

Vývoj léků / Drug development

Léčivá látka nebo léčivý přípravek

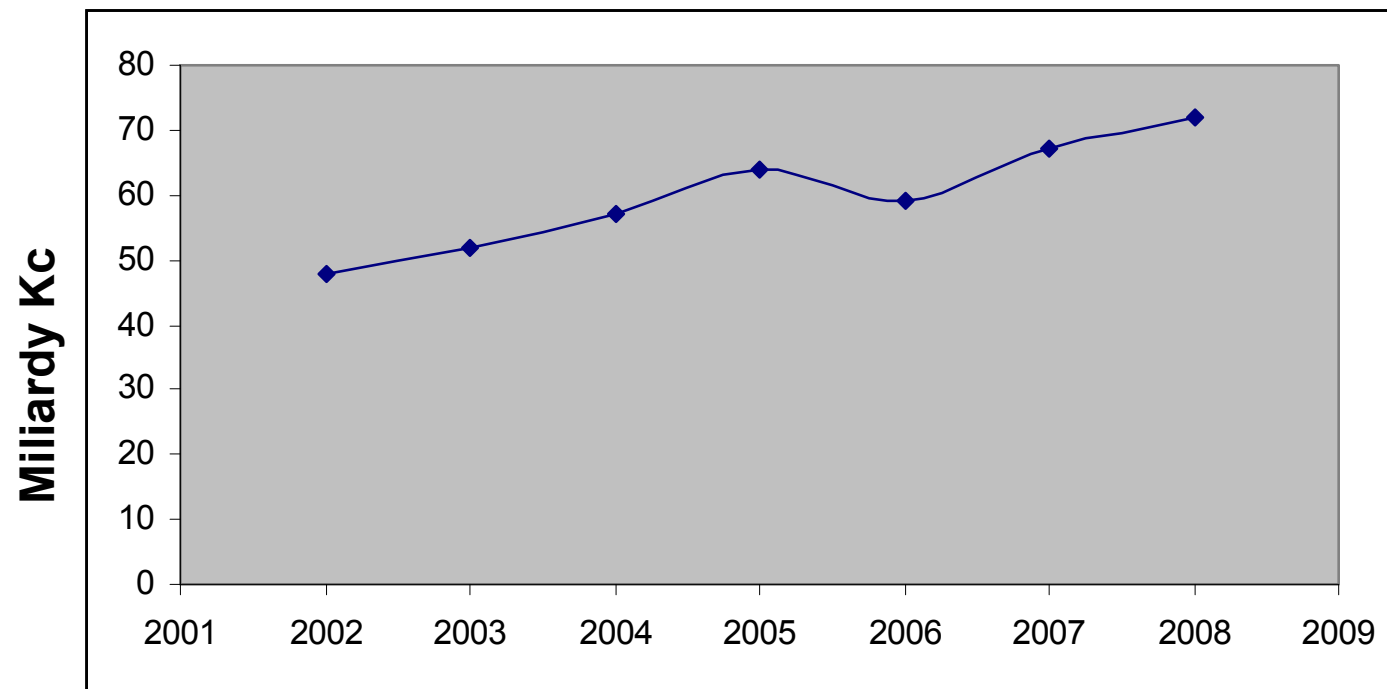
je určený k podání člověku nebo zvířeti za účelem příznivého ovlivnění zdraví

Léčivé látky

jsou „látky určené k tomu, aby byly součástí léčivého přípravku; způsobují jeho účinek.



