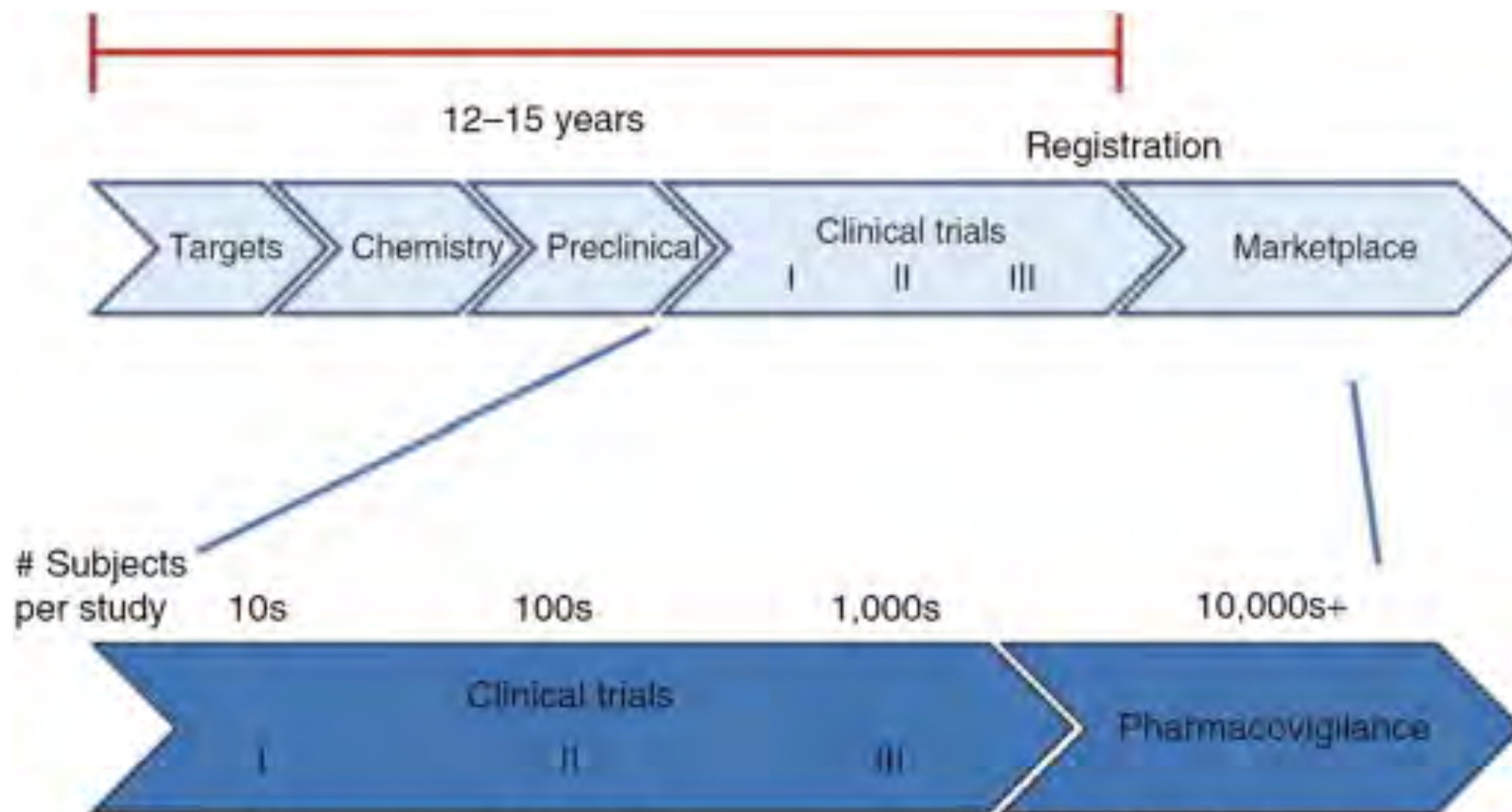


Введение в молекулярную биологию

Лекция 10. Разработка и применение лекарственных препаратов

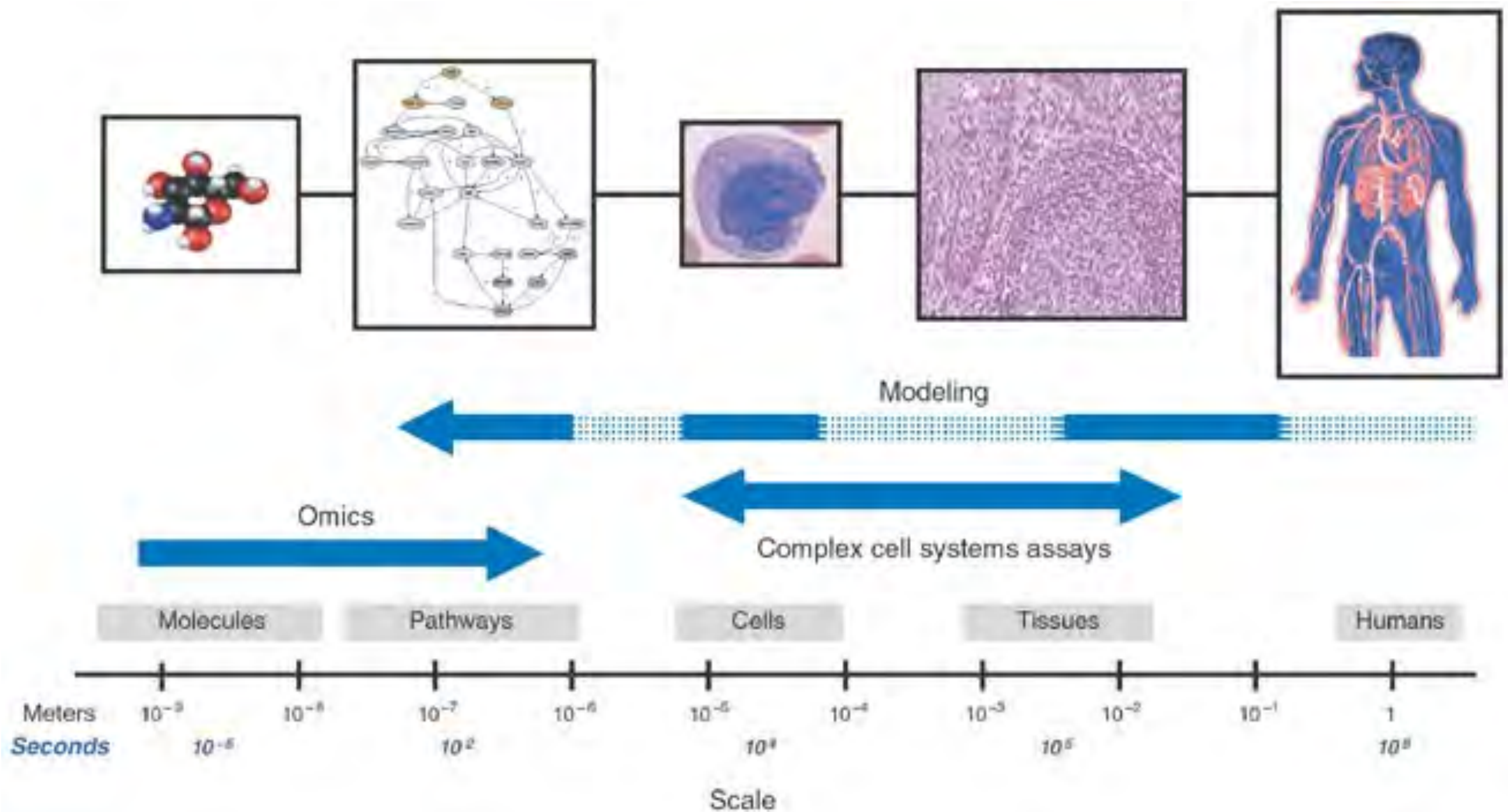
Введение в разработку лекарств



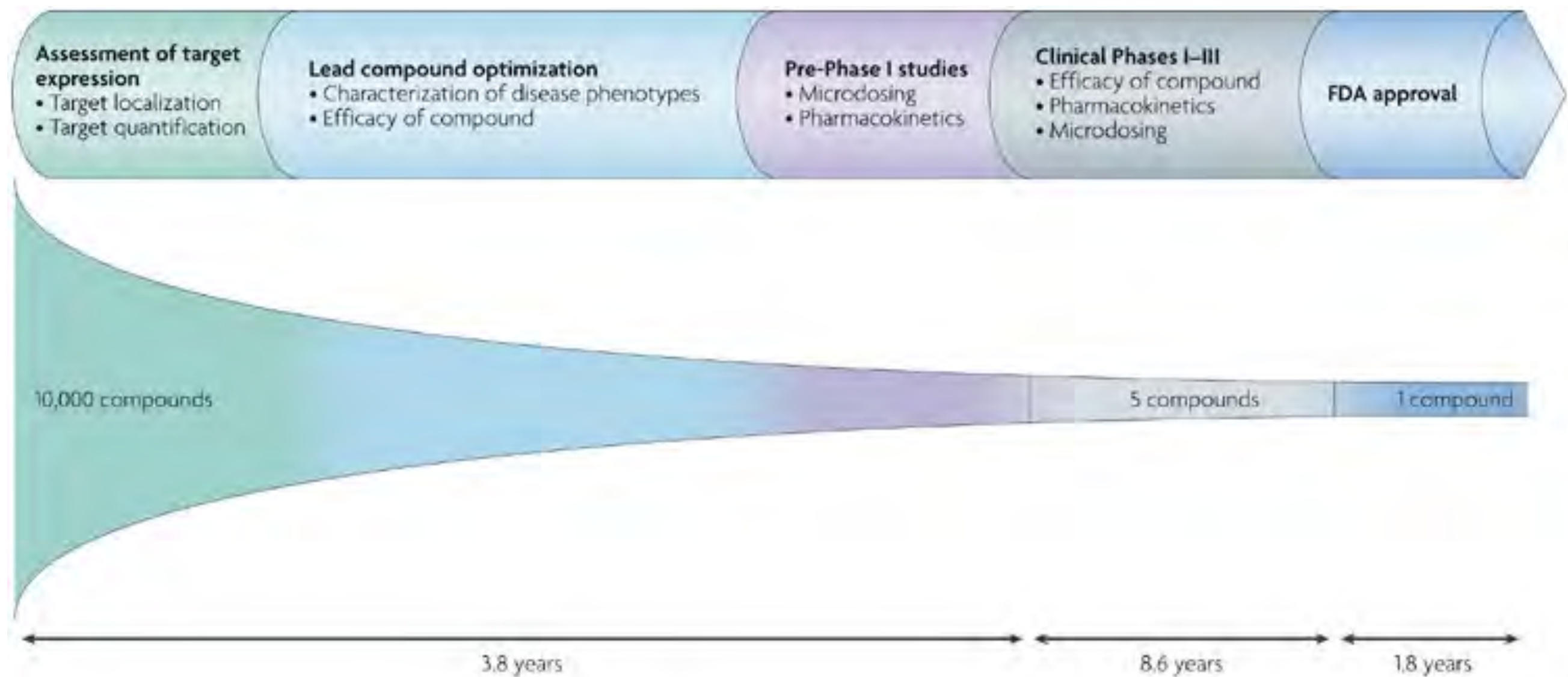
Исторический обзор фармацевтики

- **Древние цивилизации:** Лечебные растения и минералы в Египте, Китае, Индии.
- **Средние века:** Появление аптек; сохранение знаний через арабский мир.
- **Парацельс (16 век):** Введение химии в медицину; понятие дозы.
- **19 век:** Синтез органических соединений; аспирин; анестезия.
- **20 век:** Открытие пенициллина; антибиотики; структура ДНК; биотехнологии.
- **21 век:** Геномика; персонализированная медицина; AI в разработке лекарств.

