

**Lek od pomysłu do  
wdrożenia**

# Lek od pomysłu do wdrożenia





# **PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I**

**Faza II**

**Faza III**

**Faza IV**



# **PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Etap badań podstawowych:**

**-wybór celu terapeutycznego**

**-poszukiwanie substancji będącej**

**podstawą przyszłego leku**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie**

**na cztery fazy:**

**Faza I**

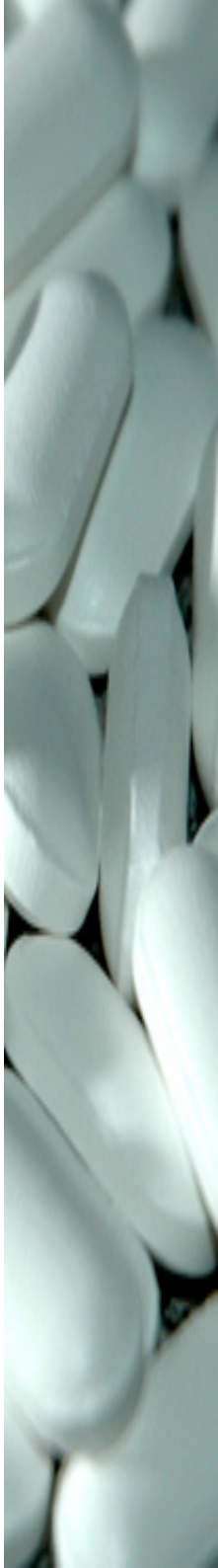
**Faza II**

**Faza III**

**Faza IV**

# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

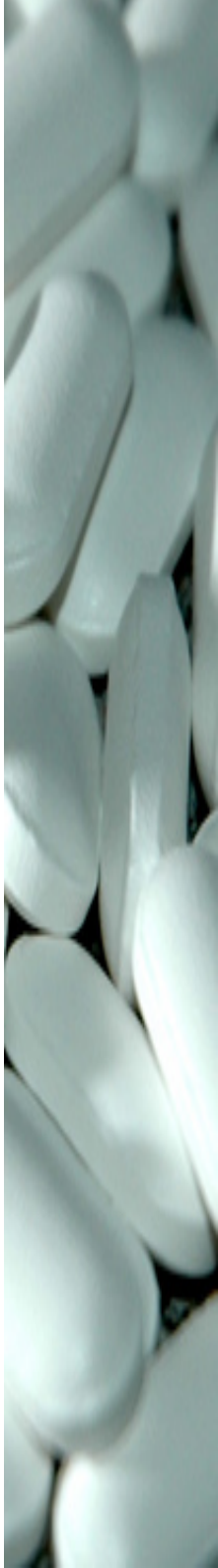
**Wybór jednostki chorobowej**



# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**



# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

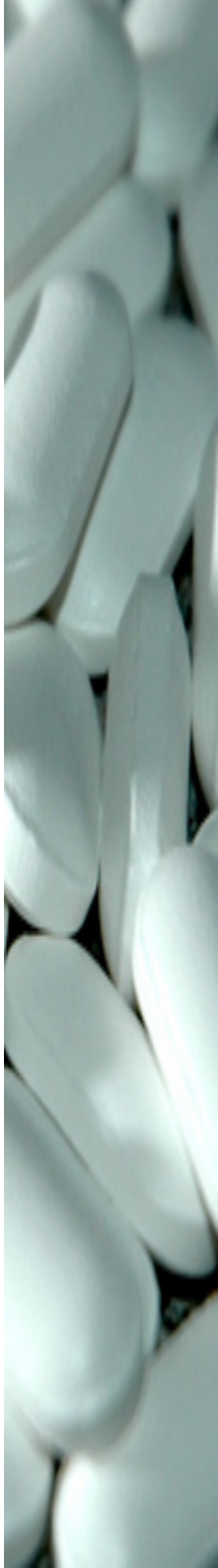
Wybór jednostki chorobowej  
Określenie miejsca działania leku



# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

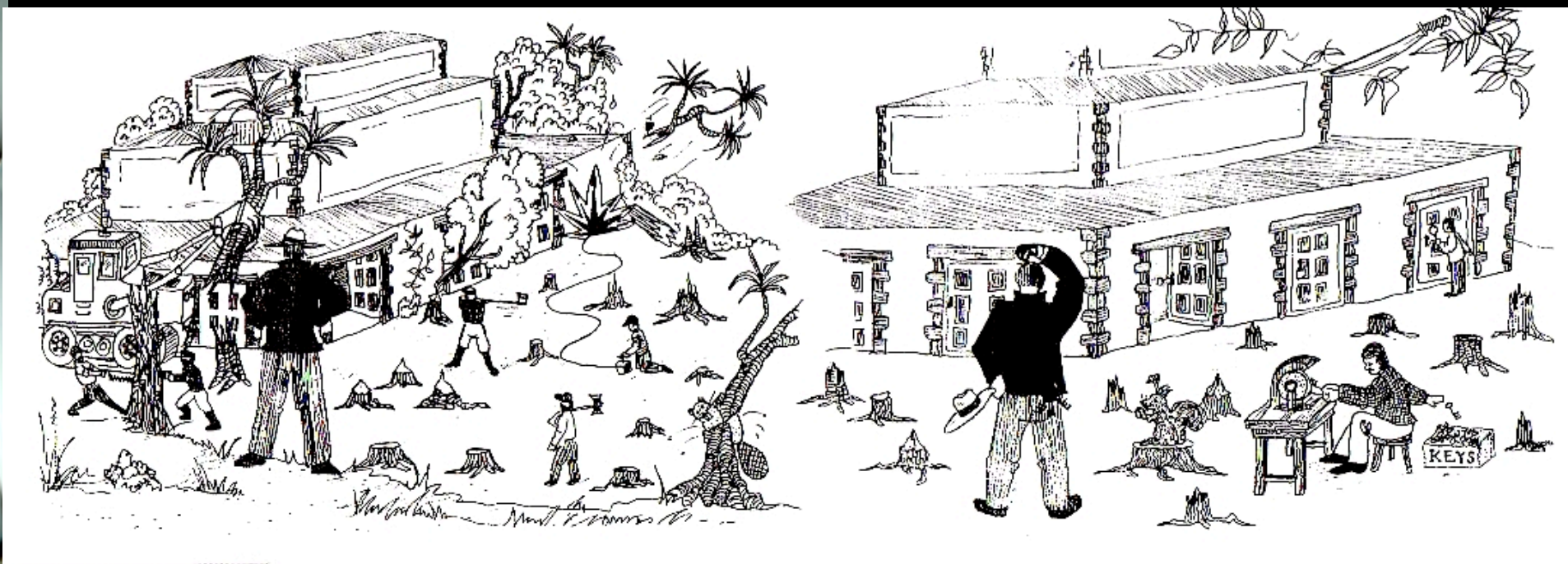
**Określenie miejsca działania leku**





# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

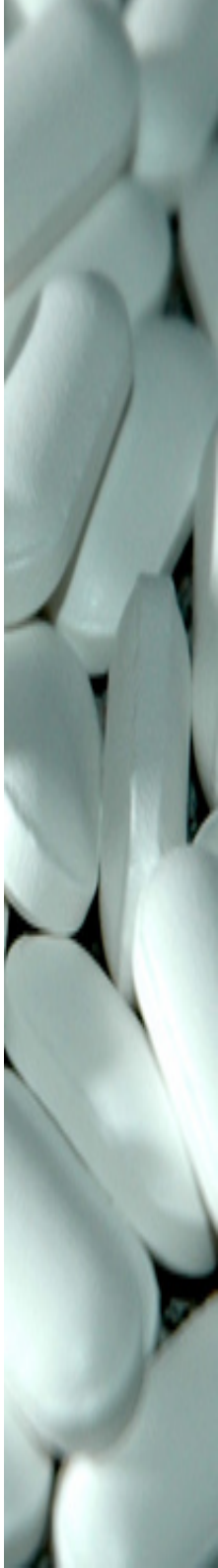
Wybór jednostki chorobowej  
Określenie miejsca działania leku



# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**





# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**-specyficzność i selektywność miejsc działania leku**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Preparaty przeciwbakteryjne: miejsce działania, które jest swoiste dla mikroorganizmów i nie występuje u ludzi**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Preparaty przeciwbakteryjne: miejsce działania, które jest swoiste dla mikroorganizmów i nie występuje u ludzi**

**Penicylina: miejsce działania to enzym biorący udział w biosyntezie ściany komórkowej bakterii**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Preparaty przeciwbakteryjne: miejsce działania, które jest swoiste dla mikroorganizmów i nie występuje u ludzi**

