

Výzkum a vývoj léčiv

FarmChem

03

Výzkum a vývoj nových léčiv je

- časově náročný
- nákladný
- rizikový

VaV léčiv je služba pro tyto „zákazníky“:

- pacienti
- lékaře
- lékárníky a distributory léčiv
- poskytovatele a plátce zdravotnických služeb (pojišťovny)
- vedení a akcionáře farmaceutické firmy

Tři fáze výzkumu a vývoje léčiv (3 x DD)

❖ Fáze objevu (Drug Discovery)

hledání první látky s požadovanou účinností
(vodítko - lead compound)

❖ Fáze návrhu (Drug Design)

optimalizace vlastností, výběr nejlepších kandidátů
pro další vývoj

❖ Fáze vývoje (Drug Development)

vývoj technologie výroby, metod hodnocení,
preklinické a klinické zkoušení

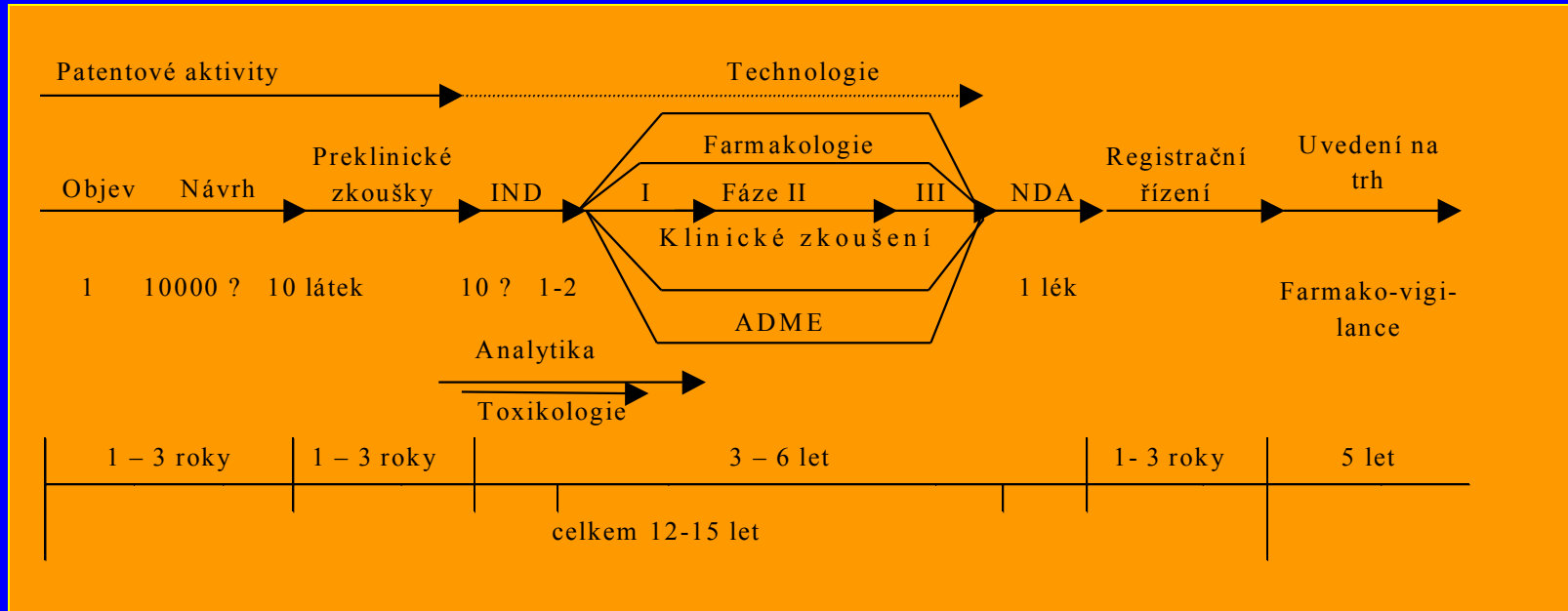
Inovativnost léčiv

Základní kategorie

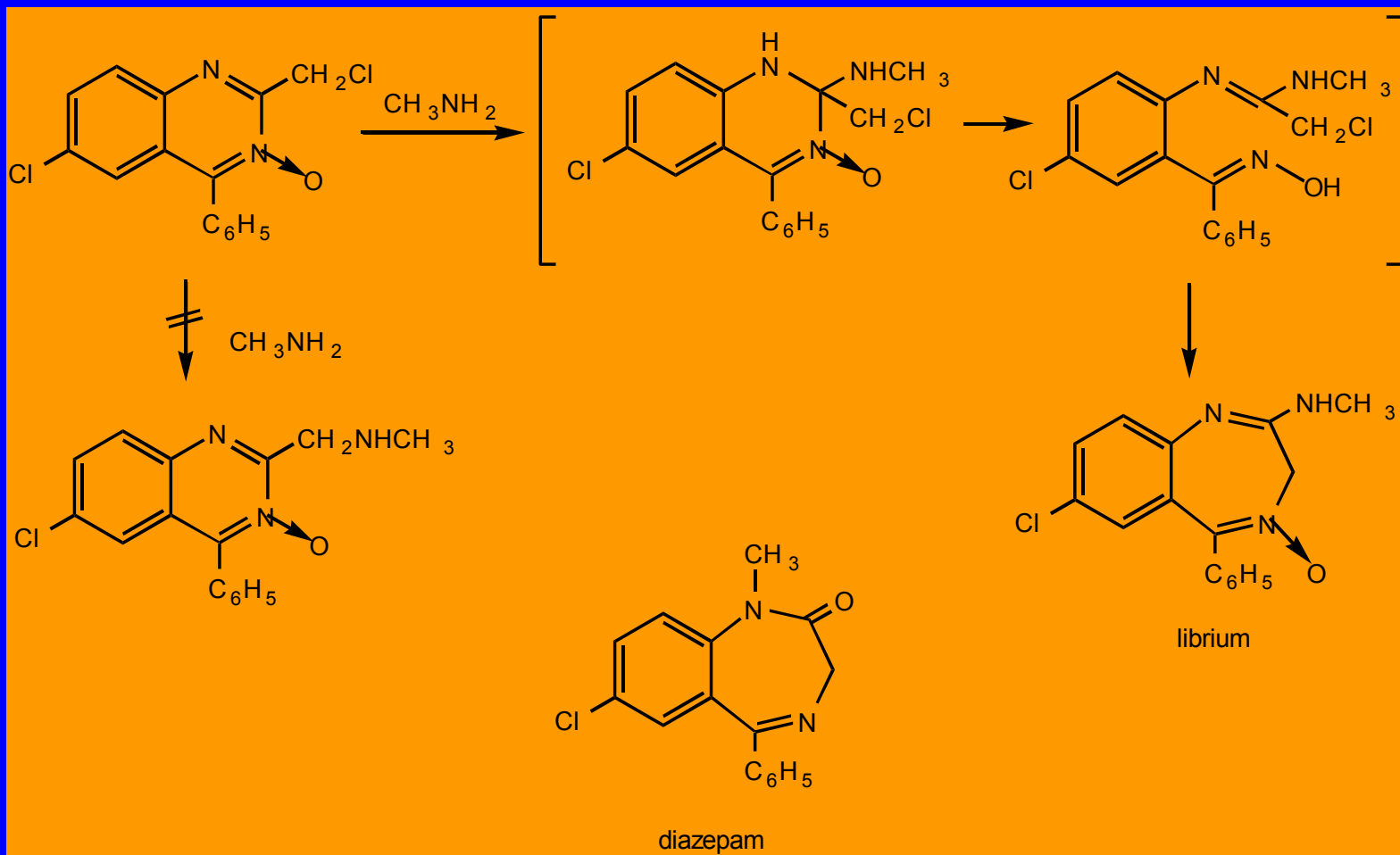
- **A. Nová struktura, nové přínosy pro terapii**
- **B. Nová struktura odvozená od známých látek, známé přínosy (“me too”)**
- **C. Známá struktura, nové přínosy pro terapii (“profarmaka”, jediný enantiomer, nový typ soli, směrování účinku, nové indikace, nové lékové formy)**
- **D. Známá struktura, známé přínosy (generika)**