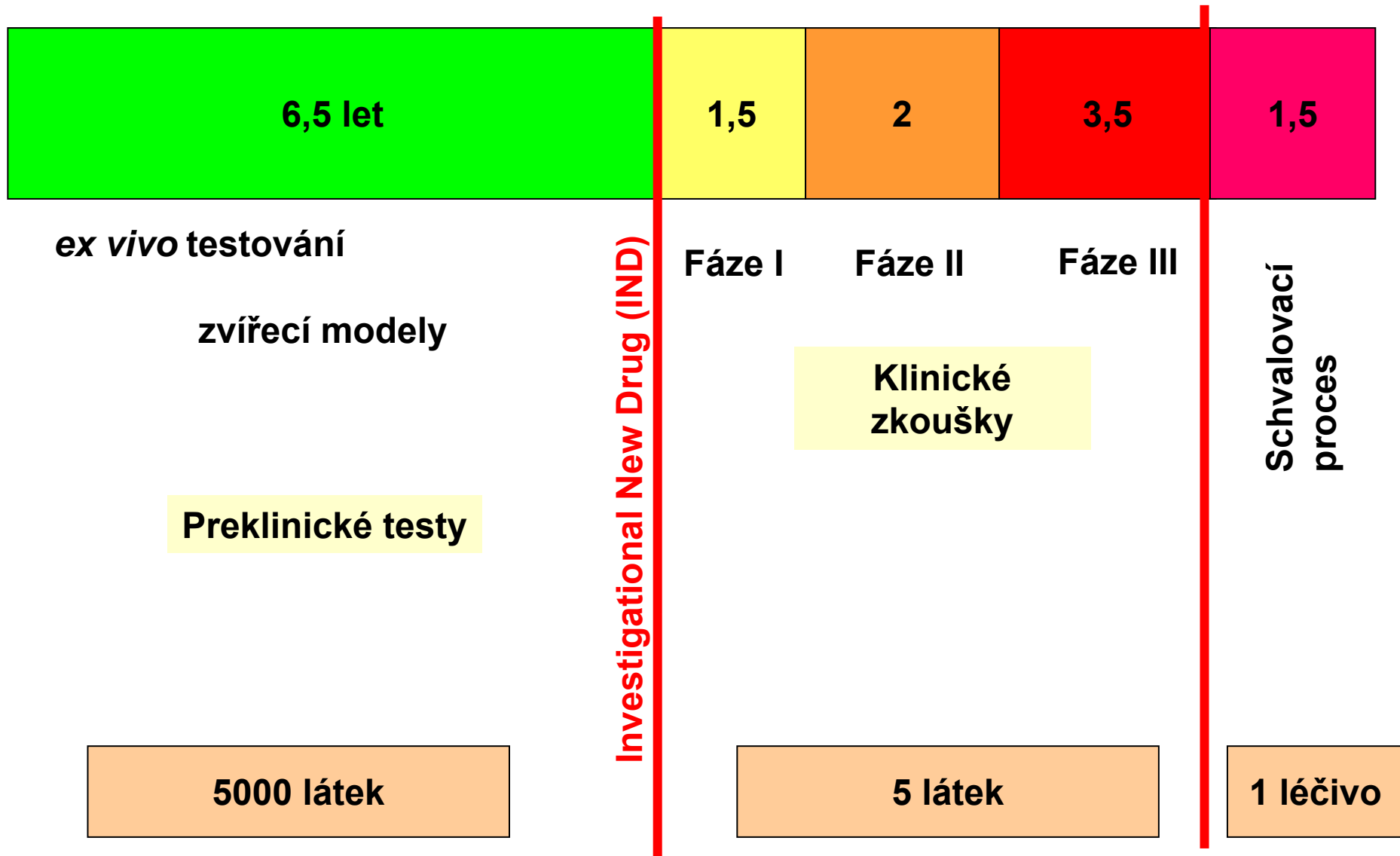
Roční náklady na léky v ČR

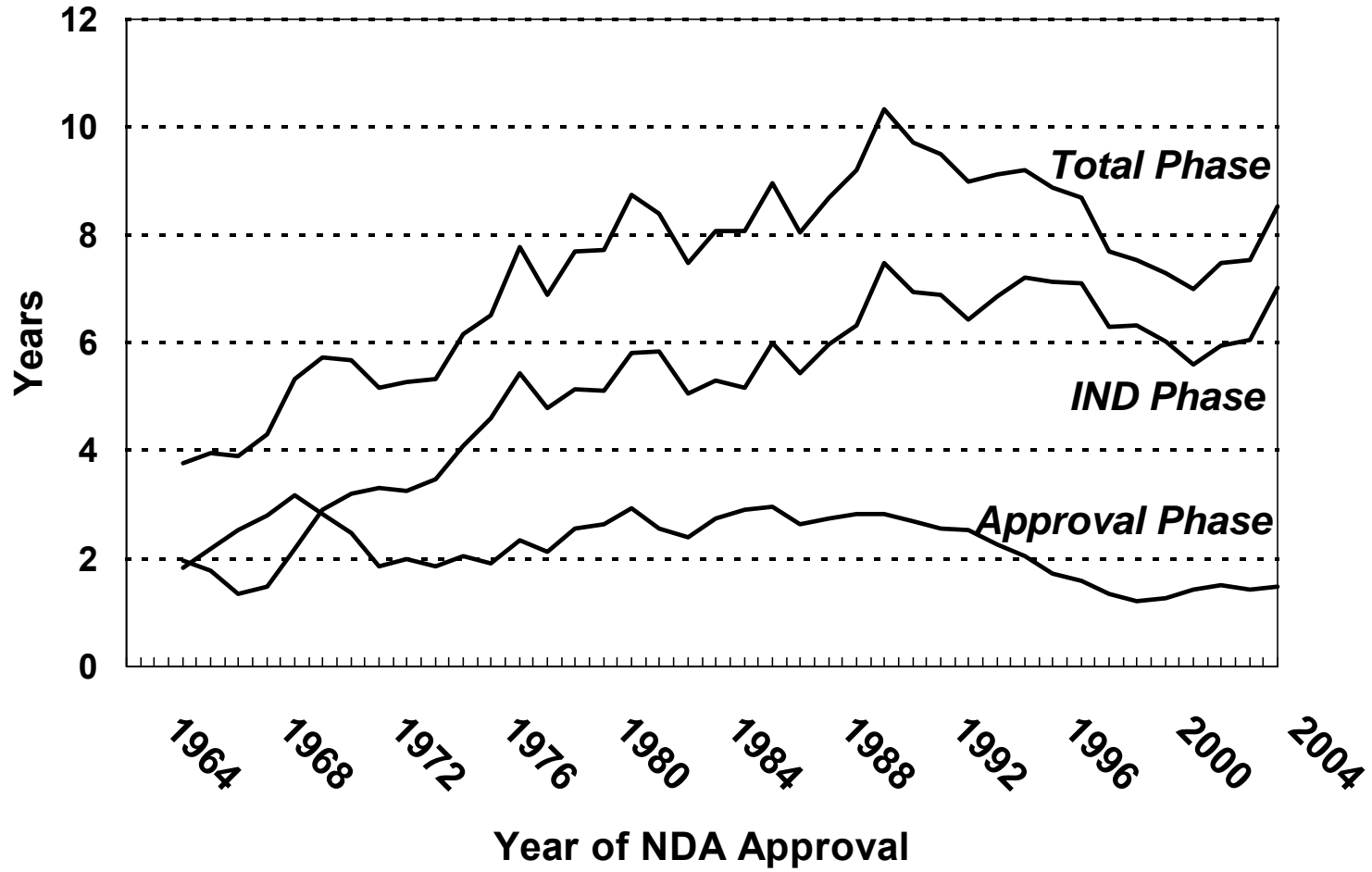


Tržby z prodeje léčiv: TOP10 farmaceutických firem

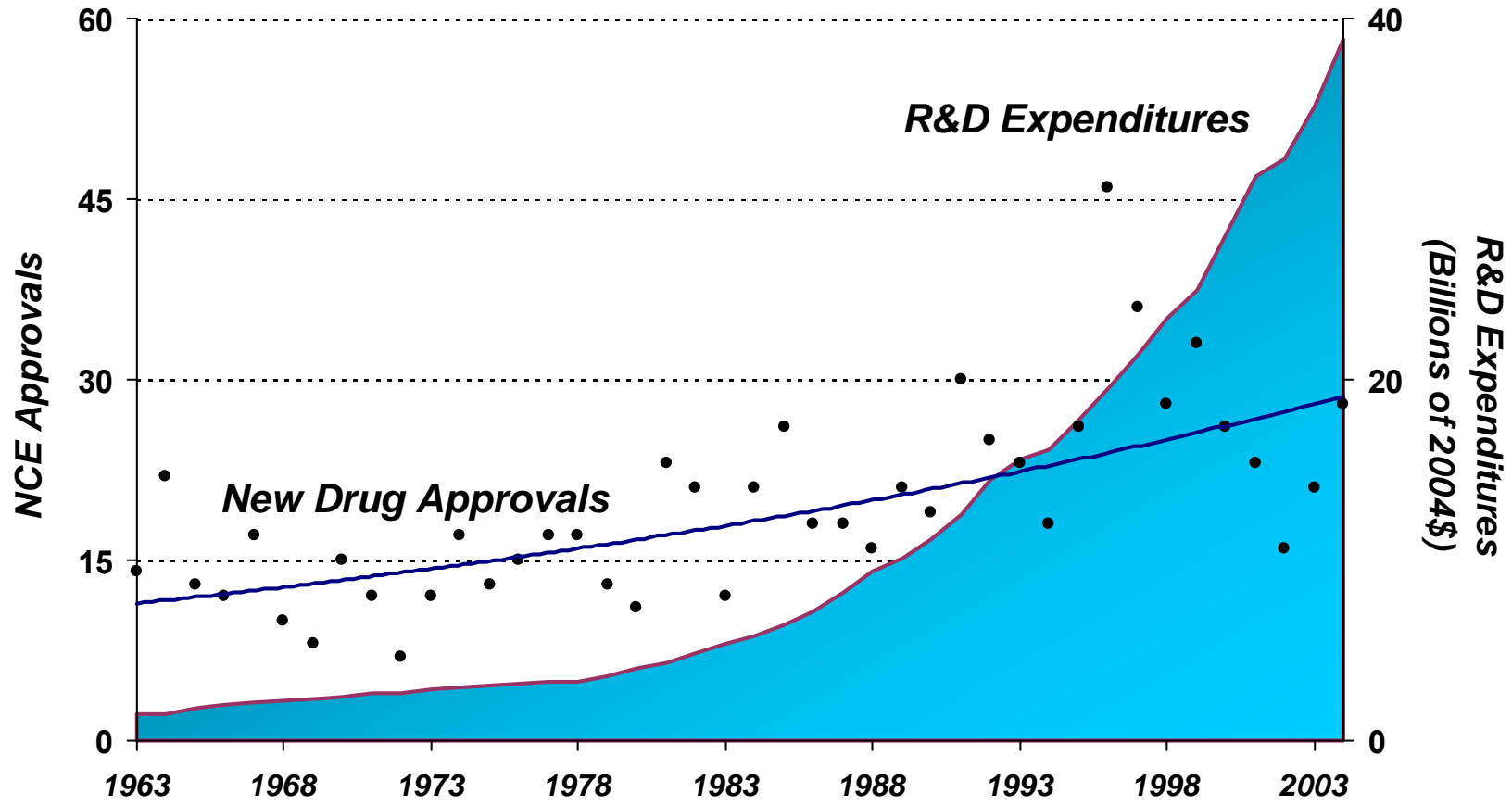
2004 (miliardy USD)		2005 (miliardy USD)		2006 (miliardy USD)	
Johnson & Johnson	47.4	Pfizer	44.2	Pfizer	45.1
Pfizer	45.2	GlaxoSmithKline	34.0	GlaxoSmithKline	37.0
GlaxoSmithKline	39.0	Aventis-Sanofi	34.0	Aventis-Sanofi	35.6
Novartis	28.2	AstraZeneca	24.0	AstraZeneca	25.7
Hoffman LaRoche	24.5	Johnson & Johnson	22.3	Johnson & Johnson	23.3
Merck	22.9	Merck	21.9	Merck	22.6
AstraZeneca	21.4	Novartis	20.3	Novartis	28.9
Aventis-Sanofi	20.4	Abbott Labs	19.7	Wyeth	15.7
Abbott Labs	19.7	Hoffman LaRoche	16.6	Hoffman LaRoche	26.6
Bristol-Myers Squibb	19.4	Bristol-Myers Squibb	15.3	Eli Lilly	14.8

Od objevu na trh





Investigational New Drug (IND)



Proč vyvíjet nová léčiva ?

Požadavky společnosti / návratnost nákladů

- Rozšířená diagnóza
- Pacient bude užívat lék dostatečně dlouho
- Schopnost hradit náklady

Orphan drug development- vývoj léků pro léčbu vzácných chorob

Farmakodynamika

studje co dělá léčivo s organismem
=mechanismus účinku

Farmakokinetika

studuje co dělá organismus s léčivem

L

Liberation.

A

Absorption

D

Distribution

M

Metabolism

E

Excretion

Výběr onemocnění a výběr cíle

Cílové chování organismu

Fyziologický proces
tkáň

Chování buňky

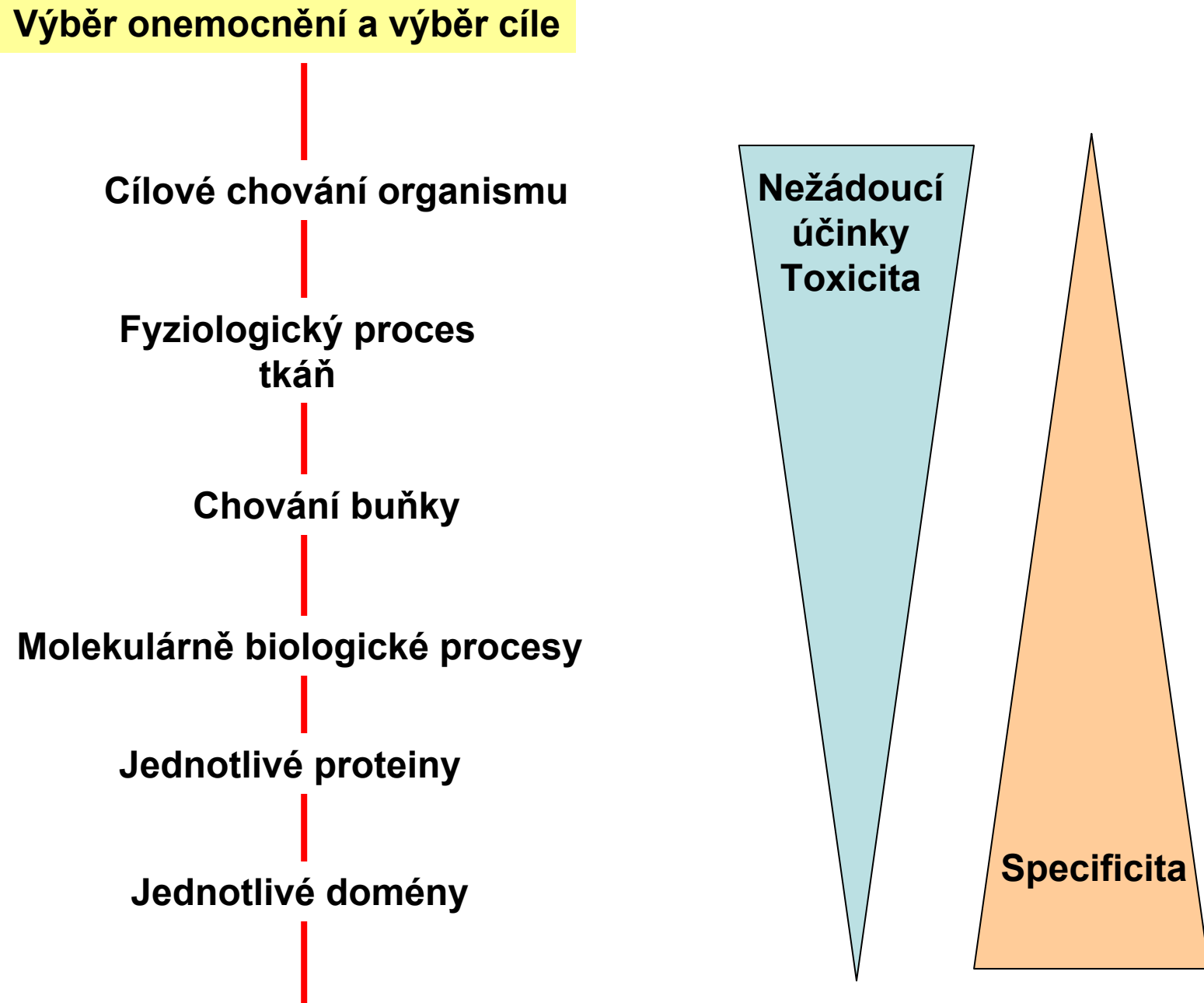
Molekulárně biologické procesy

Jednotlivé proteiny

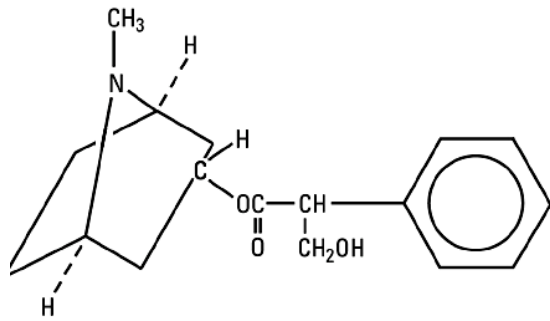
Jednotlivé domény

Nežádoucí
účinky
Toxicita

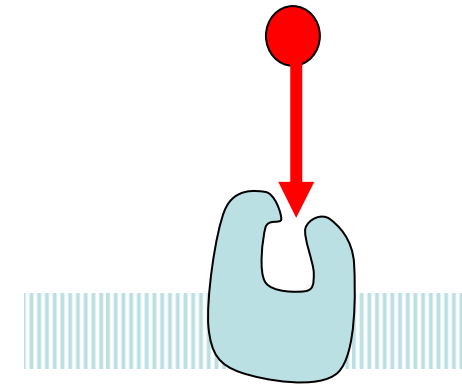
Specificita



Atropin



Atropa belladonna



Inhibice muskarinových
receptorů (parasympaticus)

- mydriatický efekt
- 1831 krystalická forma- Mein
- 1901 chemická syntéza Richard Willstätter

- v současnosti základní lék v léčbě srdečního selhání

Willow bark and salicylic acid

Doctrine of Signatures

The Rev Edward Stone (1760s) searched along a riverbank (i.e. a cold and wet place) for a plant-based cure for the fevers associated with influenza. Found that the bark of the willow was effective in reducing fever.



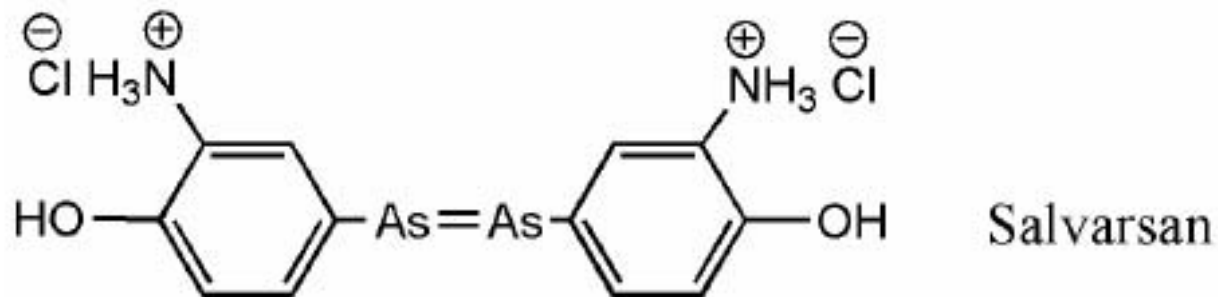
Native American Cherokees used willow bark for such purposes for centuries.

- * willow bark contains **salicin** →
- * metabolized *in vivo* to the **active agent salicylic acid** →
- * salicylic acid and more **tolerable** “prodrug” **aspirin** made in late 19th century →
- * **mechanism of action** not discovered until the 1970s.

Paul Ehrlich (1854-1915)

The so-called 'father of modern chemotherapy'.