**Penicylina: miejsce działania to enzym biorący udział w biosyntezie ściany komórkowej bakterii**

**Flukonazol: miejsce działania to enzym demetylaza biorący udział w syntezie steroidów**



## **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

### **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Inhibitory enzymów powinny hamować tylko wybrane enzymy i nie powinny wpływać na inne enzymy w jakikolwiek sposób.**

**Agoniści i antagoniści receptorów powinni oddziaływać specyficznie tylko z danym receptorem bez wpływu na inne receptory.**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Inhibitory enzymów powinny hamować tylko wybrane enzymy i nie powinny wpływać na inne enzymy w jakikolwiek sposób.**

**Agoniści i antagoniści receptorów powinni oddziaływać specyficznie tylko z danym receptorem bez wpływu na inne receptory.**

**receptor adrenergiczny**

**receptor  $\beta$ -adrenergiczny (typ)**

**receptor  $\beta_2$ -adrenergiczny (podtyp)**





# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Leki działające na specyficzne podtypy receptorów często są lekami skierowanymi do konkretnych narządów lub też obszarów mózgu, ponieważ różne podtypy receptorów nie są jednolicie rozmieszczone w ustroju, lecz są skupione w określonych narządach.**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **specyficzność i selektywność miejsc działania leku**

**Leki działające na specyficzne podtypy receptorów często są lekami skierowanymi do konkretnych narządów lub też obszarów mózgu, ponieważ różne podtypy receptorów nie są jednolicie rozmieszczone w ustroju, lecz są skupione w określonych narządach.**

**receptory  $\beta$ -adrenergiczne są w:  
mięśniu sercowym (receptor  $\beta_1$ -adrenergiczny)  
płucach (receptor  $\beta_2$ -adrenergiczny)**



# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **testy biologiczne**

**Testy biologiczne:**

**-testy in vitro**

**-testy in vivo**

**-wysokowydajne badania przesiewowe**

**-badania przesiewowe z wykorzystaniem NMR**

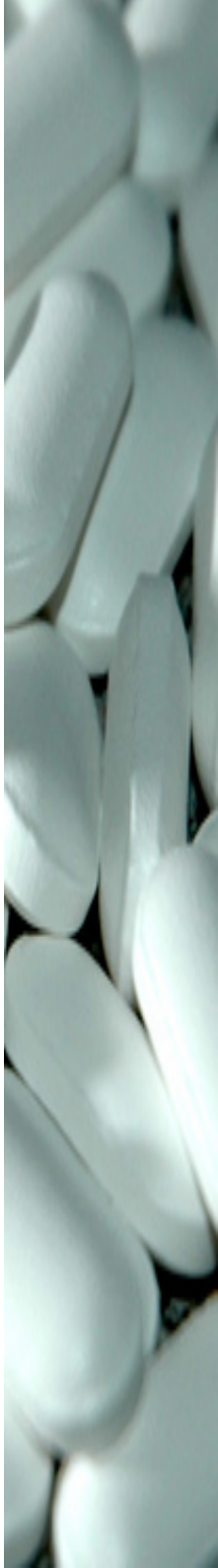
# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

**Wybranie struktury wiodącej**





# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **wybranie struktury wiodącej**

- surowce mineralne**
- medycyna ludowa**
- związki syntetyczne**
- istniejące już leki**
- naturalne (fizjologiczne) ligandy i modulatory**
- synteza kombinatoryczna**
- projektowanie wspomagane komputerowo**
- przypadek, szczęście oraz odrobina spostrzegawczości**
- komputerowe banki danych strukturalnych**
- projektowanie z wykorzystaniem NMR**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