Časová náročnost VaV nového léčiva

Nové léčivo přichází na trh nejdříve za 8 let po objevu (průměr: 12-15 let)



Příklad objevu a vývoje léčiva - diazepam



Objevování nových léčiv - hledání vodítka (lead compound)

- **Šťastná náhoda**

minulost?

- **Screening**

přirozené produkty

syntetizované látky

náhodný výběr - příklad NCI

cílený výběr - na základě znalostí cílových struktur

vyhledávání celých molekul

na fragmentech založený objev léčiva

Screening

Screening *in vitro*, *in vivo*, *in silico*

Výběr a validace cílových struktur, biomarkery

- Klasický screening
- Vysokokapacitní screening
- Virtuální screening – počítačové modelování

- Vyhledávání celých molekul látek
- Vyhledávání fragmentů

Na fragmentech založený objev léčiva

“Hity“ klasického i vysokokapacitního screeningu

disociační konstanty komplexů s cílovou strukturou řádu 10^{-7} - 10^{-9}

obrovský počet možných struktur (až 10^{60} molekul s 30 atomy)

složité molekuly

vlastnosti nedostatečující pro použití jako léčivo (druggability)

- problémy s rozpustností, biologickou dostupností a toxicitou

Fragmenty struktury léčiva

⇒ mohou být využity jako stavební kameny mnohem účinnějších látek

disociační konstanty komplexů s cílovou strukturou řádu 10^{-3} - 10^{-6}

jednoduché látky s nižší molekulovou hmotností (do 300 látky)

konečný počet fragmentů (řádově 10^2)

samy mají nedostatečnou účinnost (problémy s funkčním testováním – NMR, MS, rtg krystalů)