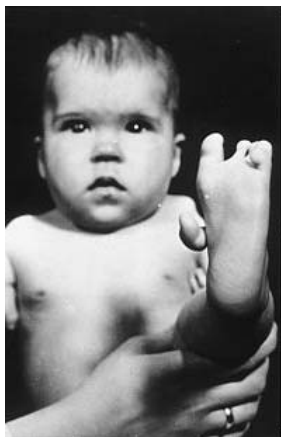
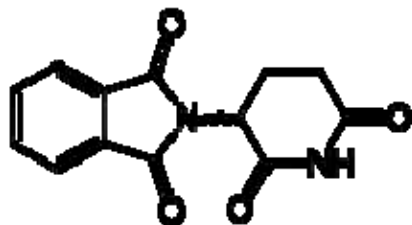
Original proponent of the "magic bullet" he aimed to use chemicals to treat disease. In 1910 the first fully synthetic drug was made: 'Salvarsan' which contained arsenic!



Used for treating **sleeping sickness** (trypanosomiasis) and **syphilis** (caused by *Treponema pallidum*).

The Nobel Prize for Medicine 1908

Thalidomid



- původně sedativum-hypnotikum (1957-1961)
- teratogenní účinky (10 000-20 000 obětí)

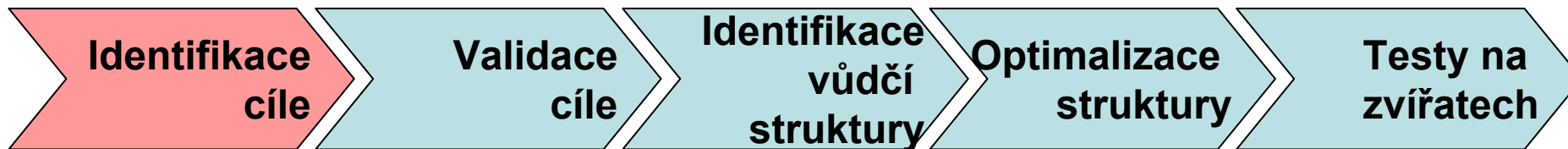
Onemocnění u nichž je Thalidomid testován v klinických zkouškách

Amyotrophic lateral sclerosis
Aphthous ulcer
Behcet's syndrome
Brain cancer
Breast cancer
Cachexia
Colorectal cancer
Congestive heart failure
Crohn's disease
Diarrhoea
Fibrodysplasia ossificans progressiva
Graft-versus-host disease
Haematological malignancies
HIV infections
Hodgkin's disease
Kaposi's sarcoma
Leukaemia
Macular degeneration
Malignant melanoma
Mycobacterium avium complex infections
Myelodysplastic syndromes
Myelofibrosis
Myeloid leukaemia
Non-Hodgkin's lymphoma
Non-small cell lung cancer
Ovarian cancer
Pain
Prostate cancer
Prurigo nodularis
Renal cancer
Rheumatoid arthritis
Small cell lung cancer
Systemic lupus erythematosus
Thyroid cancer
Tuberculosis

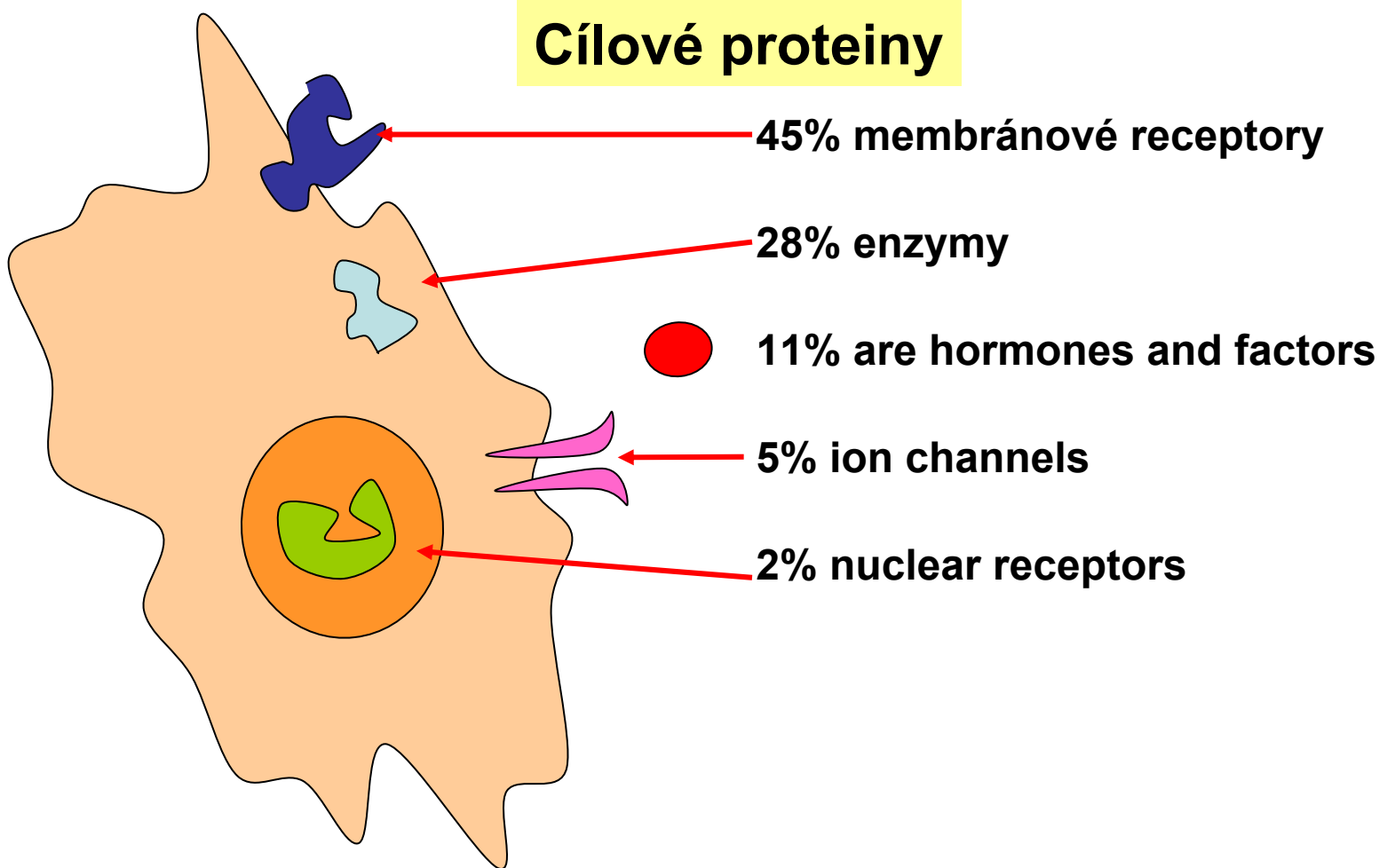


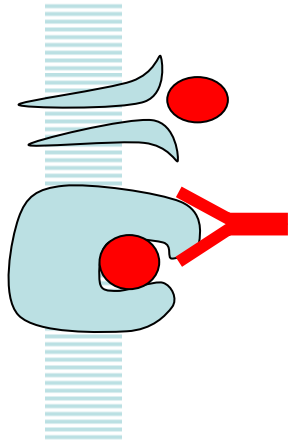
**Jak identifikovat cíl terapie
(nejčastěji konkrétní protein)**

- analýza procesu / nemoci na molekulární úrovni
- genomické přístupy
- proteomické přístupy



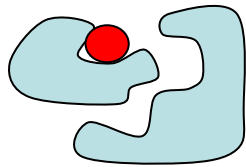
Cílové proteiny





Vazba na receptor, iontový kanál (na membráně)

- přirozený ligand
- kompetitivní inhibitor
- agonista
- protilátka

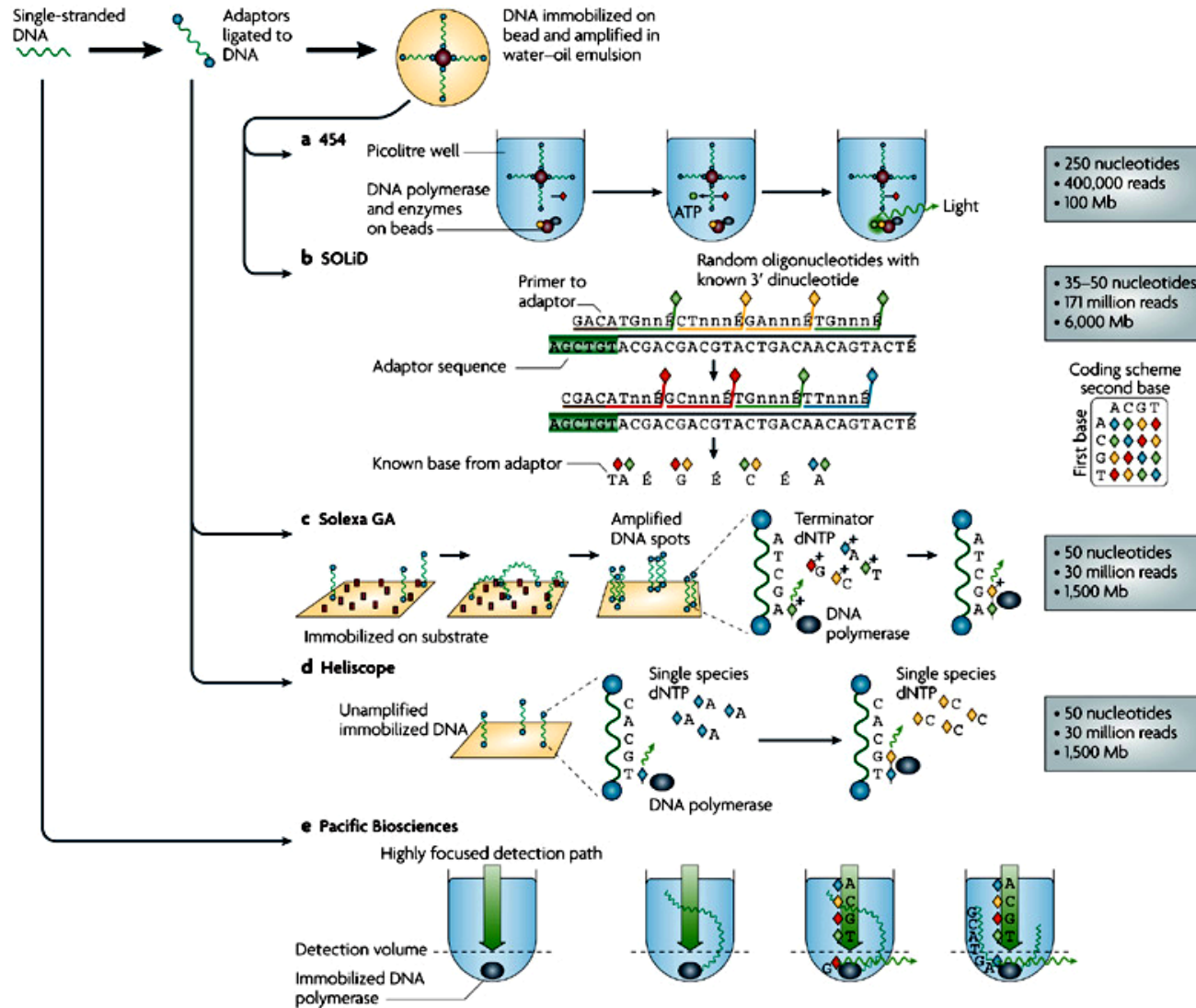


Enzymy, intracelulární proteiny

- přirozený substrát
- blokátor aktivního místa
- inhibice protein-proteinových interakcí
- inhibice ATP- GTP- ázové aktivity