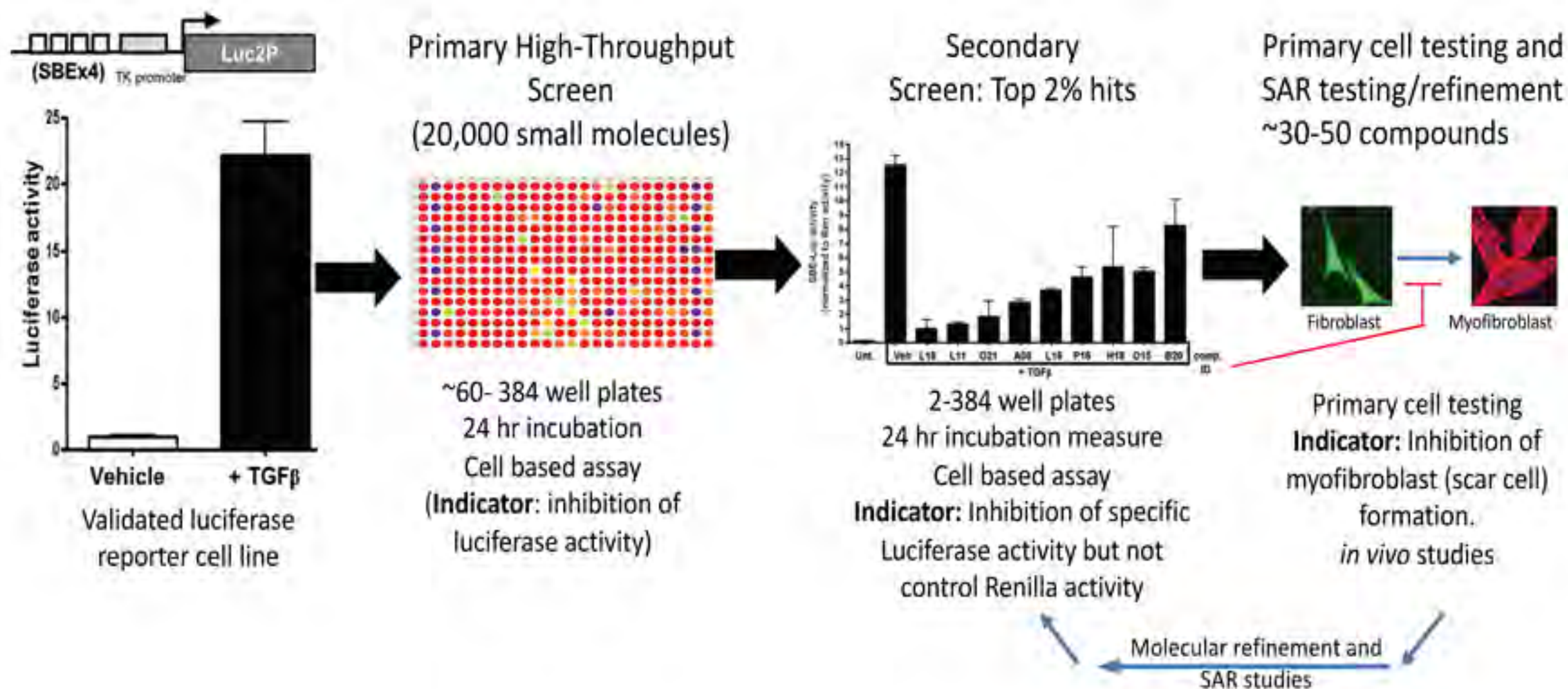
Роль молекулярной биологии



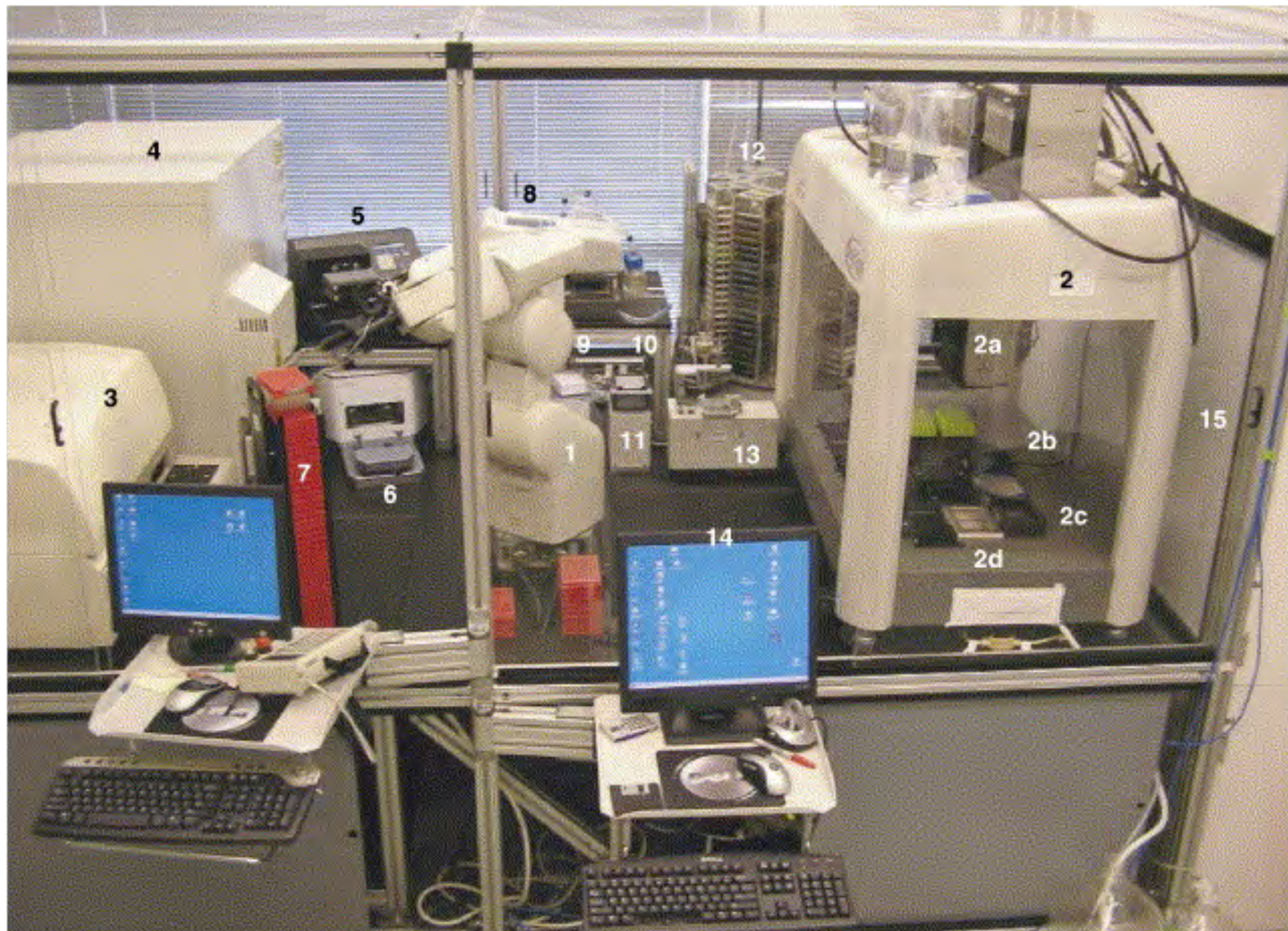