privilegované struktury, implicitní struktury fragmentů

FBDD – vyhledání fragmentů

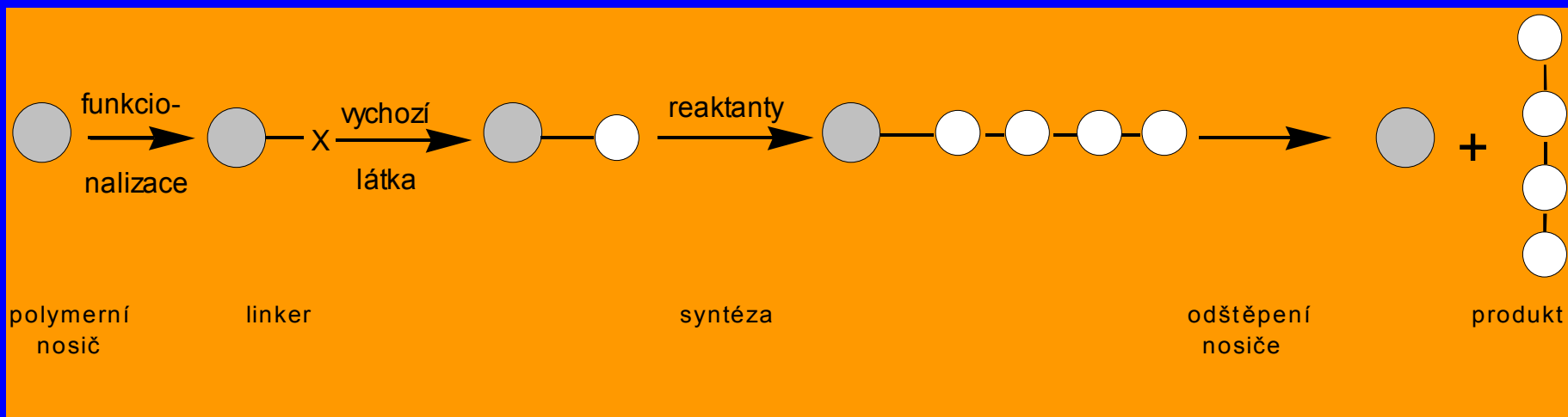
optimalizace fragmentů

fúze a spojování fragmentů

počítačové modelování fúzovaných molekul, screening