High throughput sekvenování

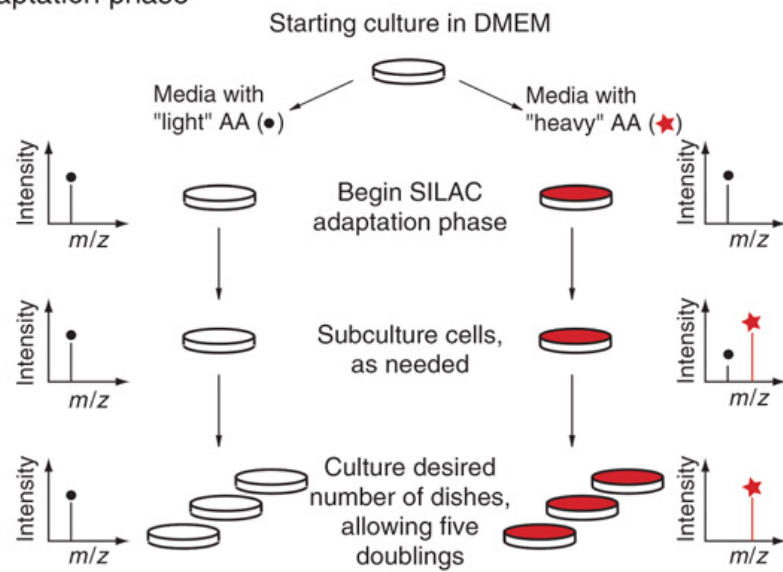
- nádorová onemocnění
- infekční nemoci



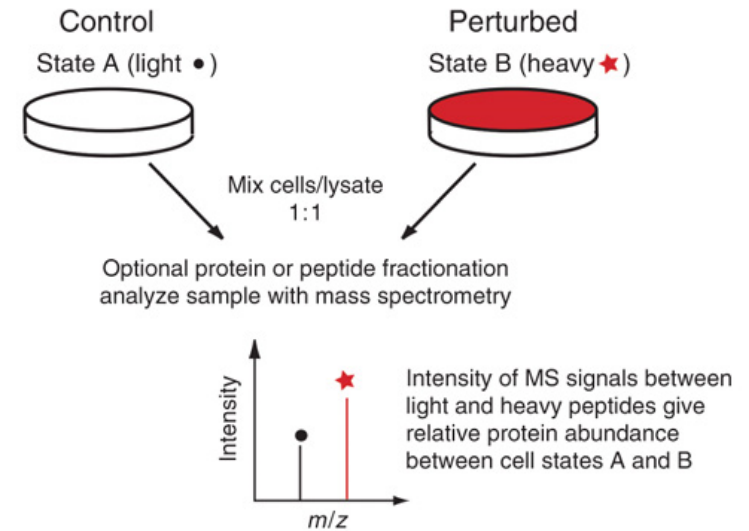
Komparativní proteomika

SILAC

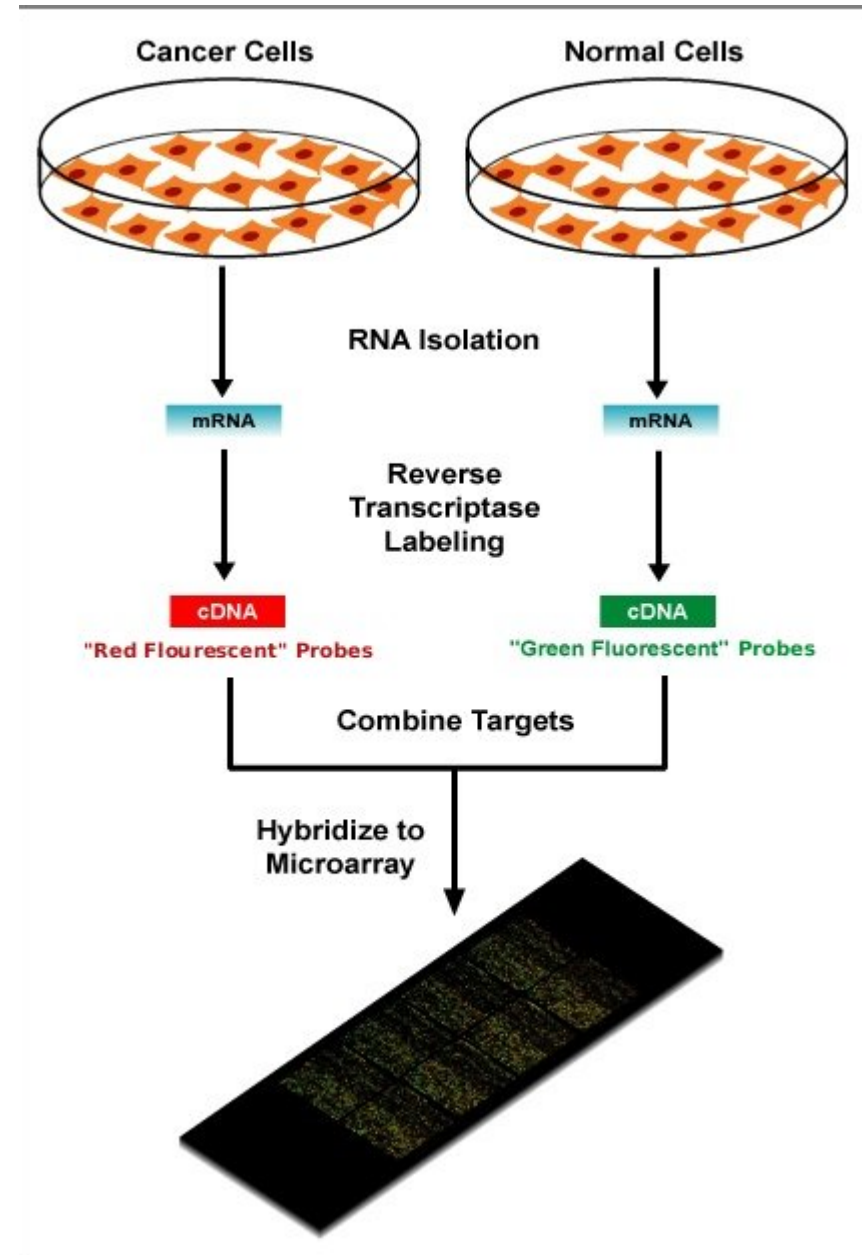
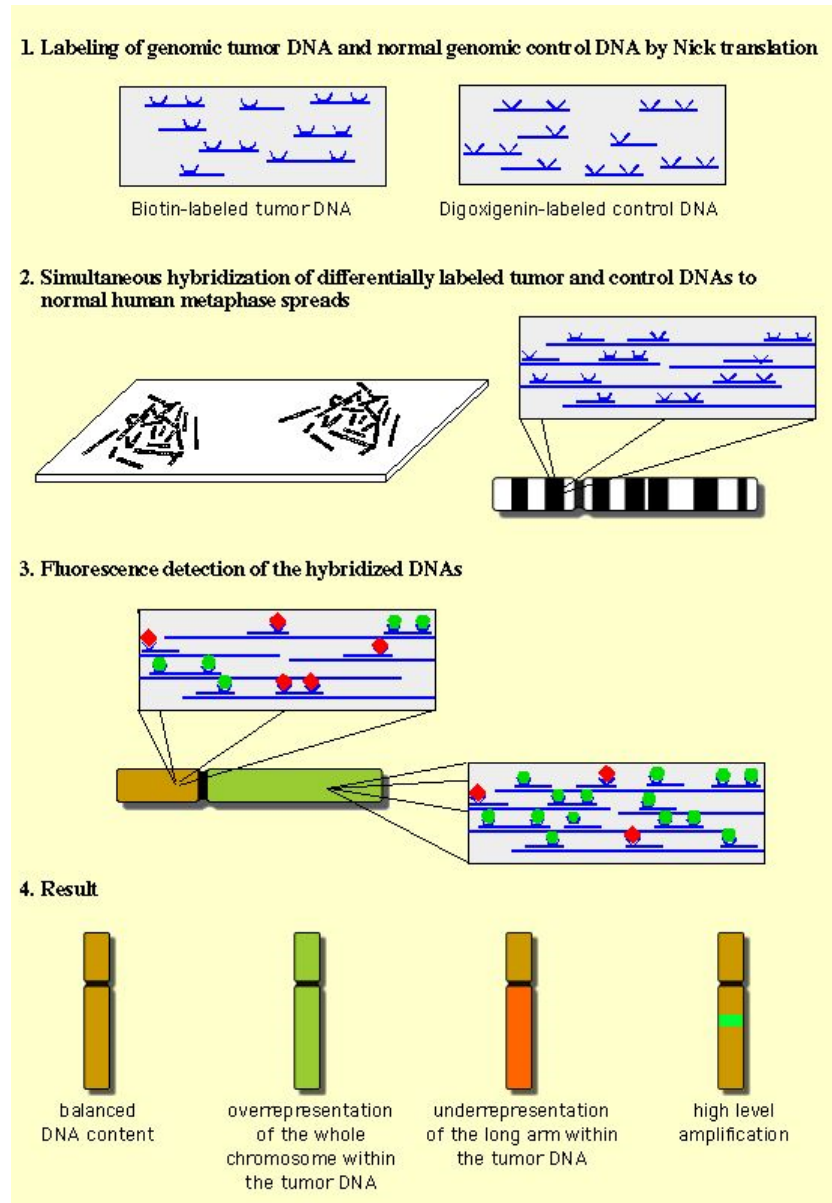
a Adaptation phase



b Experiment phase



Komparativní genomová hybridizace a čipové analýzy genové exprese



Protinádorová léčba:

to co je amplifikované, je pro nádorovou buňku důležité a proto stojí za to, to inhibovat



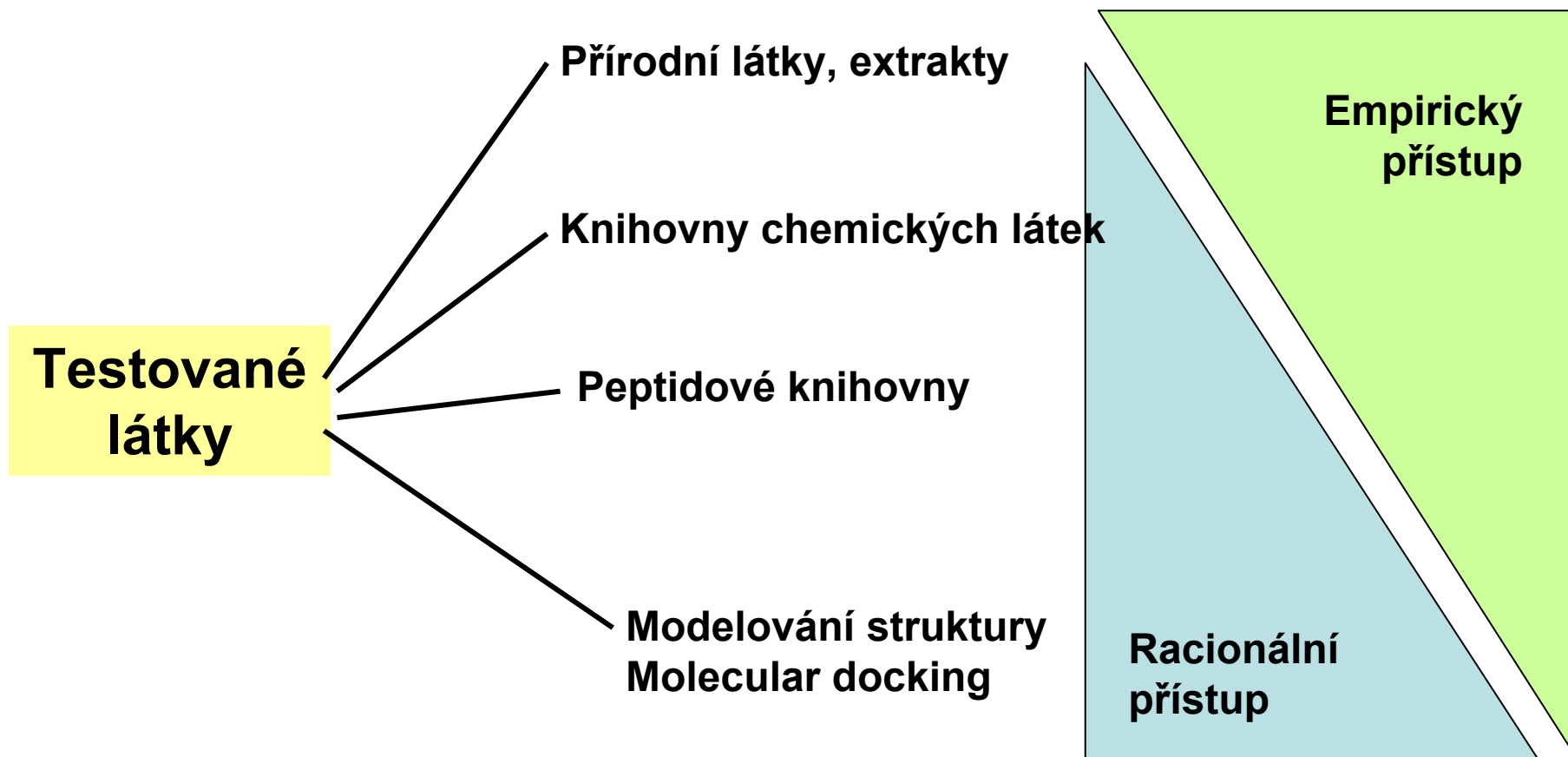
Validace cíle

inhibice funkce proteinu

- siRNA, microRNA, antisense RNA
- dominantně negativní mutanty
- inhibiční protilátky, single chain
- peptidy**