**Wybranie struktury wiodącej**

**Oczyszczenie i wyizolowanie wybranego związku  
o strukturze wiodącej oraz ustalenie jego budowy**



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

**Wybranie struktury wiodącej**

**Oczyszczenie i wyizolowanie wybranego związku  
o strukturze wiodącej oraz ustalenie jego budowy**

**Krystalografia, NMR, Spektroskopia mas, Synteza**





# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

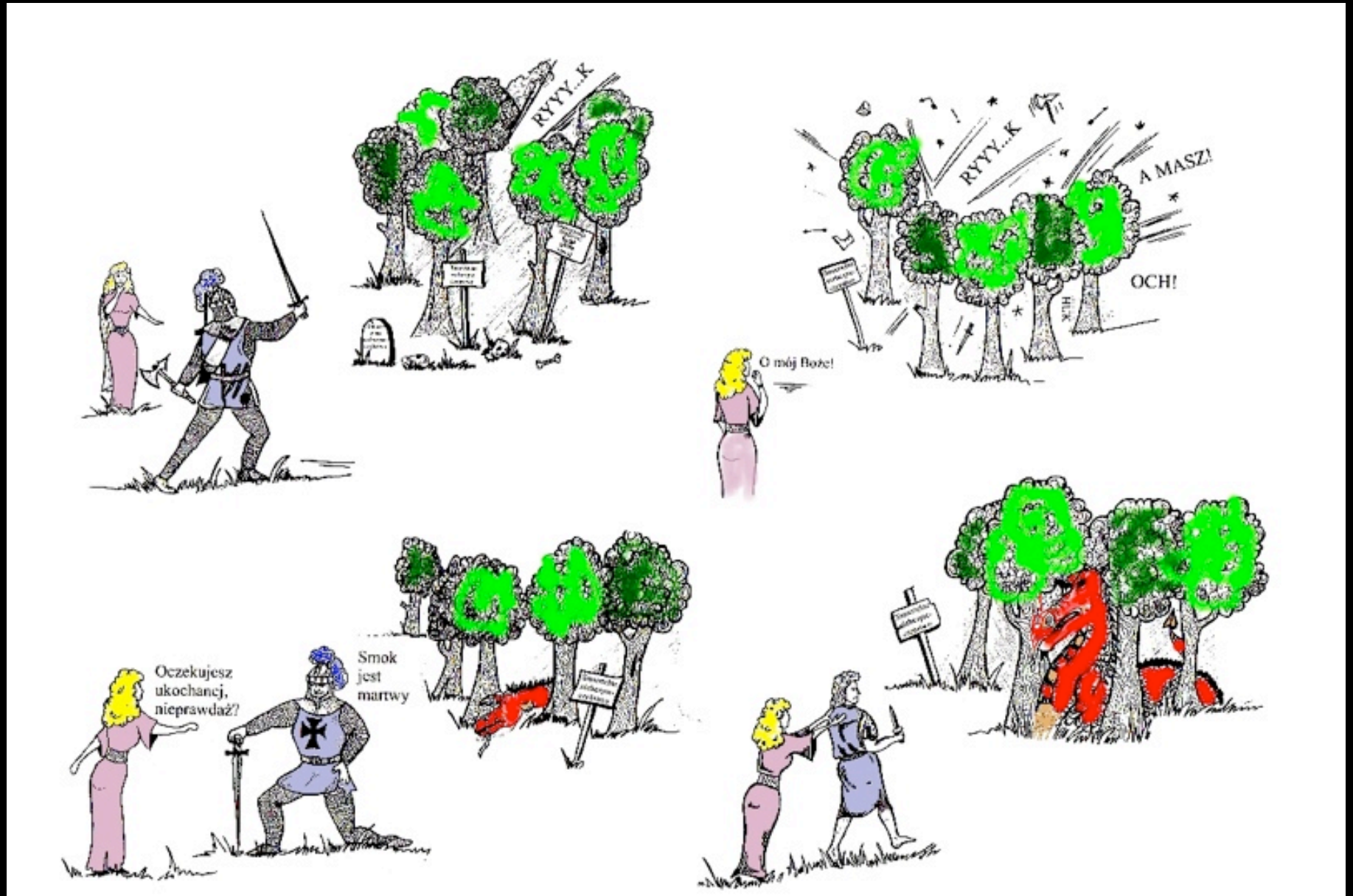
**Wybranie struktury wiodącej**

**Oczyszczenie i wyizolowanie wybranego związku  
o strukturze wiodącej oraz ustalenie jego budowy**

**Ustalenie zależności między budową a działaniem  
związku**

# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH

## zależność między budową a działaniem związku





# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **zależność między budową a działaniem związku**