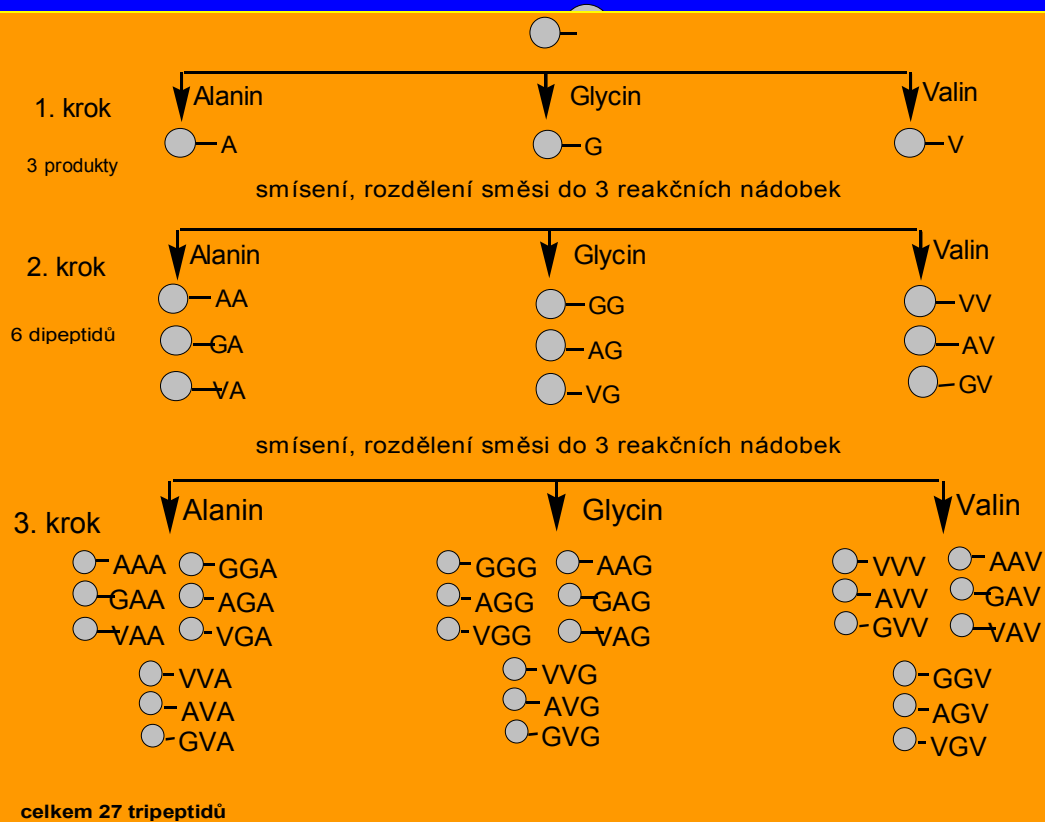
Kombinatoriální syntéza

Syntéza v pevné fázi

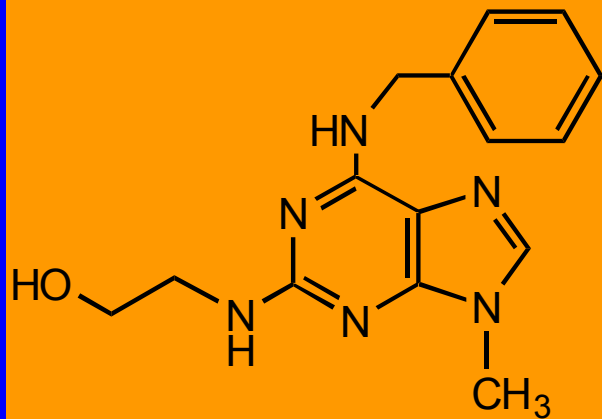


Paralelní syntéza

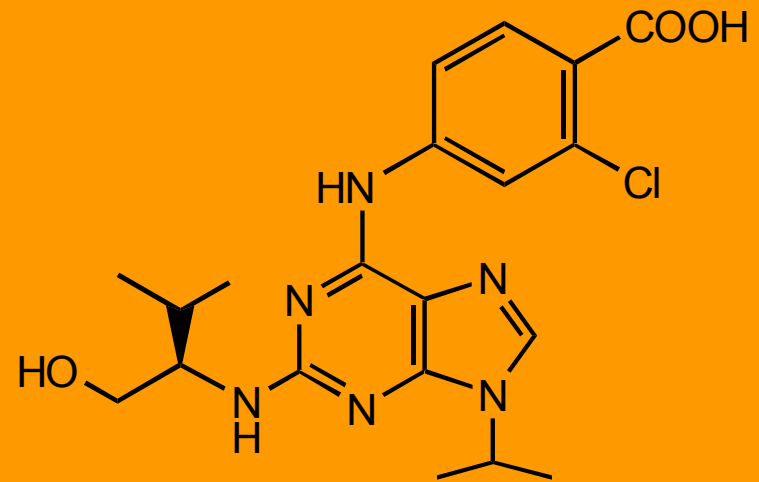
Kombinatoriální syntéza - knihovny sloučenin