aktivace funkce proteinu

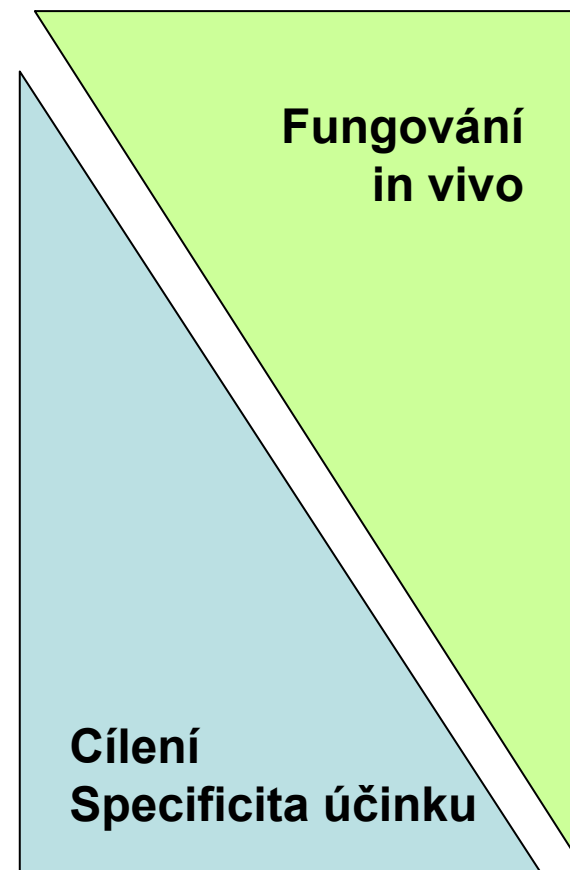
- tranfekce, over-exprese
- bodové mutanty
- aktivační protilátky
- peptidy**



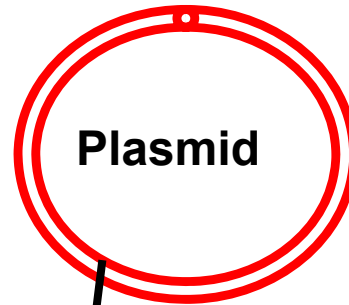


Výběr modelu Assay development

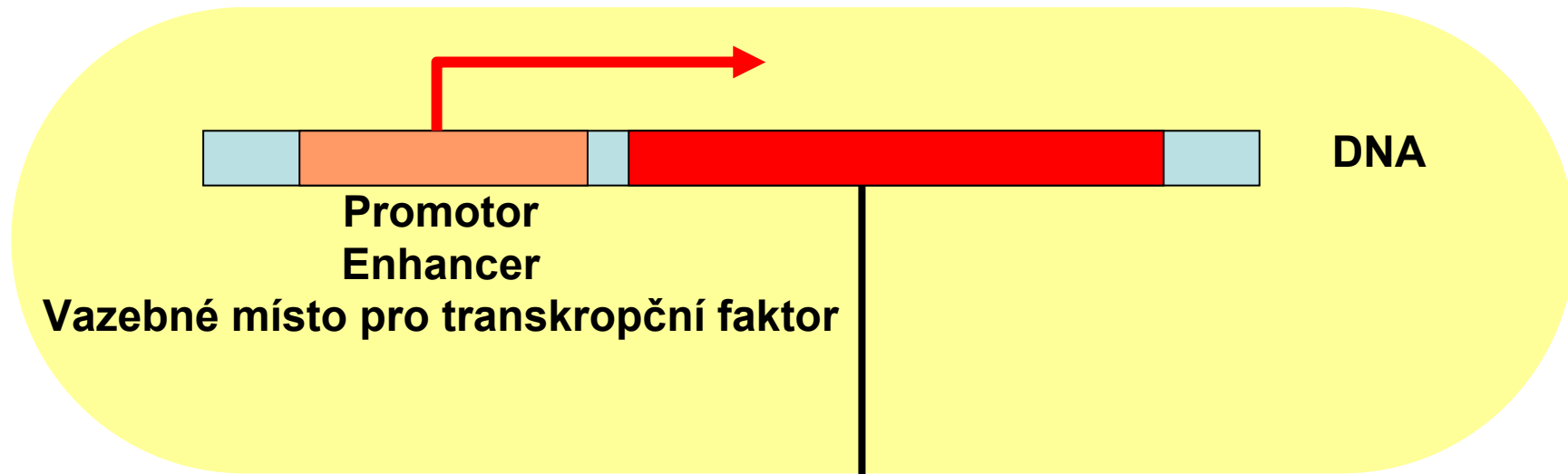
- Zvířecí modely
- Tkáňové kultury
- Modelové organismy (bakterie, kvasinky)
- Biochemické testování



Reportérový gen



Stabilní transfekce

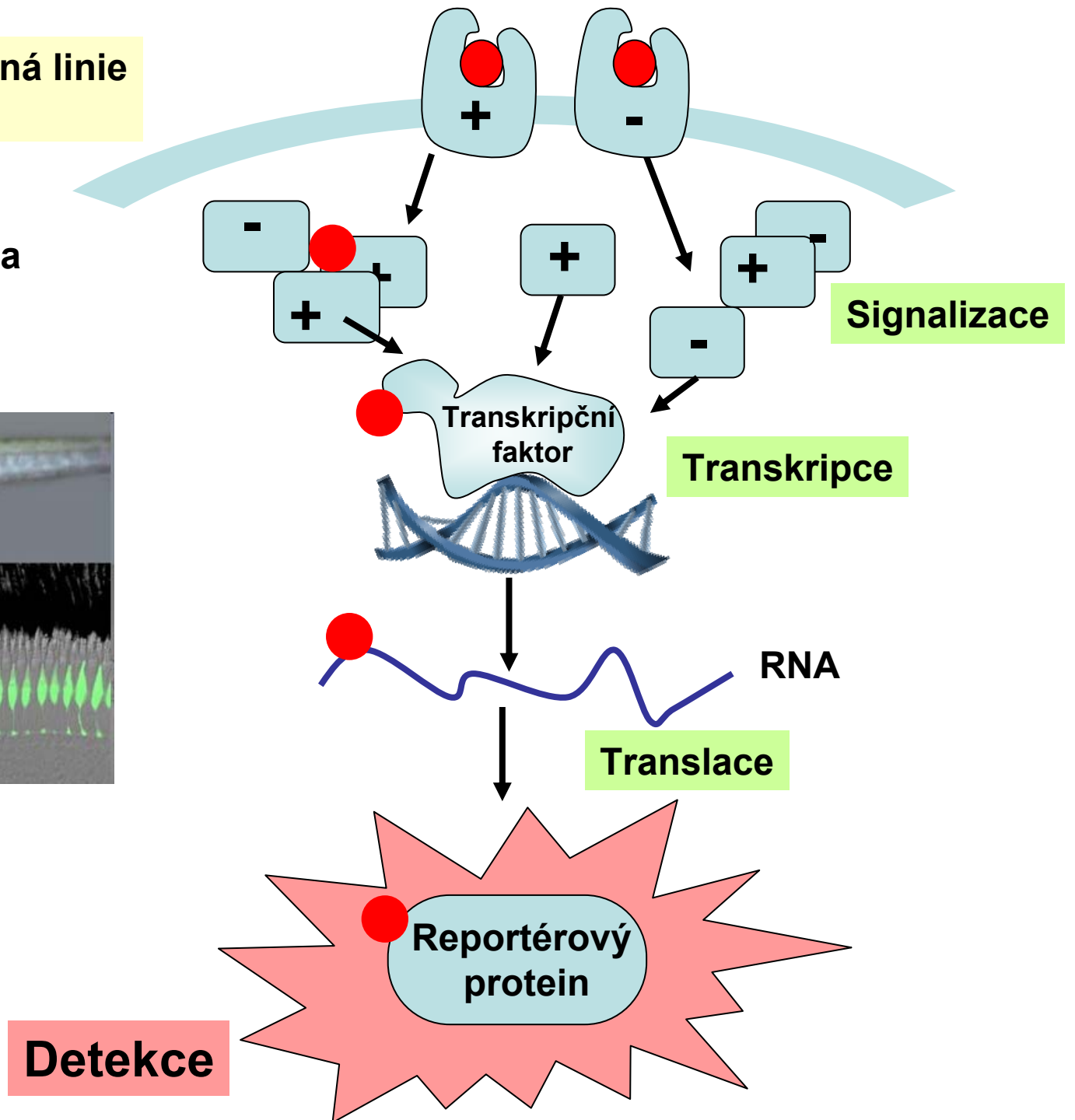
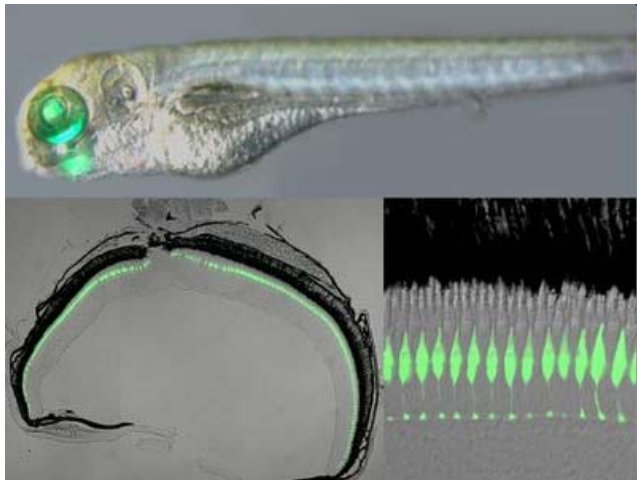