**Ważne grupy chemiczne w cząsteczce:**

**-grupa hydroksylowa**

**-grupa aminowa**

**-pierścienie aromatyczne**

**-podwójne i potrójne wiązania**

**-amidy**

**-ketony**

**-grupy izosteryczne**

# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

**Wybranie struktury wiodącej**

**Oczyszczenie i wyizolowanie wybranego związku  
o strukturze wiodącej oraz ustalenie jego budowy**

**Ustalenie zależności między budową a działaniem  
związku**

**Zidentyfikowanie grupy farmakoforowej**



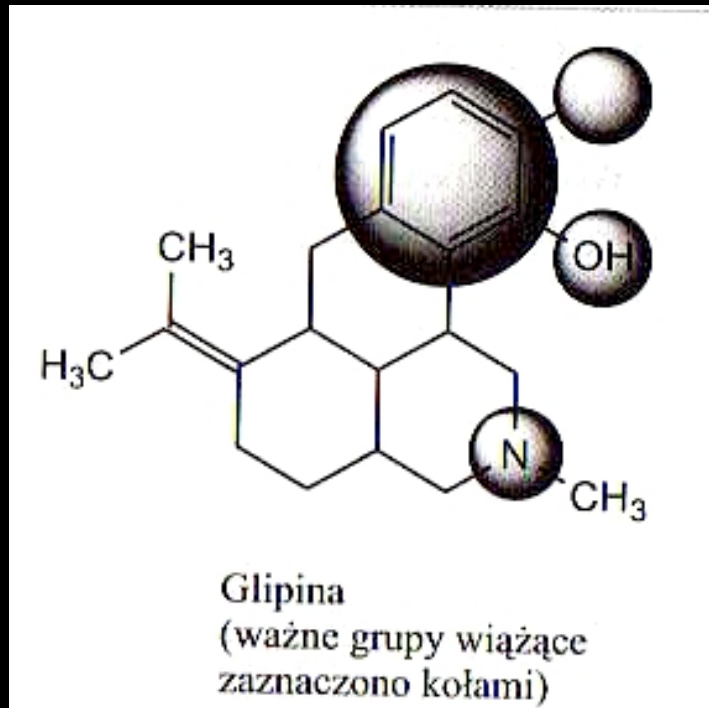
# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

## **farmakofor**

**Farmakofor - zespół grup funkcyjnych ułożonych w przestrzeni i zależnych od siebie, koniecznych dla danej aktywności biologicznej**

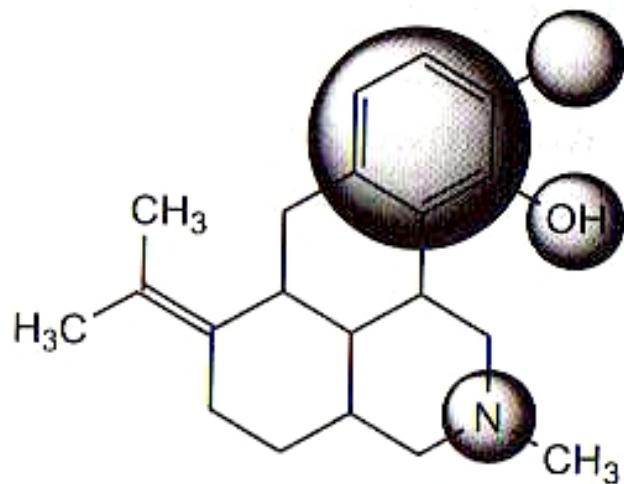
# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH farmakofor

Farmakofor - zespół grup funkcyjnych ułożonych w przestrzeni i zależnych od siebie, koniecznych dla danej aktywności biologicznej

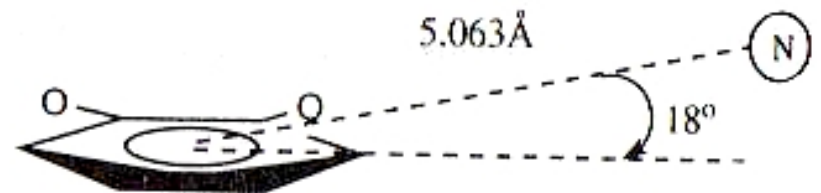


# ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH farmakofor

Farmakofor - zespół grup funkcyjnych ułożonych w przestrzeni i zależnych od siebie, koniecznych dla danej aktywności biologicznej



Glipina  
(ważne grupy wiążące  
zaznaczono kołami)



# **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

**Wybór jednostki chorobowej**

**Określenie miejsca działania leku**

**Określenie testu biologicznego**

**Wybranie struktury wiodącej**

**Oczyszczenie i wyizolowanie wybranego związku  
o strukturze wiodącej oraz ustalenie jego budowy**

**Ustalenie zależności między budową a działaniem  
związku**

**Zidentyfikowanie grupy farmakoforowej**





# **PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**- ocenia właściwości farmakologiczne,  
farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz  
metaboliczne preparatu**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I**

**Faza II**

**Faza III**

**Faza IV**



# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH

## Poprawienie oddziaływania między strukturą a miejscem wiązania

Projektowanie leku dla wybranego miejsca działania polega na modyfikacji struktury wiodącej, w taki sposób aby był on bardziej skuteczny i selektywny do jego molekularnego miejsca działania.

# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH

## Poprawienie oddziaływania między strukturą a miejscem wiązania

Projektowanie leku dla wybranego miejsca działania polega na modyfikacji struktury wiodącej, w taki sposób aby był on bardziej skuteczny i selektywny do jego molekularnego miejsca działania.

Silniejsze oddziaływanie leku z miejscem jego działania powinno powodować wzrost aktywności biologicznej, a wzrost selektywności - zmniejszenie działań niepożądanych.



# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

**Testy farmakokinetyczne**

**in vitro**  
**w układzie bezkomórkowym**

**in vitro**  
**w układzie komórkowym**

**in vivo**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

**Testy farmakokinetyczne**

**Badania metabolizmu**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza I metabolizmu:**

**-utlenianie**

**-redukcja**

**-hydroliza**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

### **Faza I metabolizmu:**

- utlenianie**
- redukcja**
- hydroliza**

**Podatne na utlenienie są: grupy N-metylowe, pierścienie aromatyczne, końcowe grupy łańcuchów alifatycznych, miejsca o najmniejszej zawadzie przestrzennej w pierścieniu acyklicznym**





# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

### **Faza I metabolizmu:**

- utlenianie**
- redukcja**
- hydroliza**

Podatne na utlenienie są: grupy N-metylowe, pierścienie aromatyczne, końcowe grupy łańcuchów alifatycznych, miejsca o najmniejszej zawadzie przestrzennej w pierścieniu acyklicznym

Grupy nitrowe, azowe i karbonylowe są wrażliwe na działanie reduktaz.



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

### **Faza I metabolizmu:**

- utlenianie**
- redukcja**
- hydroliza**

Podatne na utlenienie są: grupy N-metylowe, pierścienie aromatyczne, końcowe grupy łańcuchów alifatycznych, miejsca o najmniejszej zawadzie przestrzennej w pierścieniu acyklicznym

Grupy nitrowe, azowe i karbonylowe są wrażliwe na działanie reduktaz.

Grupy amidowe i estrowe ulegają hydrolizie pod wpływem esteraz.



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza II metabolizmu:**

- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza II metabolizmu:**

- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**

**Fenole, alkohole i aminy sprzęgają się z kwasem glukuronowym.**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

### **Faza II metabolizmu:**

- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**

**Fenole, alkohole i aminy sprzęgają się z kwasem glukuronowym.**

**Fenole, epoksytlenki i chlorowcowe pochodne mogą reagować z glutationem, niektóre steroidy ulegają reakcji z siarczanami.**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza II metabolizmu:**

- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza II metabolizmu:**

- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**

**Grup podatne na metylowanie: fenole, aminy, tiole.**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **metabolizm**

