. Ларионов, Є. Муратов*

**БІОФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАТИКА:
ГЕНЕРАЦІЯ НОВИХ ЗНАТЬ І РОЗРОБЛЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Резюме

У статті визначено доцільність розроблення нового напрямку комп'ютерних технологій — біофармацевтичної інформатики. Доведено, що поєднання її даних із ієрархічною системою аналізу залежності «структура — активність» дає змогу моделювати важливі фармакокінетичні параметри нових біологічно активних сполук. Наведено приклади успішного використання розроблених підходів у конструюванні лікарських засобів. Підкреслено високу потенційну ефективність і перспективність зазначених технологій у фармацевтичній індустрії.

Ключові слова: біофармацевтична класифікаційна система, скринінгові технології, ієрархічні QSAR-технології, конструювання лікарських засобів.

*M. Golovenko, V. Kuz'min, I. Borisyuk,
V. Larionov, Ye. Muratov*

**BIOPHARMACEUTICAL INFORMATICS:
NEW KNOWLEDGE GENERATION AND DEVELOPMENT
OF MEDICINES**

Summary

The article defines the expediency of computer technologies new trend development — biopharmaceutical informatics. It is proved that combination of these data with hierarchical system of «structure — activity» dependence analysis makes it possible to simulate the main pharmacokinetic parameters of new biologically active compounds. The examples of successful application of the developed approaches in medicines development are presented. High potential efficiency and availability of the specified technologies in the pharmaceutical industry were emphasized.

Keywords: biopharmaceutical classification system, biopharmaceutical informatics, screening technologies, hierarchical QSAR-technologies, design of medical remedies.