Этапы разработки лекарств



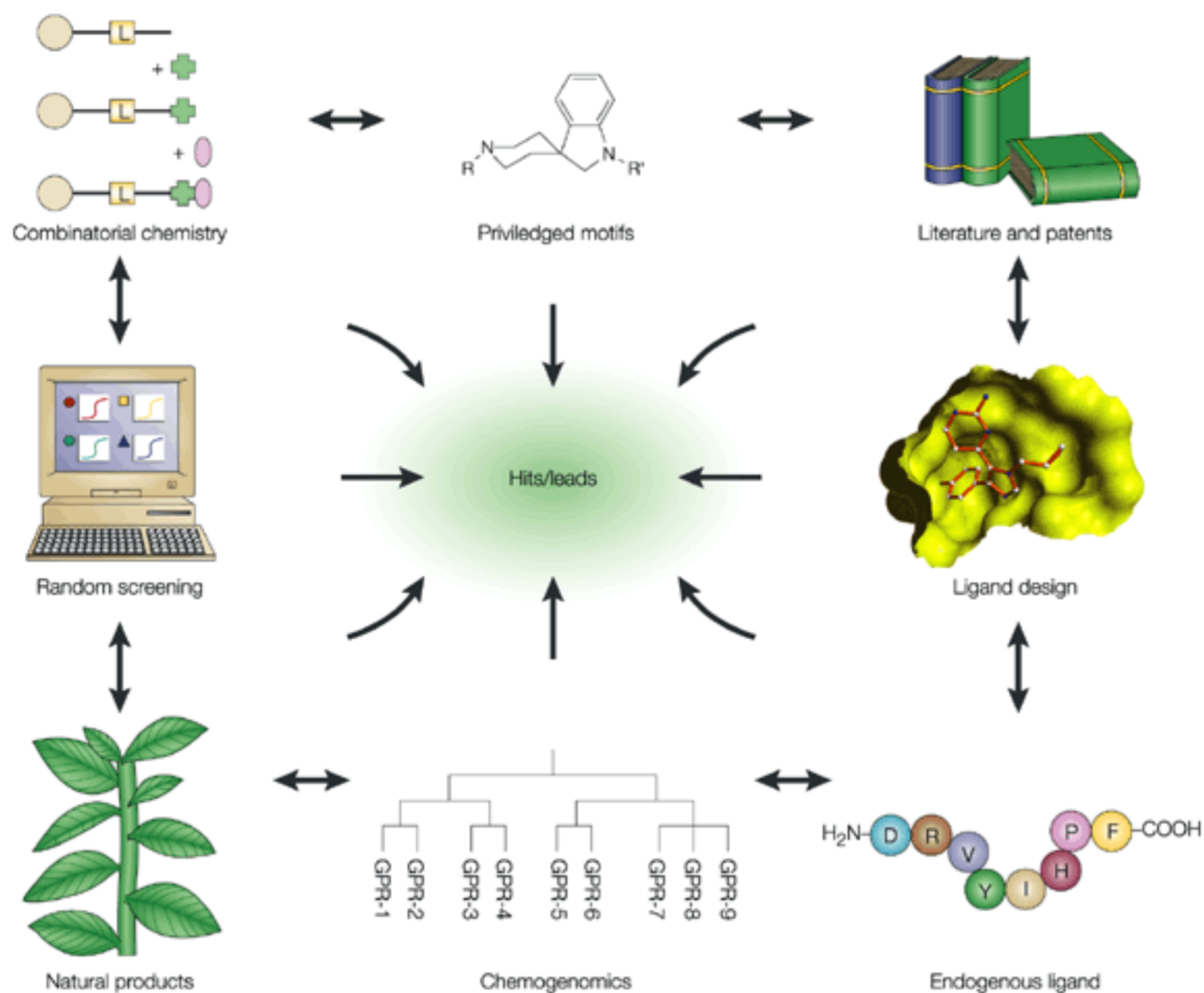
Высокопроизводительный скрининг (HTS)