Purvulanol B - 1000 x účinnější než olomoucín

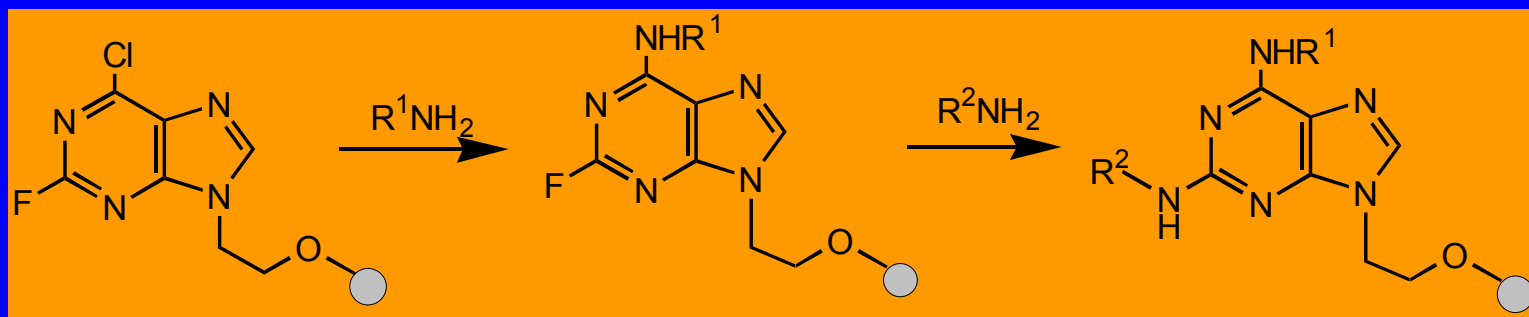
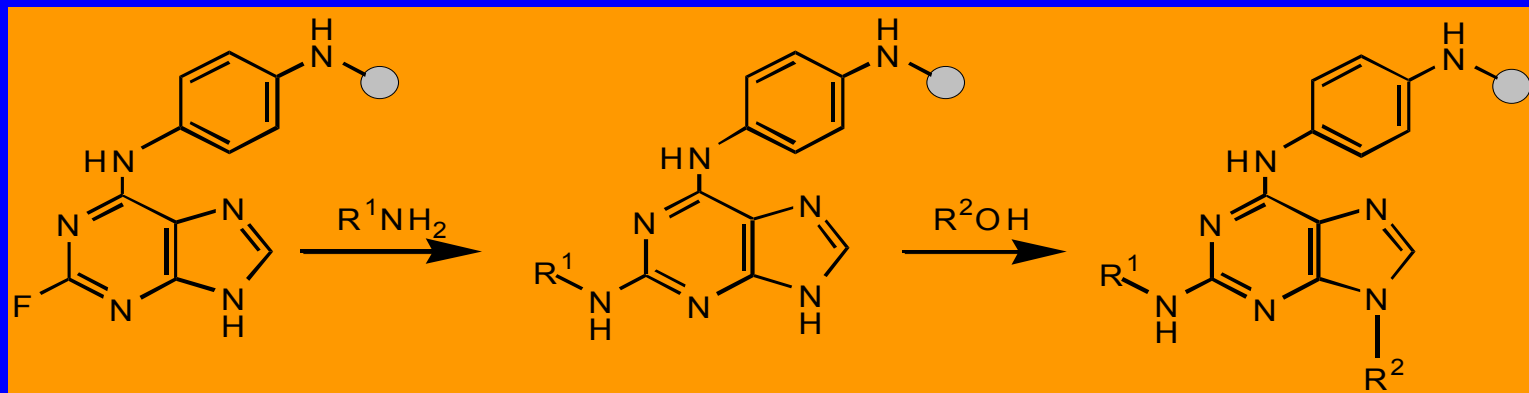
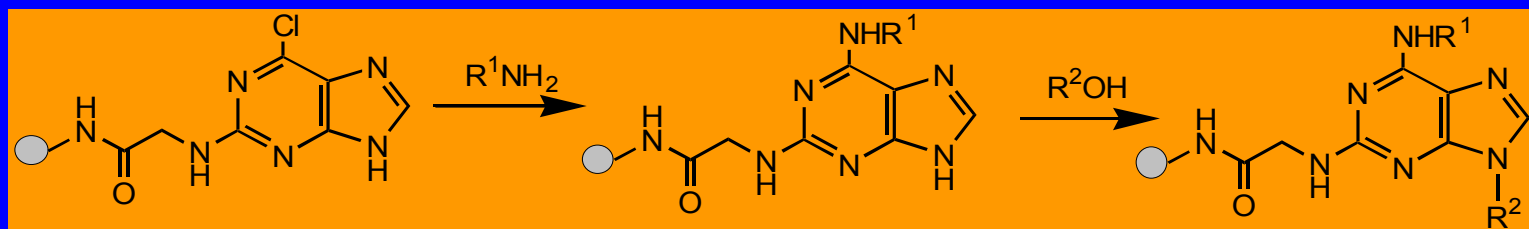


Olomoucín



Purvulanol B

Příklad: Inhibitory cdk2 (vodítko: olomoucín)



Vysokokapacitní (high throughput) screening

Využití vazebných interakcí s cílovou strukturou (enzym, receptor, strukturní bílkovina, DNA apod.) - binding assay

Zkoušení v pevné fázi - označení cílové struktury chromogenní nebo fluorescenční značkou, posouzení zbarvení kuliček

Využití funkčních vlastností (inhibice apod.)

Zkoušení v roztoku po odštěpení látky od nosiče (mikrotitrační destičky)