**Faza II metabolizmu:**

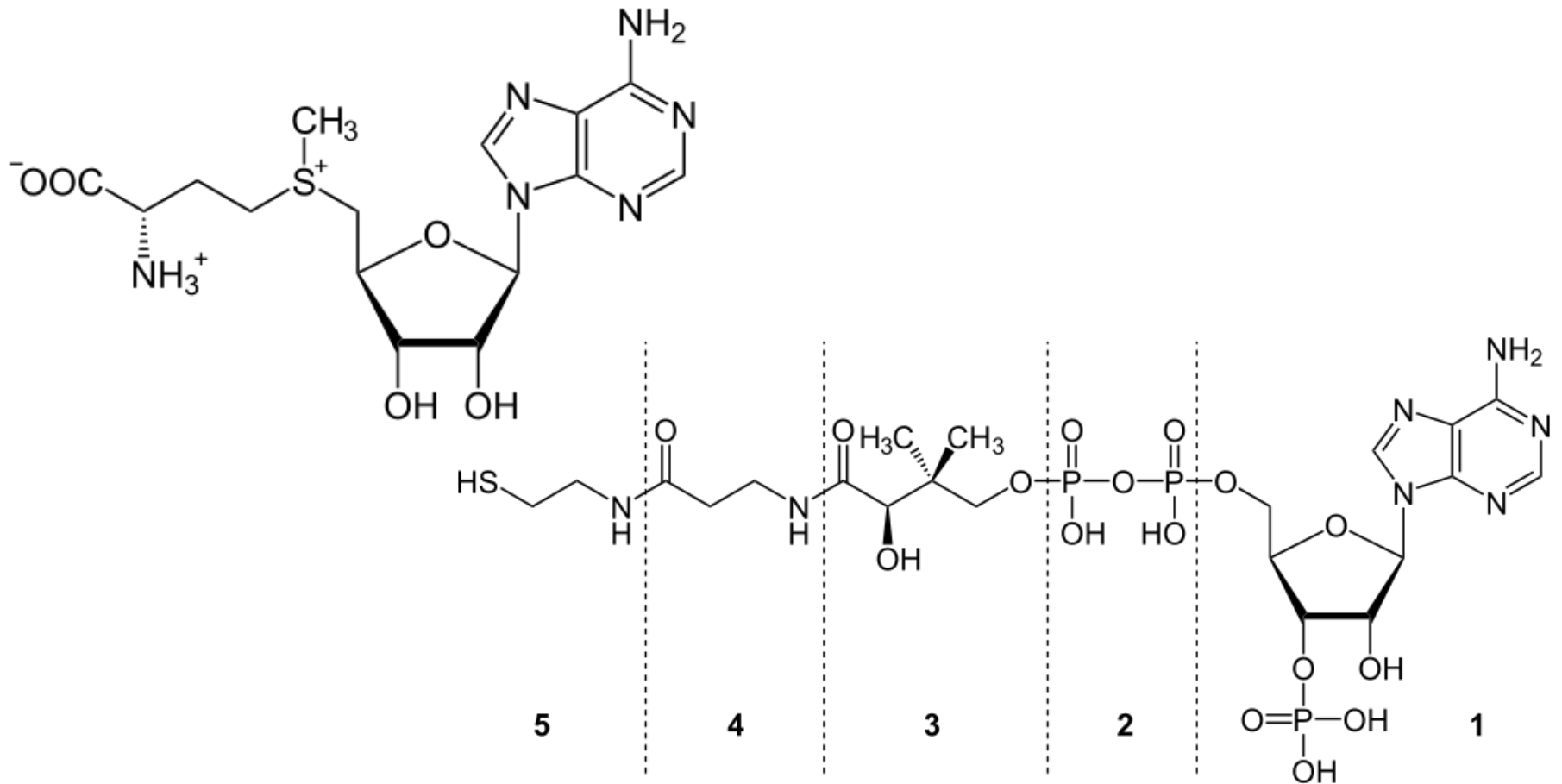
- sprzężanie z kwasem glukuronowym**
- sprzężanie z kwasem siarkowym**
- sprzężanie z glutationem**
- metylowanie**
- acetylowanie**