Технологии и инструменты HTS

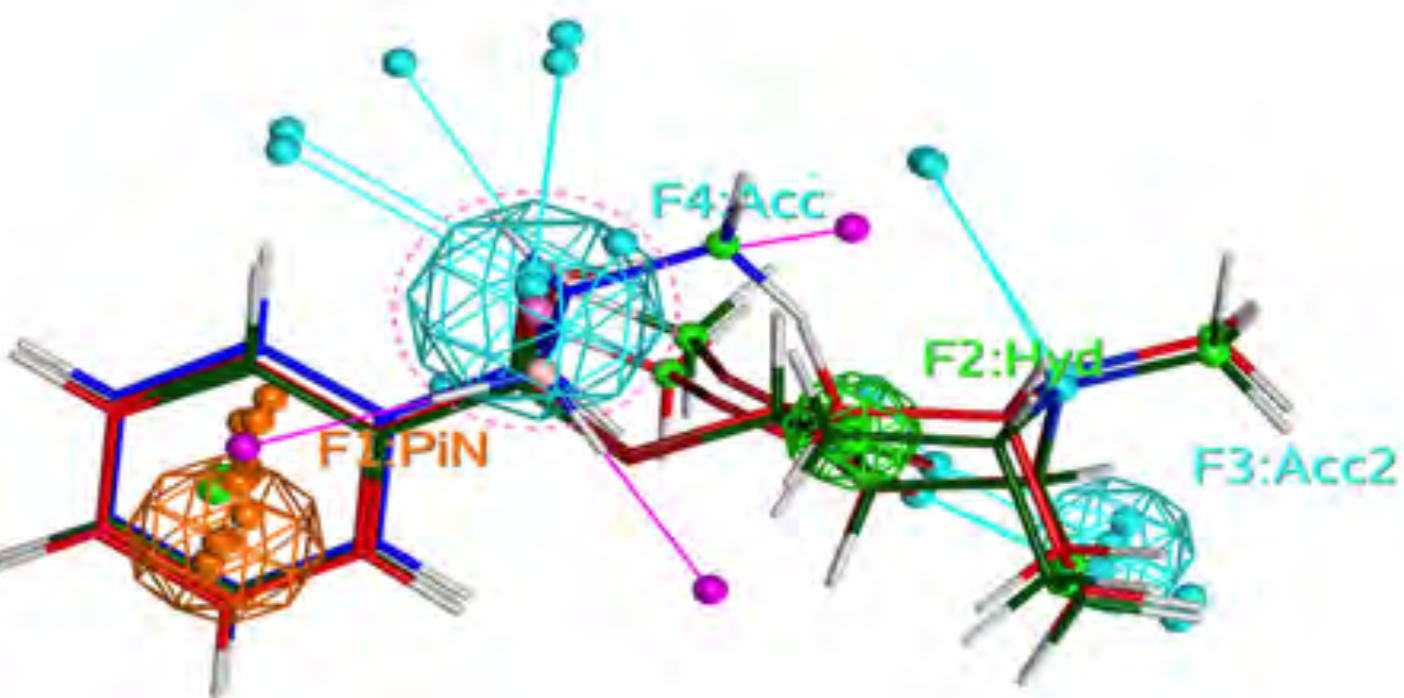


Поиск активных веществ

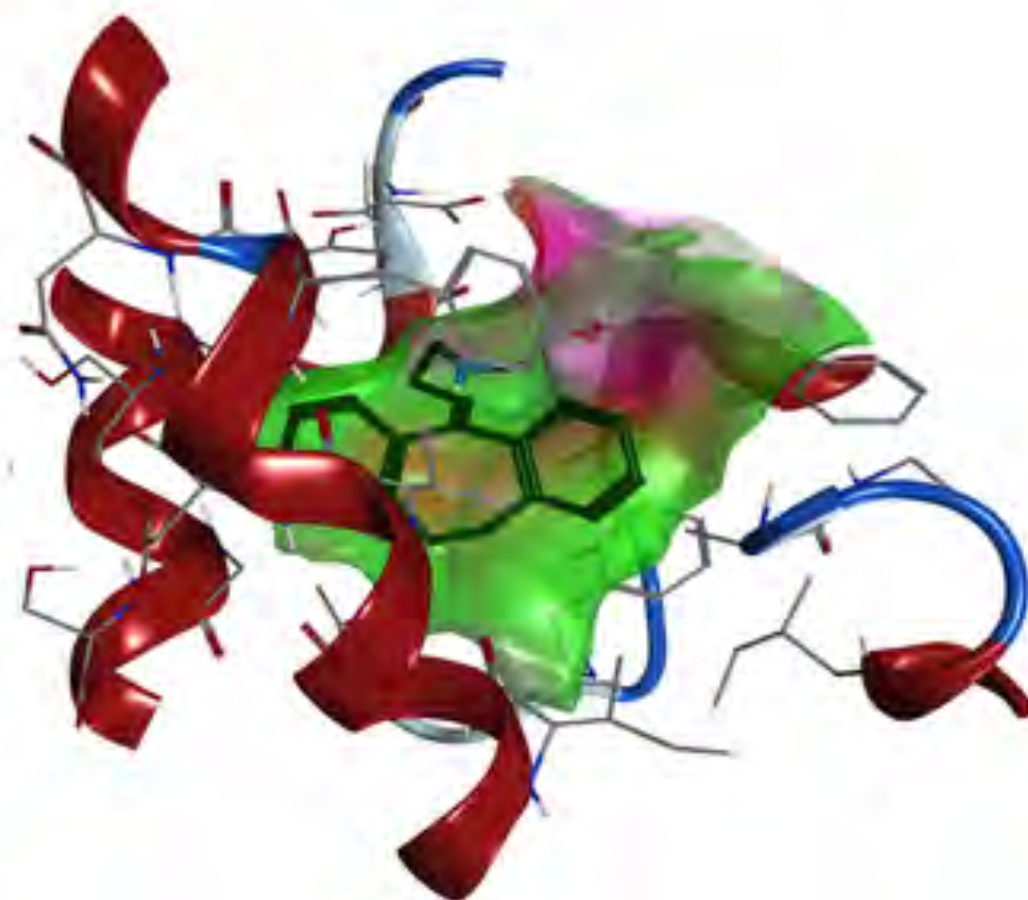


Идентификация лидирующих соединений