Citlivost screeningu - 1 $\mu\text{mol/l}$

Zvýšení citlivosti - větší kuličky, destičky s 384 nebo 1536 jamkami

Automatizace vyhodnocování -

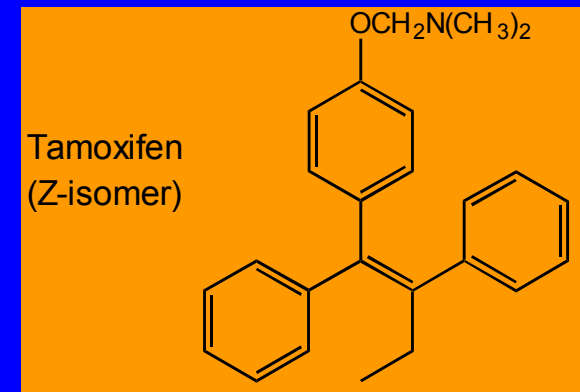
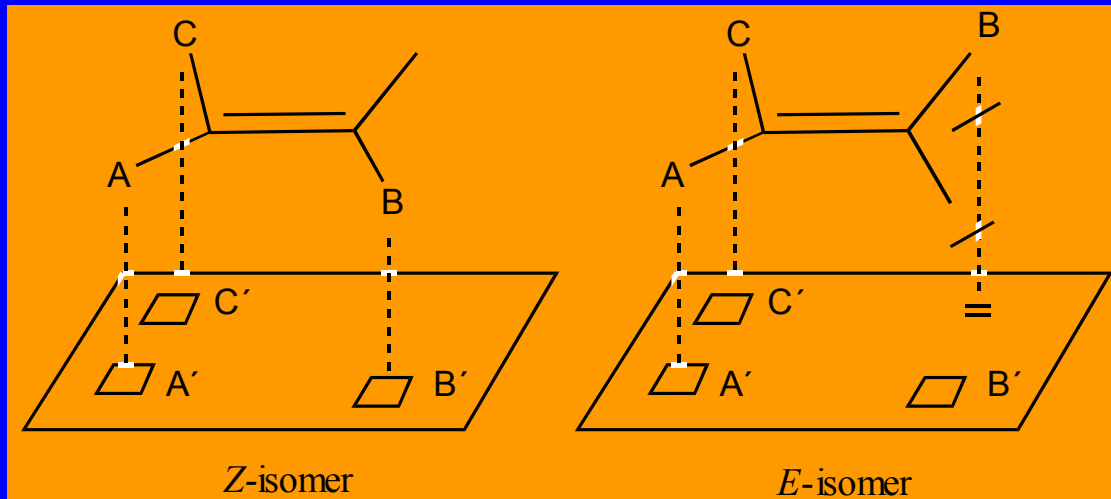
10 mil. sloučenin za den - knihovna pentapeptidů z 20 aminokyselin

Identifikace

Analýza individuálních produktů, směsných vzorků, určení struktury látek v mikromolárním množství

Stereochemie a biologická účinnost

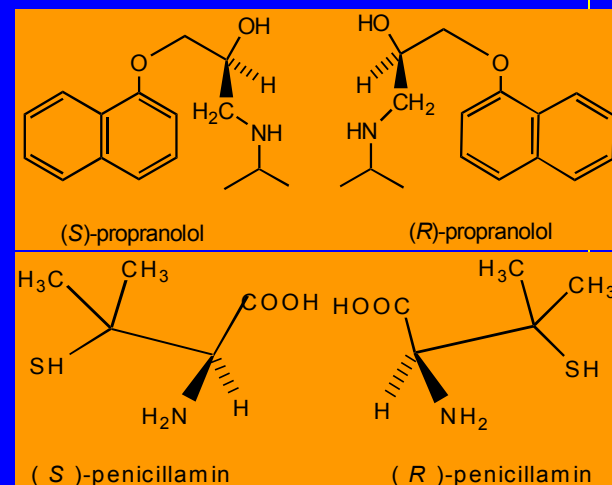
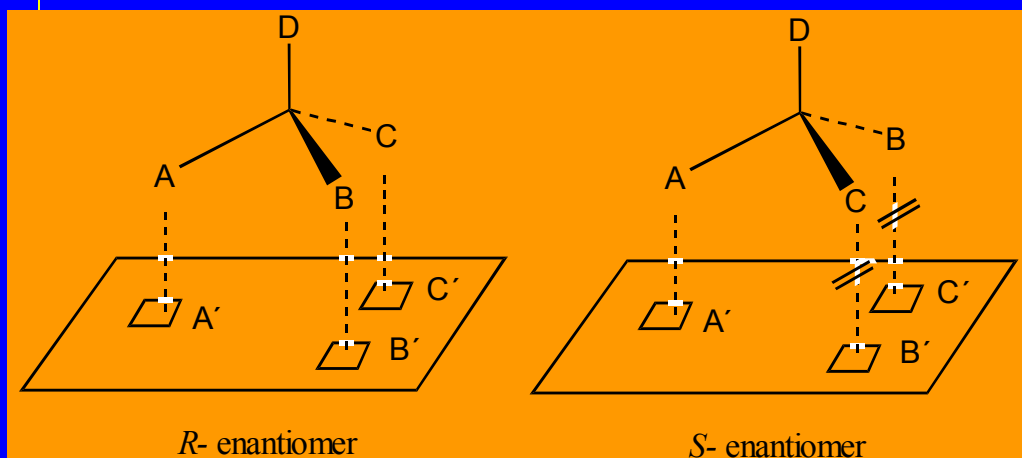
A. Geometrické isomery