**Grup podatne na metylowanie: fenole, aminy, tiole.**

**Grupy podatne na acetylowanie: aminy I-rzędowe.**



# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH metabolizm



S-adenozylometionina

acetylo-SCoA



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

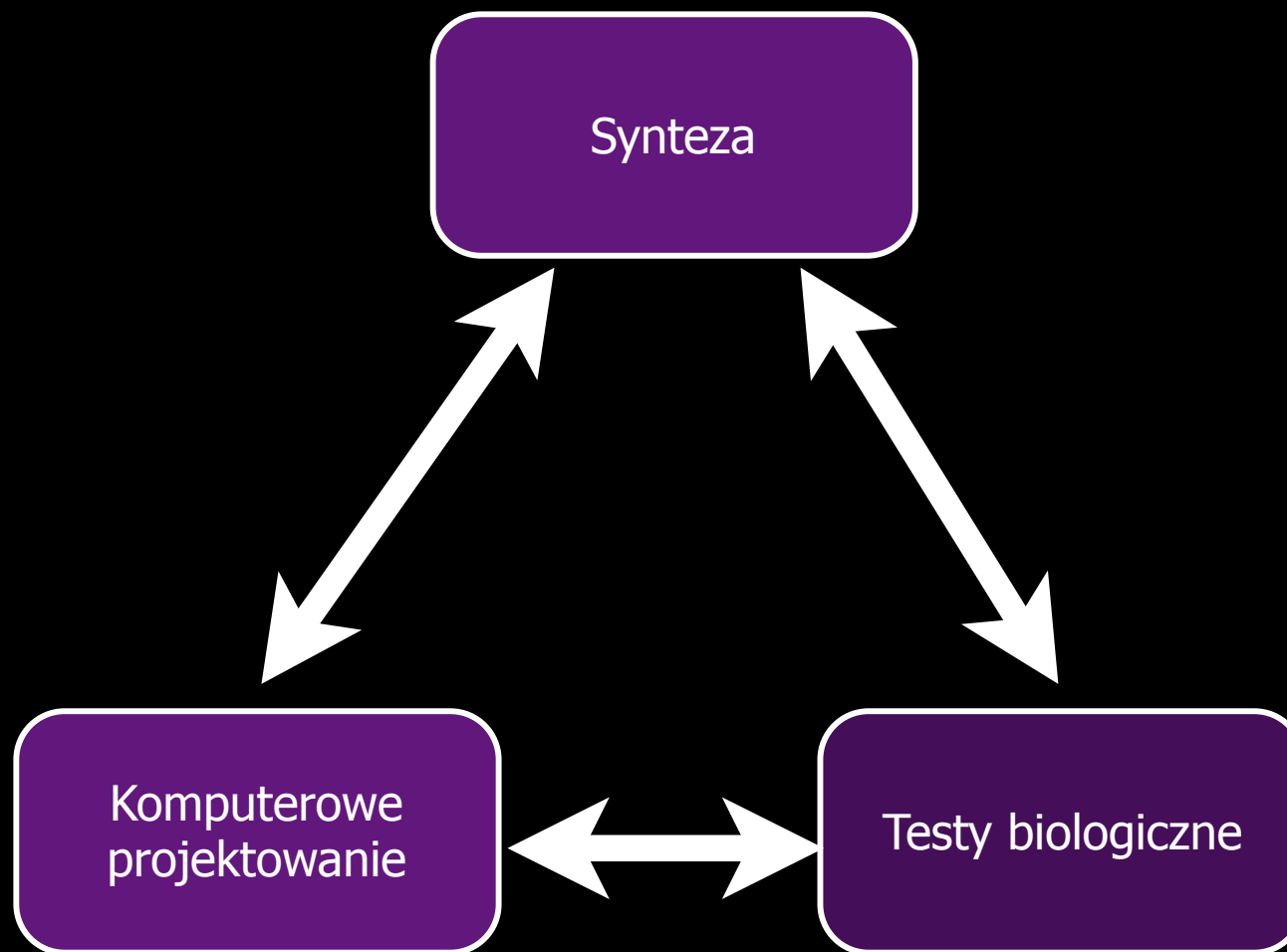
**Testy farmakokinetyczne**

**Badania metabolizmu**

**Synteza**

# ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH

## modyfikacja struktury wiodącej





# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **modyfikacja struktury wiodącej**

### **Cele modyfikacji:**

- zwiększenie aktywności biologicznej**
- zminimalizowanie działań niepożądanych**
- uzyskanie związku przyjaznego pacjentowi**
- opracowanie łatwej i ekonomicznej syntezy**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

**Testy farmakokinetyczne**

**Badania metabolizmu**

**Synteza**

**Badanie toksyczności**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

## **toksyczność**

**Badanie toksyczności:**

- testy in vitro na genetycznie zmodyfikowanych kulturach komórkowych**
- testy in vivo na myszach transgenicznym**



# **ETAP BADAŃ PRZEDKLINICZNYCH**

**Poprawienie oddziaływania między strukturą  
a miejscem wiązania**

**Testy farmakokinetyczne**

**Badania metabolizmu**

**Synteza**

**Badanie toksyczności**

**Patent**



# PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I – testy na zdrowych ochotnikach, celem  
jest ustalenie dawki, ocena tolerancji  
i bezpieczeństwa leku**

**Faza II**

**Faza III**

**Faza IV**



# PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I**

**Faza II**

**Faza II a - pozwala na ustalenie  
odpowiedniej dawki leku w porównaniu z placebo**

**Faza II b - potwierdza skuteczność i  
bezpieczeństwo nowego leku w porównaniu z  
obowiązującym standardem leczenia**

**Faza III**

**Faza IV**



# **PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I**

**Faza II**

**Faza III - zbieranie informacji o  
skuteczności i bezpieczeństwie leku**

**Faza IV**



# **PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Etap badań podstawowych**

**Etap badań przedklinicznych**

**Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:**

**Faza I**

**Faza II**

**Faza III**

**Faza IV – poszerzenie wiedzy na temat  
zarejestrowanego produktu leczniczego**

# PROCES BADAWCZO-ROZWOJOWY NOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Etap badań podstawowych

Etap badań przedklinicznych

Etap badań klinicznych dzieli się klasycznie  
na cztery fazy:

Faza I

Faza II

Faza III

**Faza IV – poszerzenie wiedzy na temat  
zarejestrowanego produktu leczniczego**