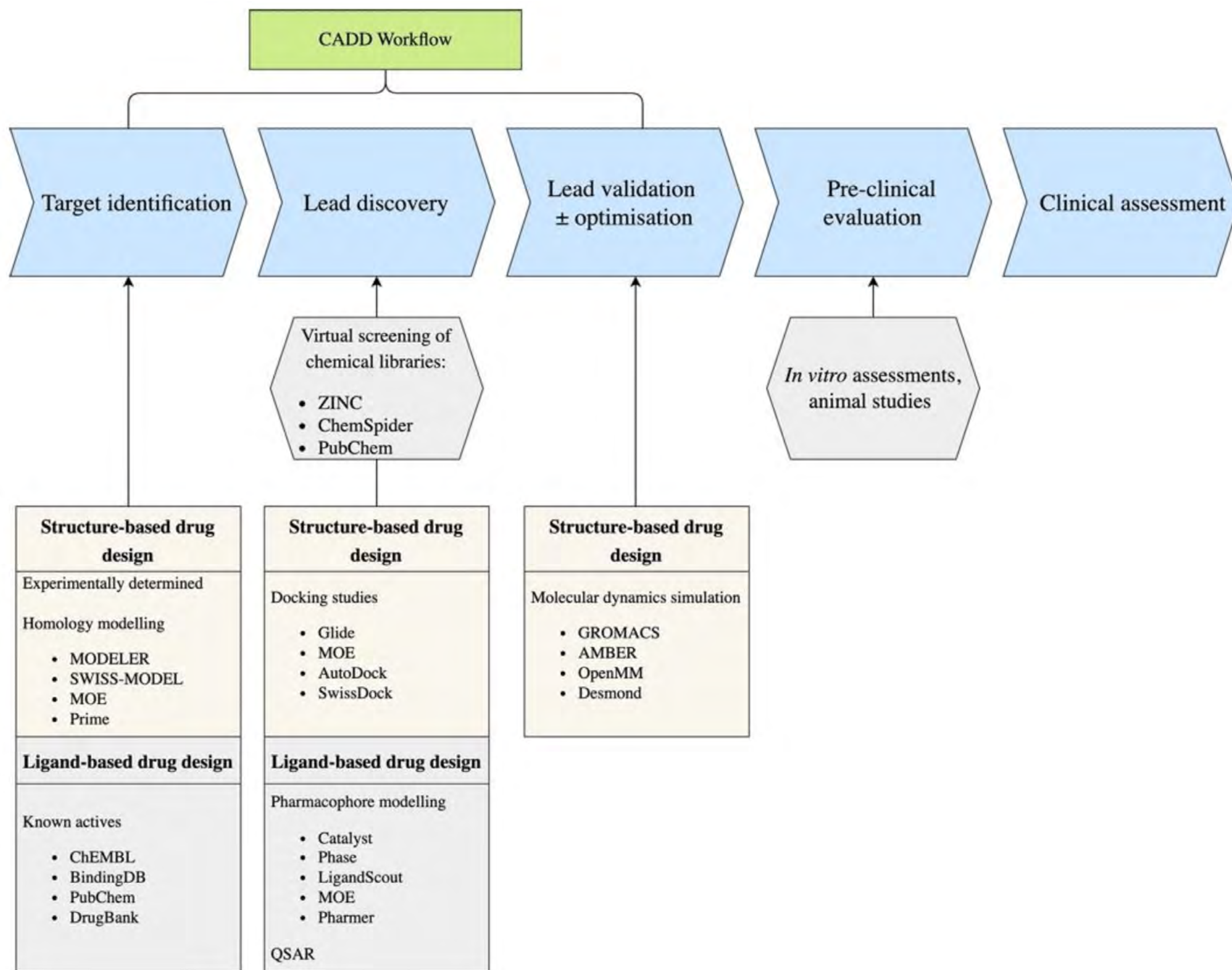
Ligand-Based Drug Design



Structure-Based Drug Design



Компьютерное моделирование в разработке



Молекулярный докинг

Target



+