**Snadná
Detekce**

GFP
Luciferáza
beta-galaktosidáza

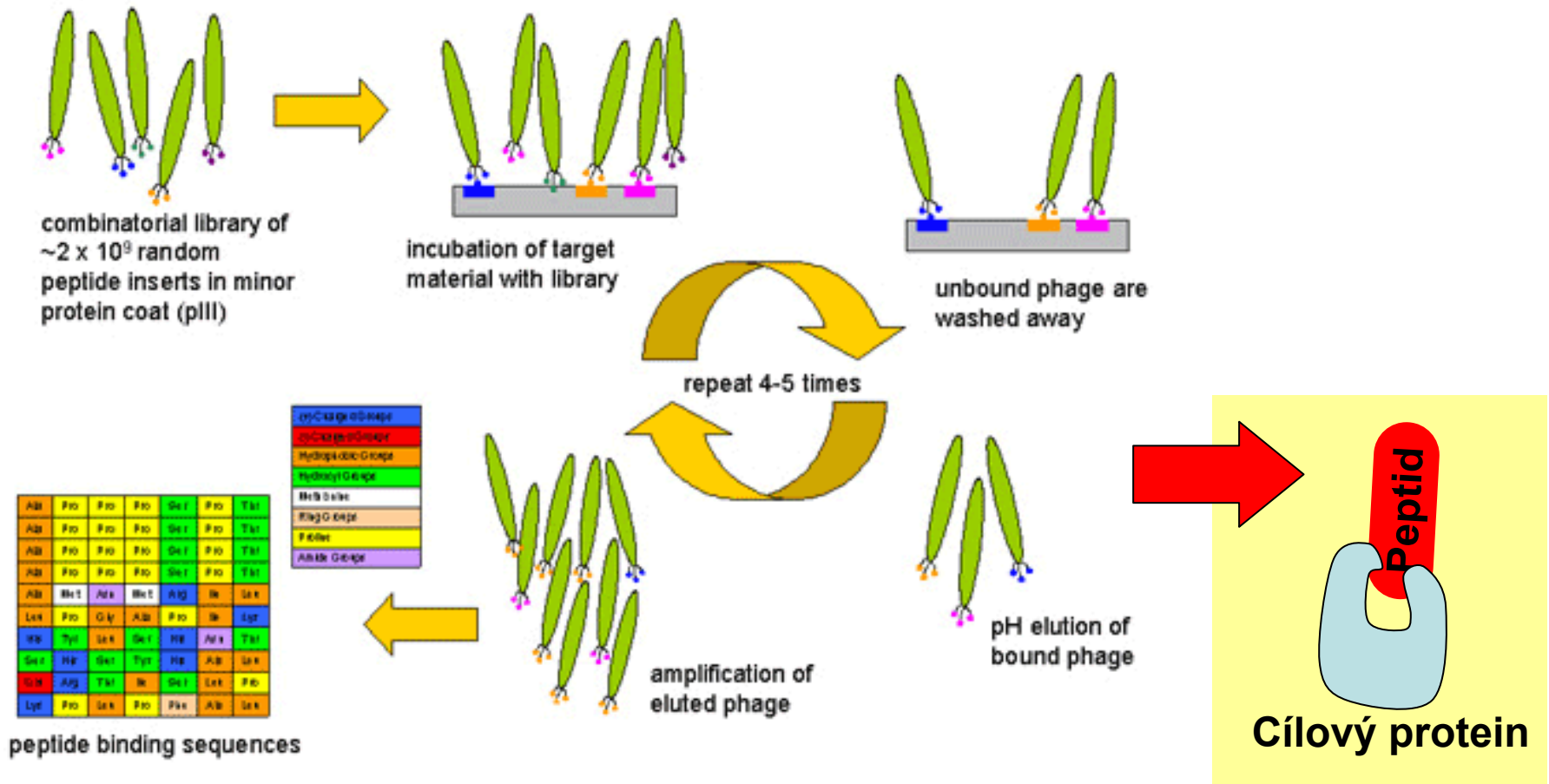
Reportérová buněčná linie /organismus

● Testovaná látka

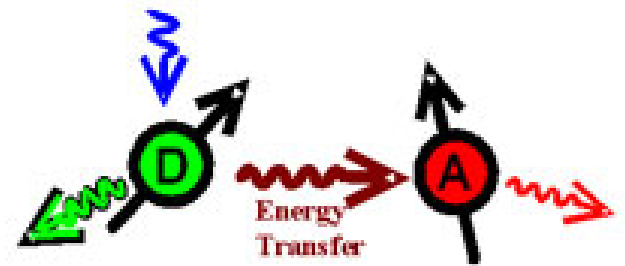


Identifikace biologicky aktivního peptidu

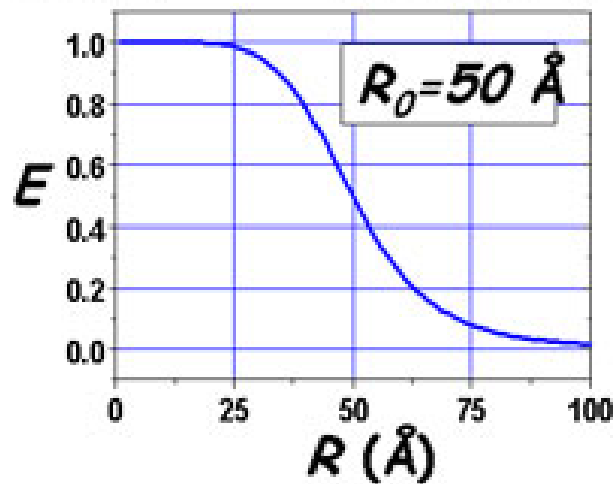
součást přirozeného proteinu (vazebného partnera)
 náhodný výběr- Phage display, peptidové knihovny



FRET- Förster (fluorescence) resonance energy transfer



DONOR ACCEPTOR

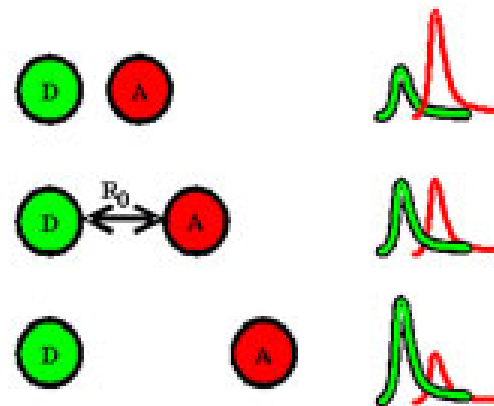


Energy Transfer Efficiency

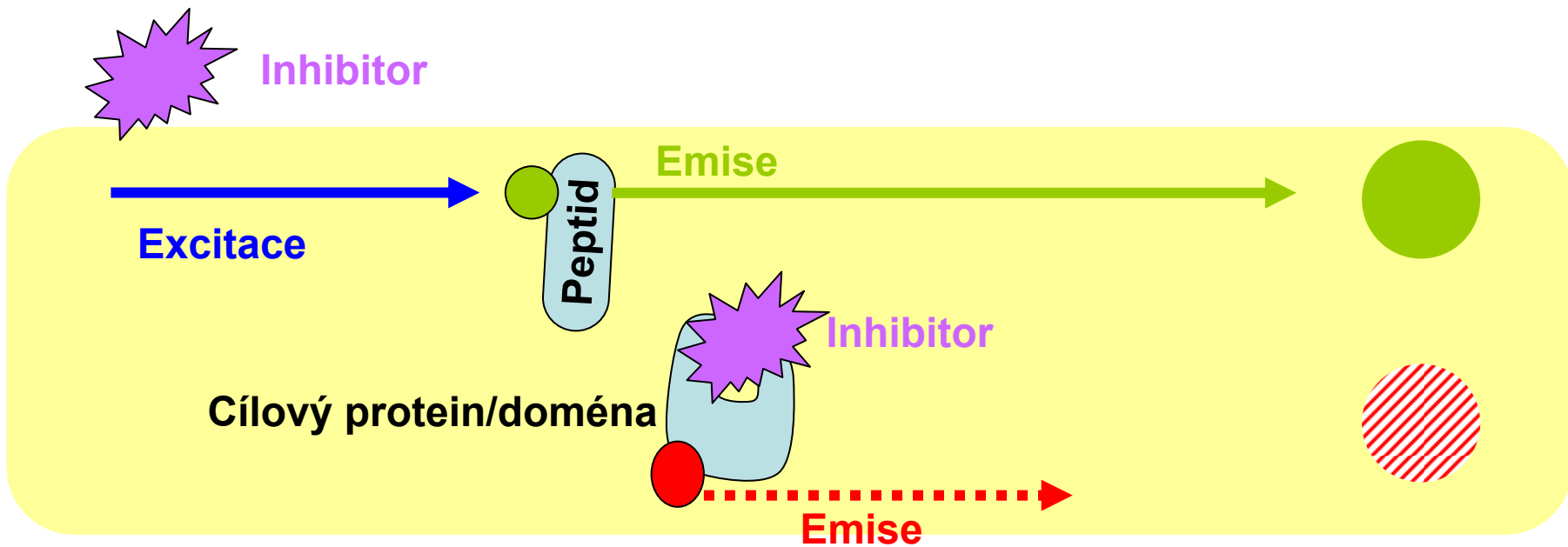
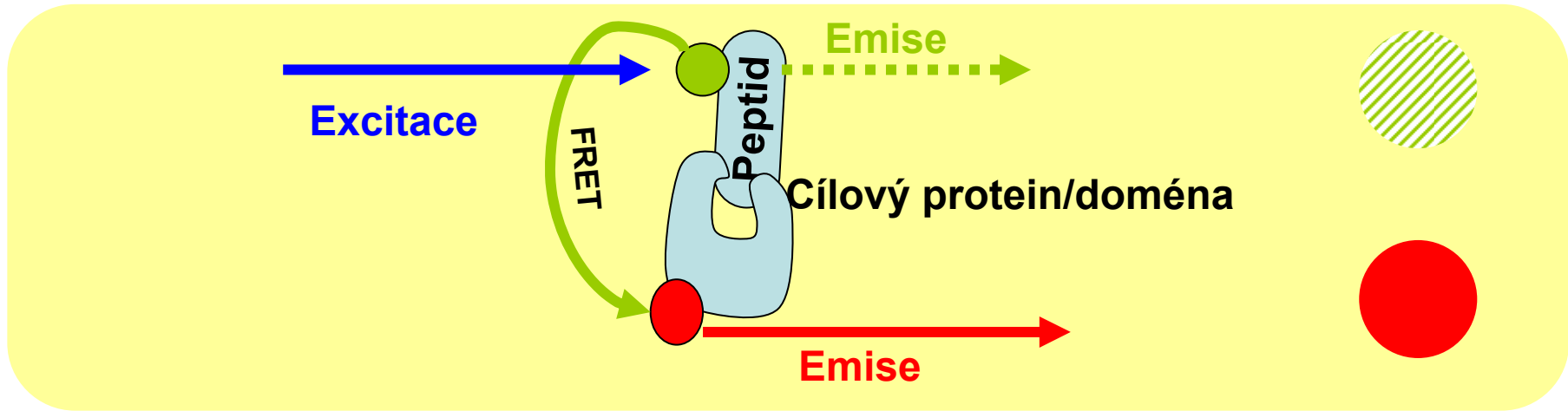
$$E = \frac{1}{1 + (R/R_0)^6}$$

$R_0=50\%$ transfer efficiency distance
3nm~7nm

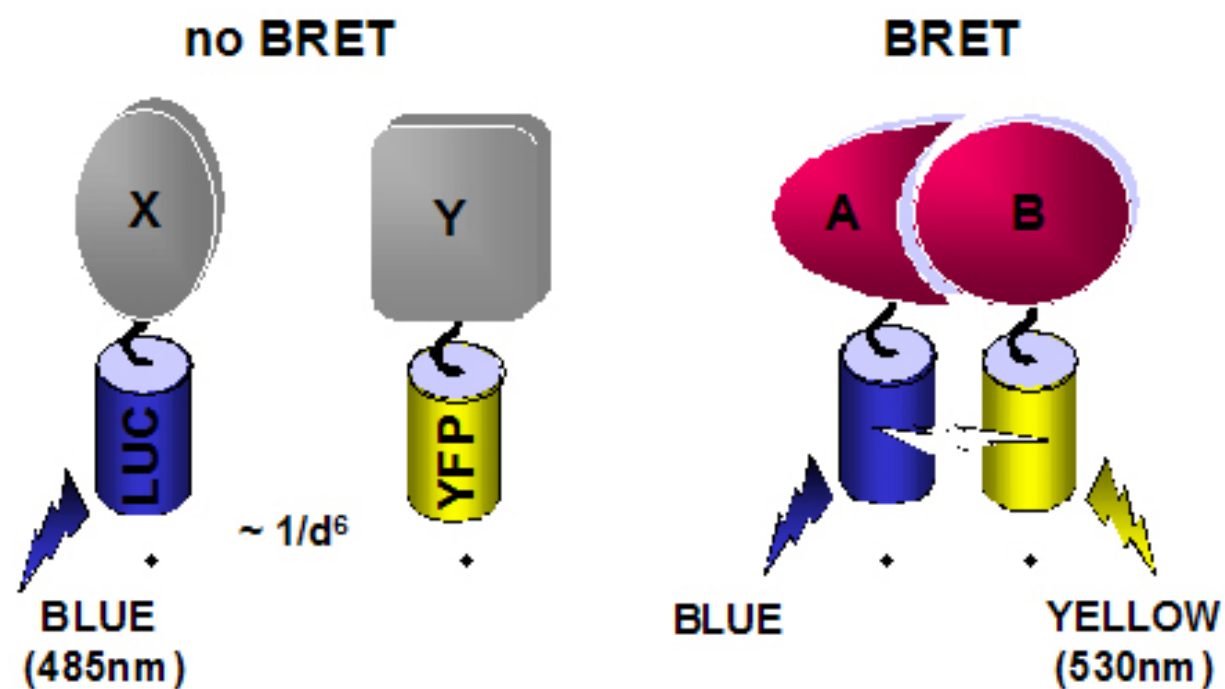
“Spectroscopic Ruler”