Stereochemie a biologická účinnost

Asi 25% používaných léčiv je chirálních

B. Chiralita - optické isomery



Enantiomery: stejná x různá účinnost (i nežádoucí)

jiná účinnost (jiné cílové struktury), opačná účinnost

Eutomer (účinnější enantiomer), distomer (méně účinný)

Isodesmický poměr (mezi účinností eutomeru a distomeru)

Příprava enantiomerů

Chirální záměna (chiral switch): racemát → enantiomer (eutomer)

Příprava chirálních látek

Rezoluce racemátů

- chromatografie na chirálních fázích
- krystalizace diastereomerních solí, popř. esterů
- kinetická rezoluce
- enzymatická rezoluce

Racemizace nepotřebného enantiomeru

Asymerická (enantioselektivní) syntéza

Chirální element

- výchozí látka
- činidlo
- katalyzátor (enzymatická katalýza)

Optický výtěžek, optická čistota (ee)

Stereochemie a biologická účinnost

C. Konformace

Menší význam než geometrická stavba molekuly

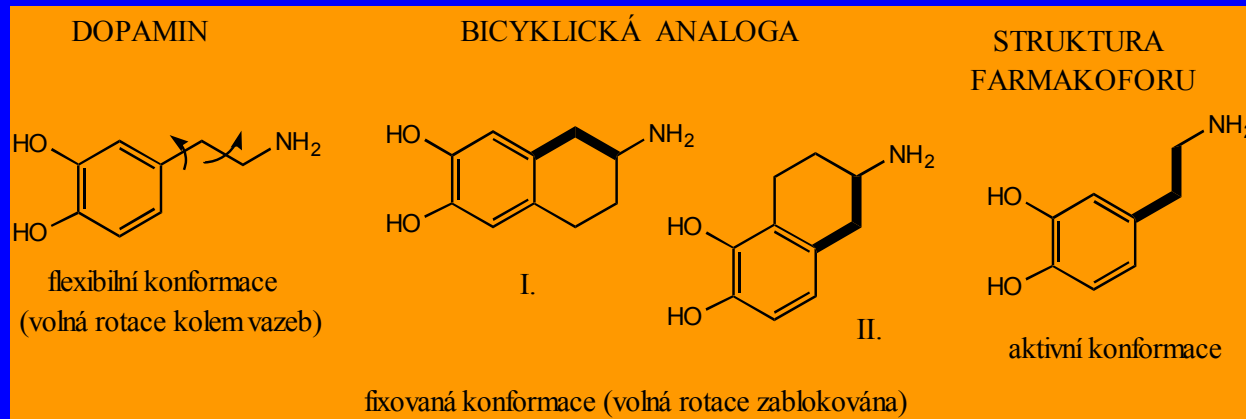
Méně nebo více aktivní konformace

Rigidita, flexibilita molekuly

Změna konformace má určitý časový průběh a vyžaduje dodání energie
– dopad na účinnost

Možnost zafixování aktivní konformace

- Náhrada flexibilní vazby rigidnější (dvojná vazba, aromatický systém apod.)
- Uzavření cyklu
- Sterická zábrana (obsazení o-polohy v aromatickém kruhu, zavedení objemných substituentů do α -polohy)



Konformace (topoisomerie, folding) bílkovin