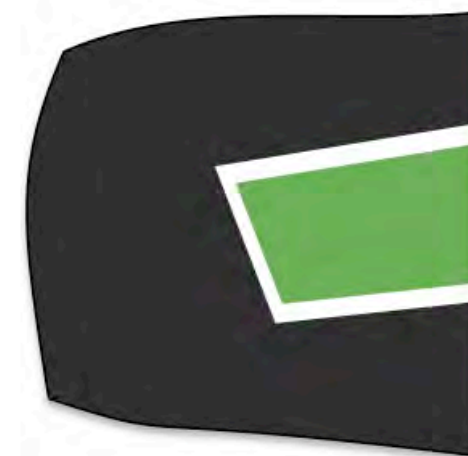
Ligand



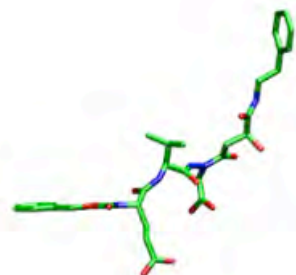
docking



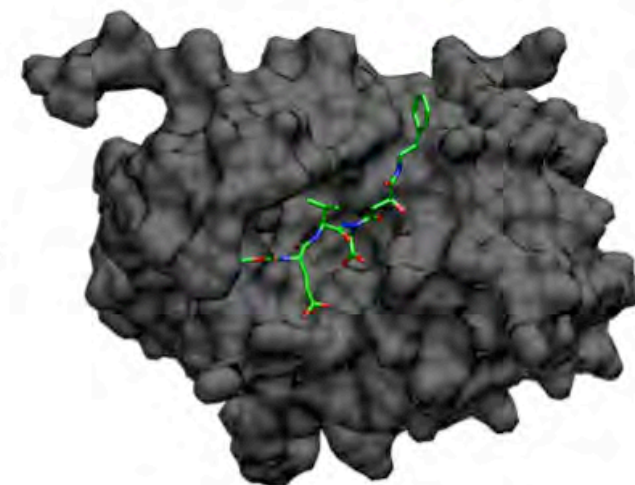
Complex



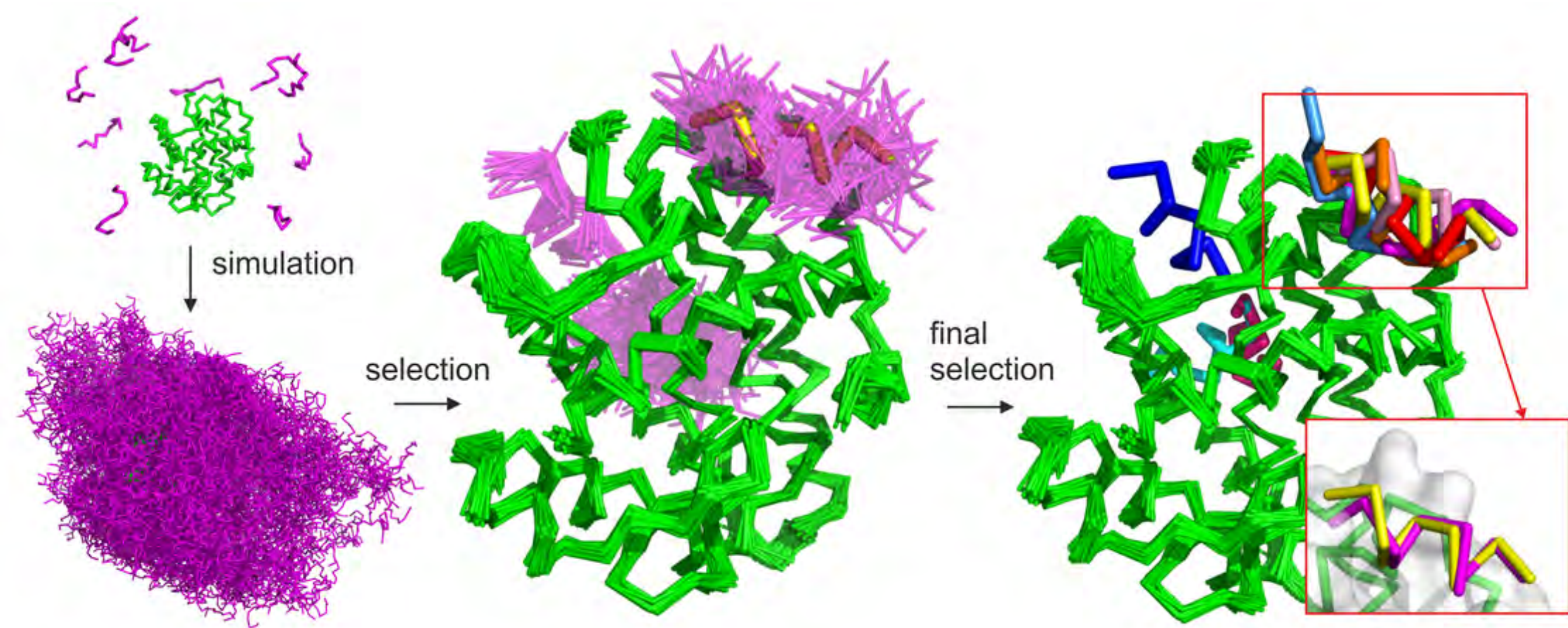
+