FRET- Förster (fluorescence) resonance energy transfer



Bioluminescence Resonance Energy Transfer



Coelenterazine
+ O₂

→
Renilla
luciferase

Coelenteramide
+ CO₂ + hν

485 nm
→

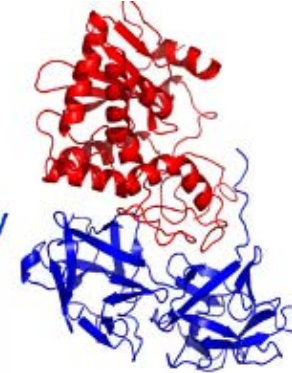
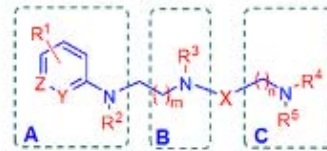
Identifikace cíle

Validace cíle

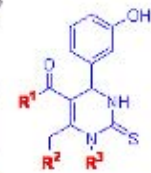
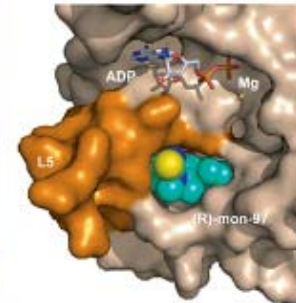
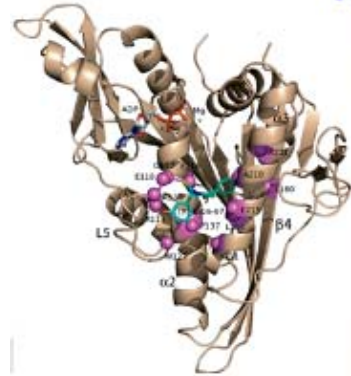
Identifikace vůdčí struktury

Optimalizace struktury

Testy na zvířatech



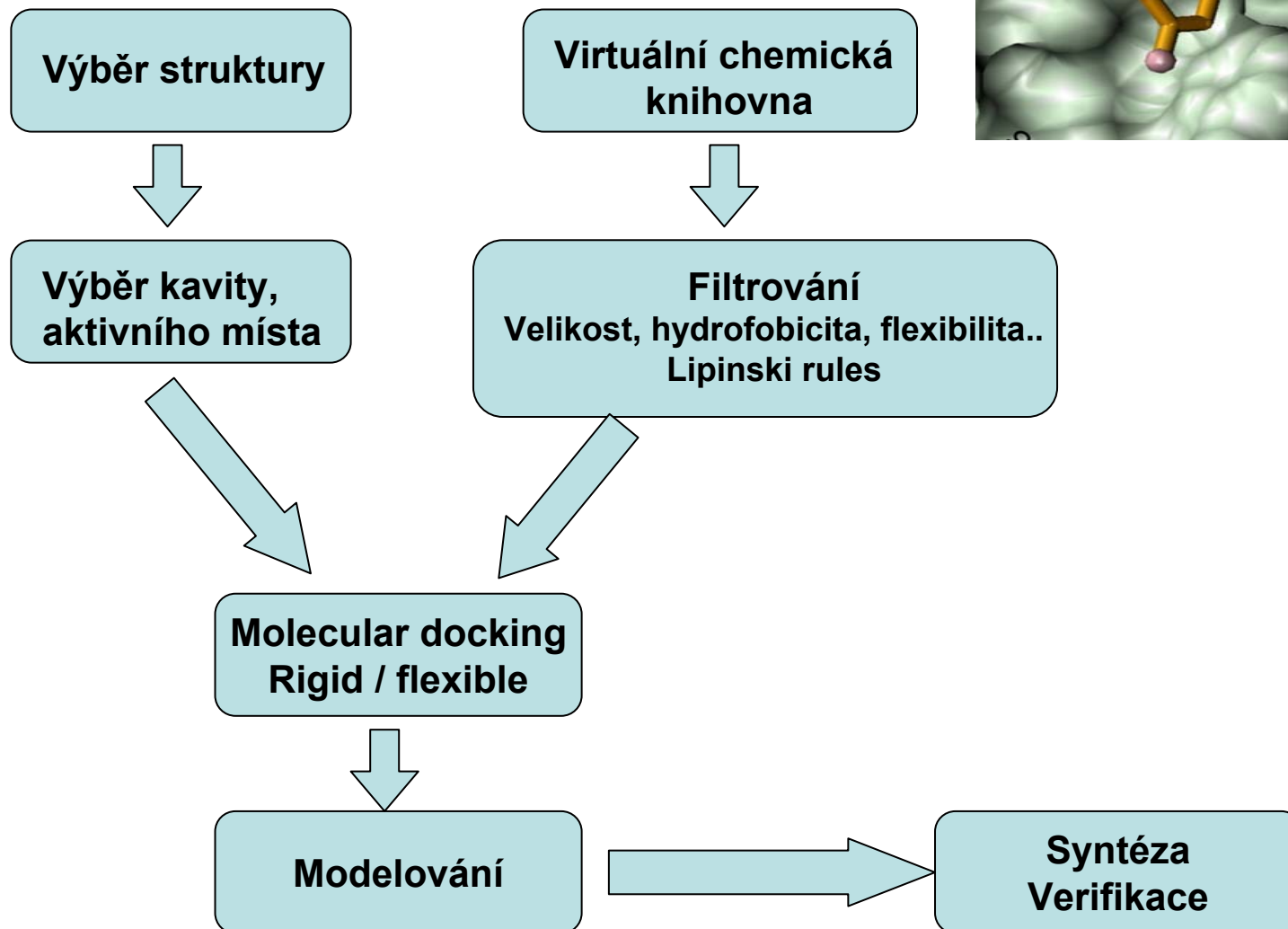
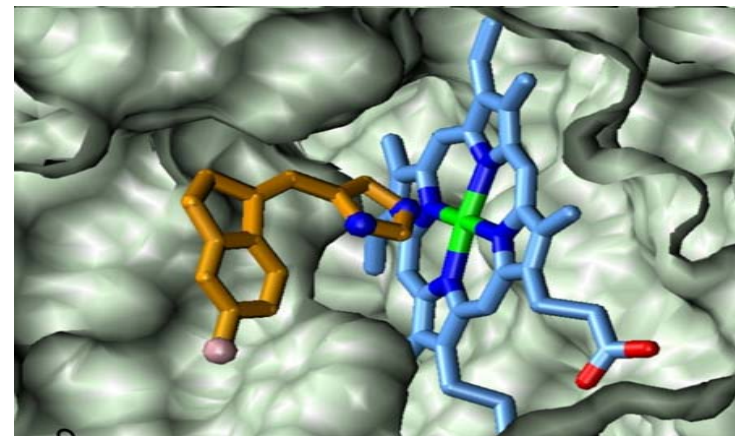
High Throughput Screening & Combinatorial Chemistry



© Roman LOPEZ 2007



CADD-computer aided drug design
Modelování struktury
Molecular docking

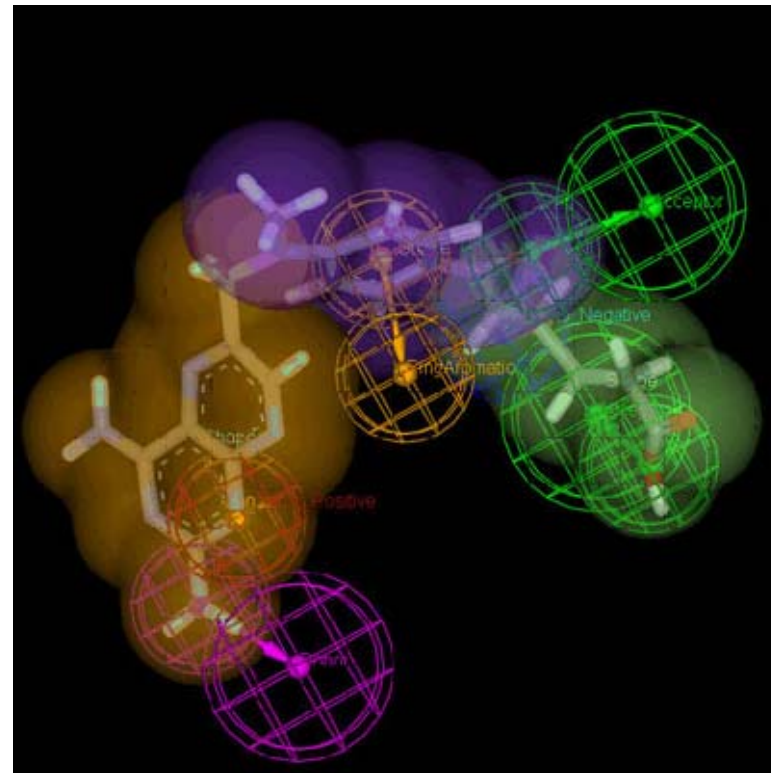


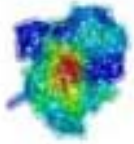
Pharmacophore

Molekulární rámec (vzore, kostra), který nese prostorový popis vlastností chemické látky, která se váže do specifického místa molekuly

Informace o :

- Hydrofobicitě
- Velikosti
- Prostorovém uspořádání
- Vodíkových můstcích
- Iontových interakcích





STP: PREDICTING PROTEIN BINDING SITES



HOME

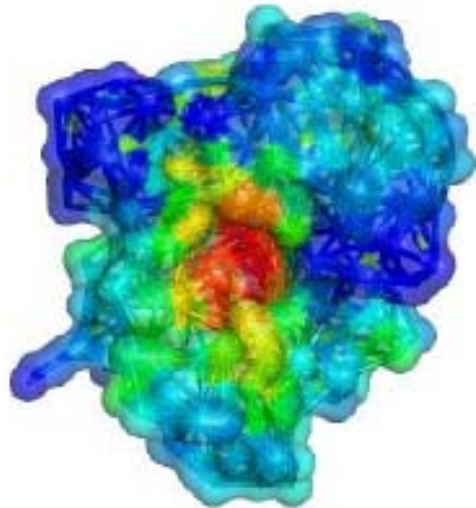
RUN STP

RUN MULTIPLE STP

CONTACT US

TUTORIAL

LINKS



Welcome to the STP website!

STP is a handy tool for predicting the location of binding sites.

STP relies on the propensities of triplet patterns to indicate whether a patch is likely to be a binding site or not.

All you need is your PDB file and STP will color it for you

For any questions, click [here](#)

Software pro predikci vazebnych oblasti na molekule proteinu

- Vstup: PDB struktura
- Vystup: pravdepodobnost vazby nizkomolekularnich latek do kavit



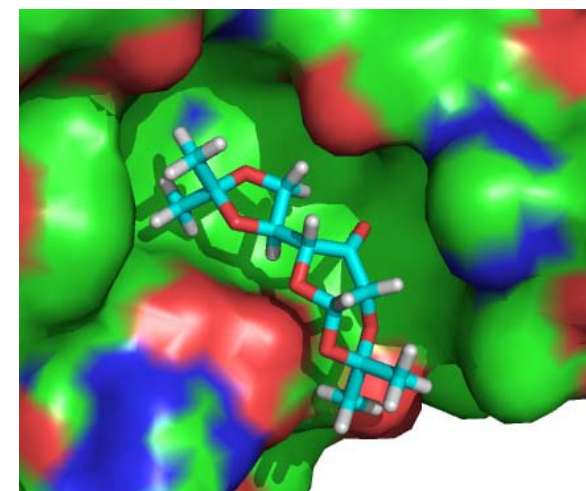
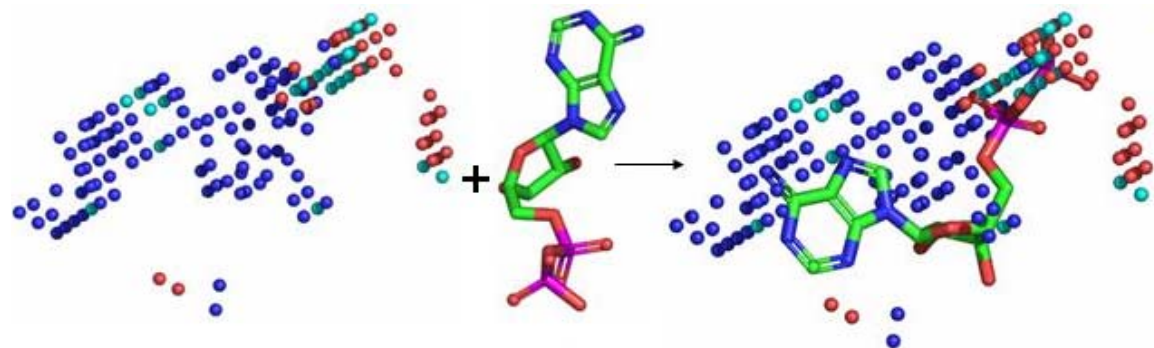
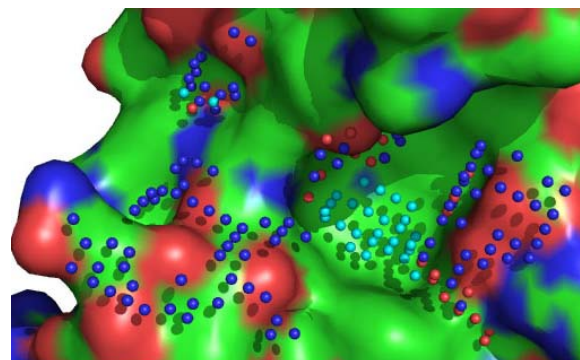
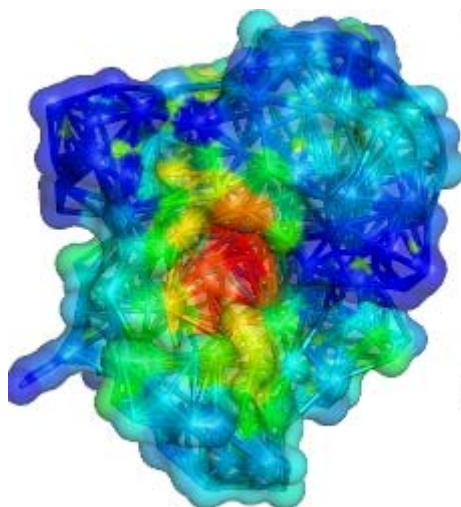
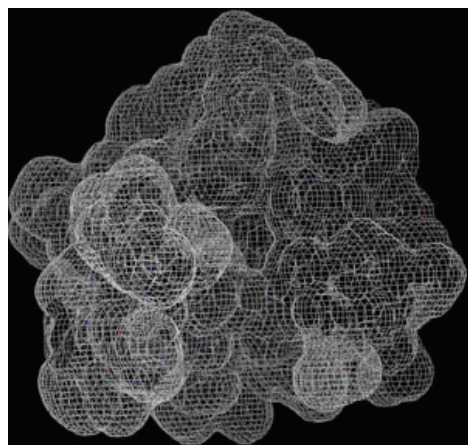
Filtrování virtuální knihovny nízkomolekulárních látek

Lipinski's Rule of Five

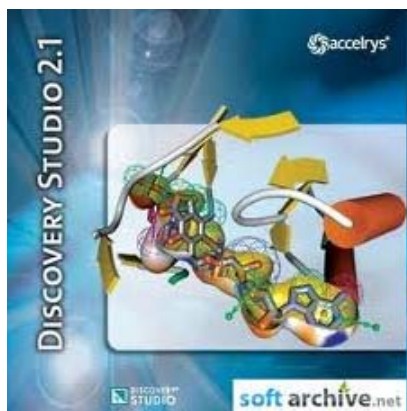
4 pravidla která by měly nízkomolekulární látky splňovat aby se mohly stát léčivy

- Maximálně 5 donorů vodíkových vazeb (OH, NH₂)
- Maximálně 10 akceptorů vodíkových vazeb (O, N)
- Molekulová hmotnost pod 500 Da
- Rozdělovací koeficient (Partition coefficient) Oktanol:Voda logP nižší než 5

Lidaeus: Ligand Discovery At Edinburgh UniverSity



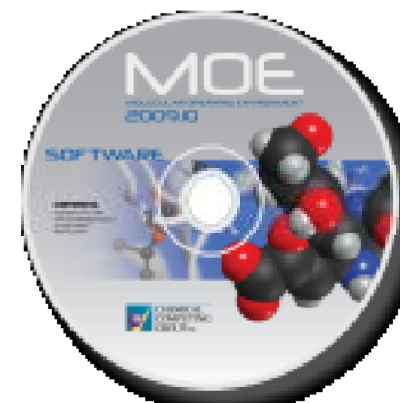
Komplexní softwarové řešení pro drug design



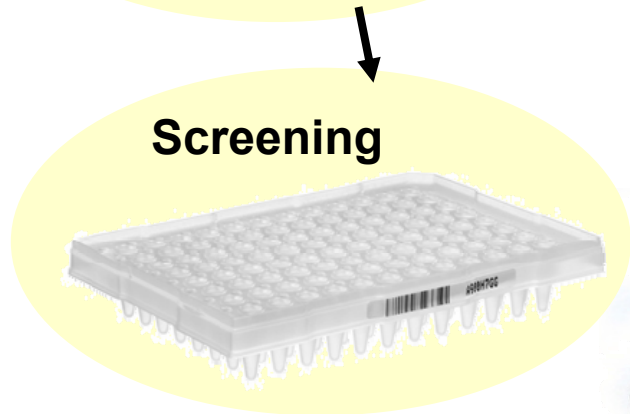
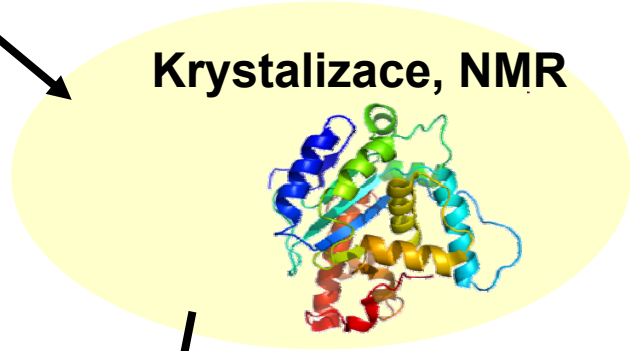
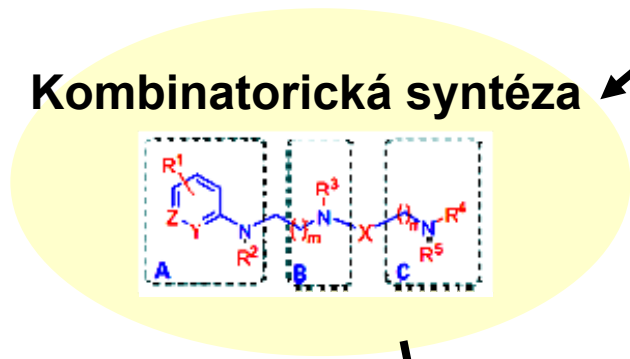
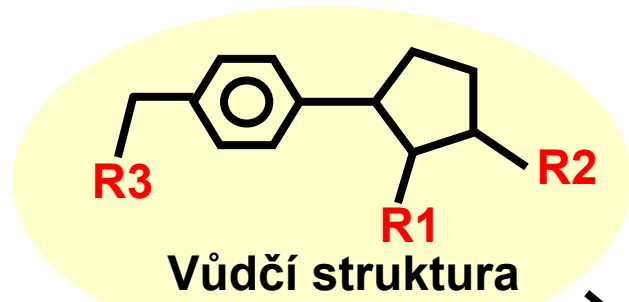
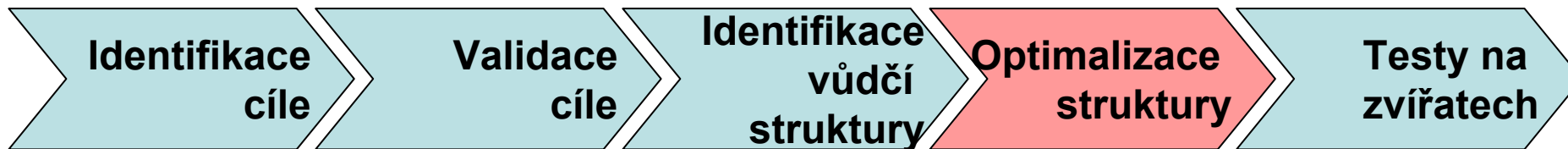
Discovery studio-Accelrys



Schrodinger



MOE





Farmakokinetika

studuje co dělá organismus s léčivem

- L** Liberation.
- A** Absorption
- D** Distribution
- M** Metabolism
- E** Excretion

Clinical testing

- **{Phase 0 (non-clinical)}**
- **Phase 1 (volunteers)**
- **Phase 2 (patients)**
- **Phase 3 (large scale multi-centre)**
- **Phase 4 (post registration monitoring)**

phases can also be defined by the information you are trying to get out of the testing

Volunteer studies (phase I trials)

- pharmacologists & employees (15-30 in number)
- ethical approval
- healthy
- informed consent
- full resuscitation + medical backup
- monitor
- single and repeat doses
- increase dose levels



Volunteer studies (phase I trials)

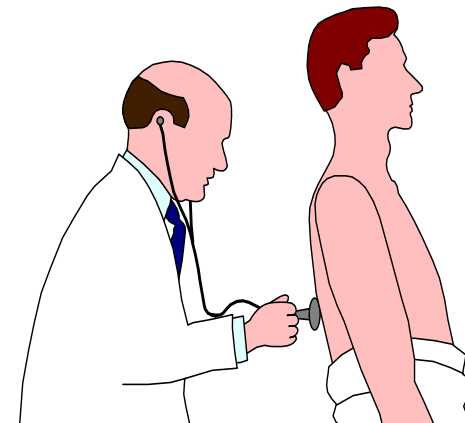
OBJECTIVES

- metabolic and excretory pathways (impinges on toxicity testing in animals)
- variability between individuals; effect of route; bioavailability
- tolerated dose range
- indication of therapeutic effects
- indication of side effects

Patient studies (phase 2 trials)

- 150-350 ill people; informed consent
- needs licence
- maximum monitoring; full resuscitation
- often patients where other treatment failed
- OBJECTIVES:

indication for use; type of patient; severity of disease;
dose range, schedule and increment;
pharmacokinetic studies in ill people;
nature of side effects and severity;
effects in special groups.



Patient studies (phase 3 trials)

- **1500-3500 ill patients**
- **multicentre?**
- **more certain data for the objectives of phase 2 studies**
- **interactions between drugs start to become measurable in the larger population**
- **sub-groups start to be established**
- **special features and problems show up**