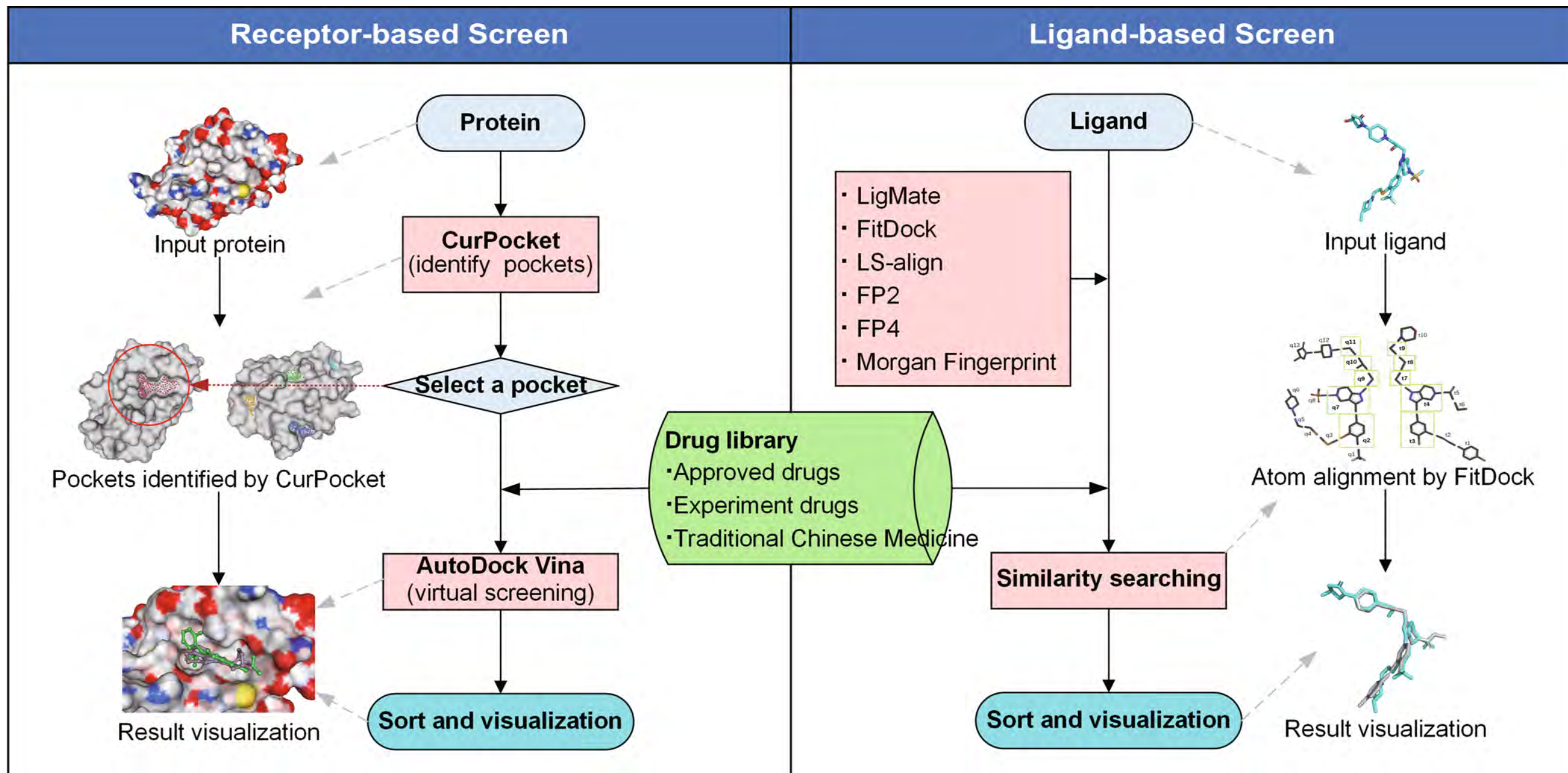
docking



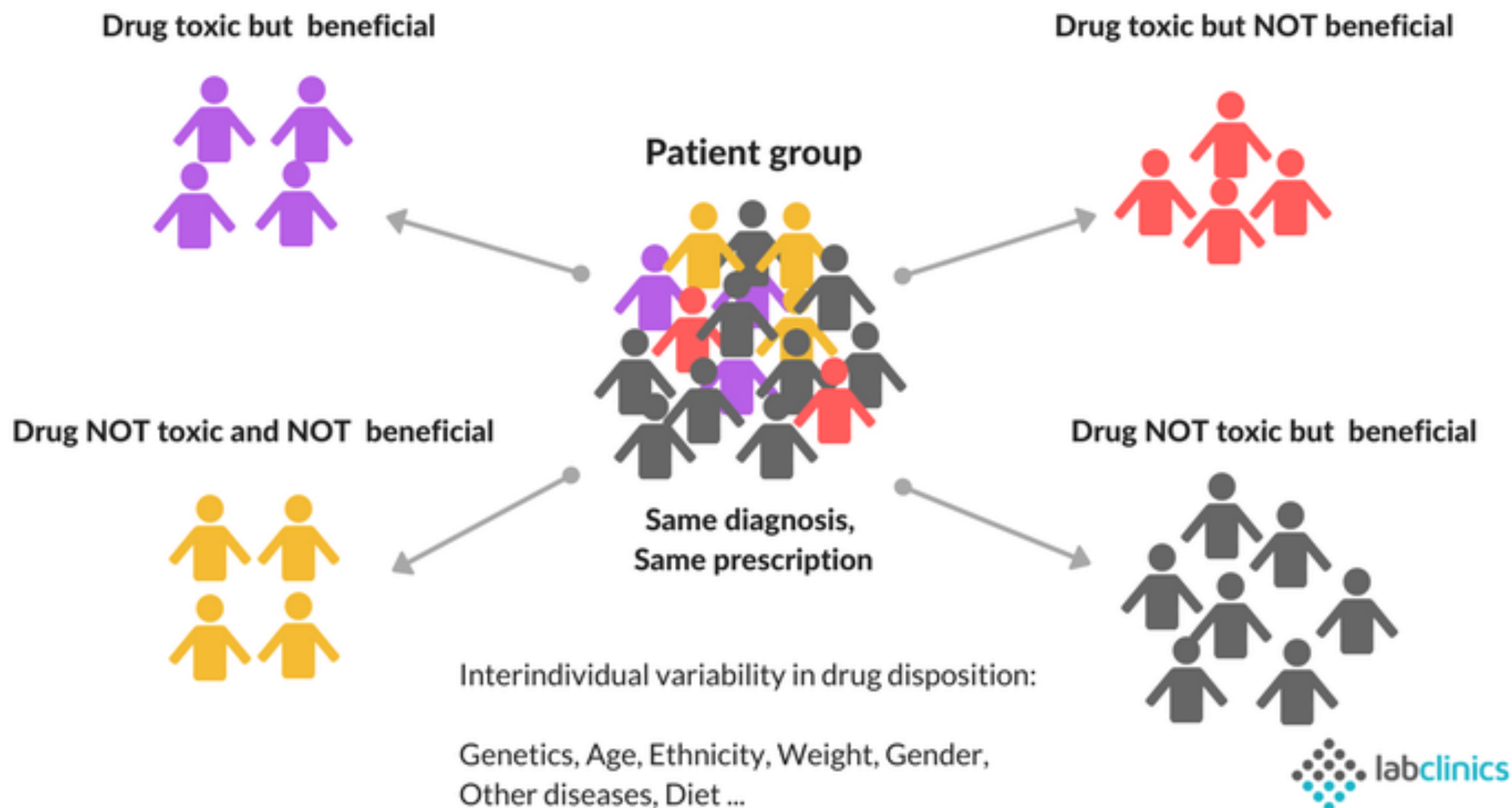
Молекулярный докинг



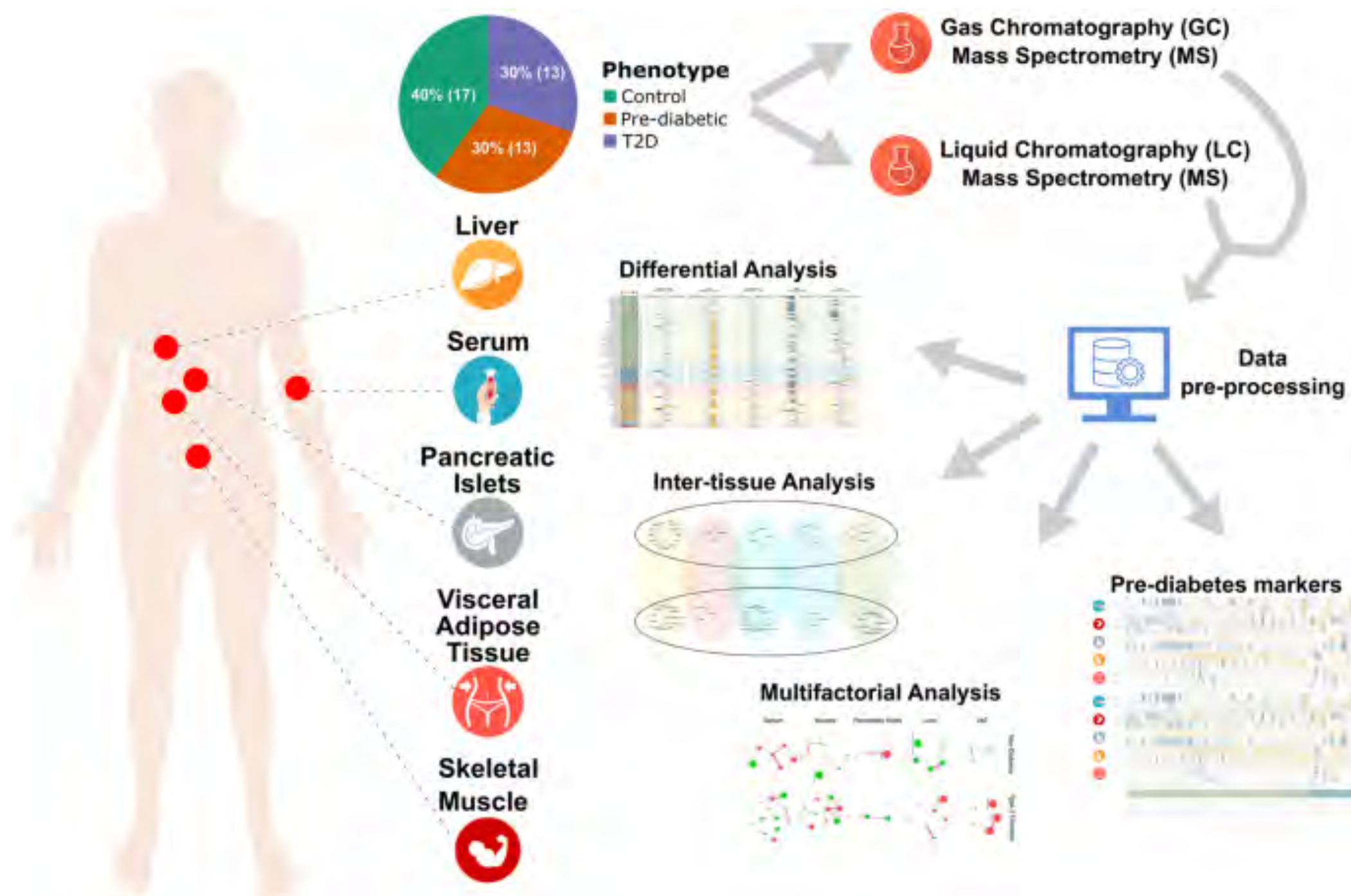
Виртуальный скрининг соединений



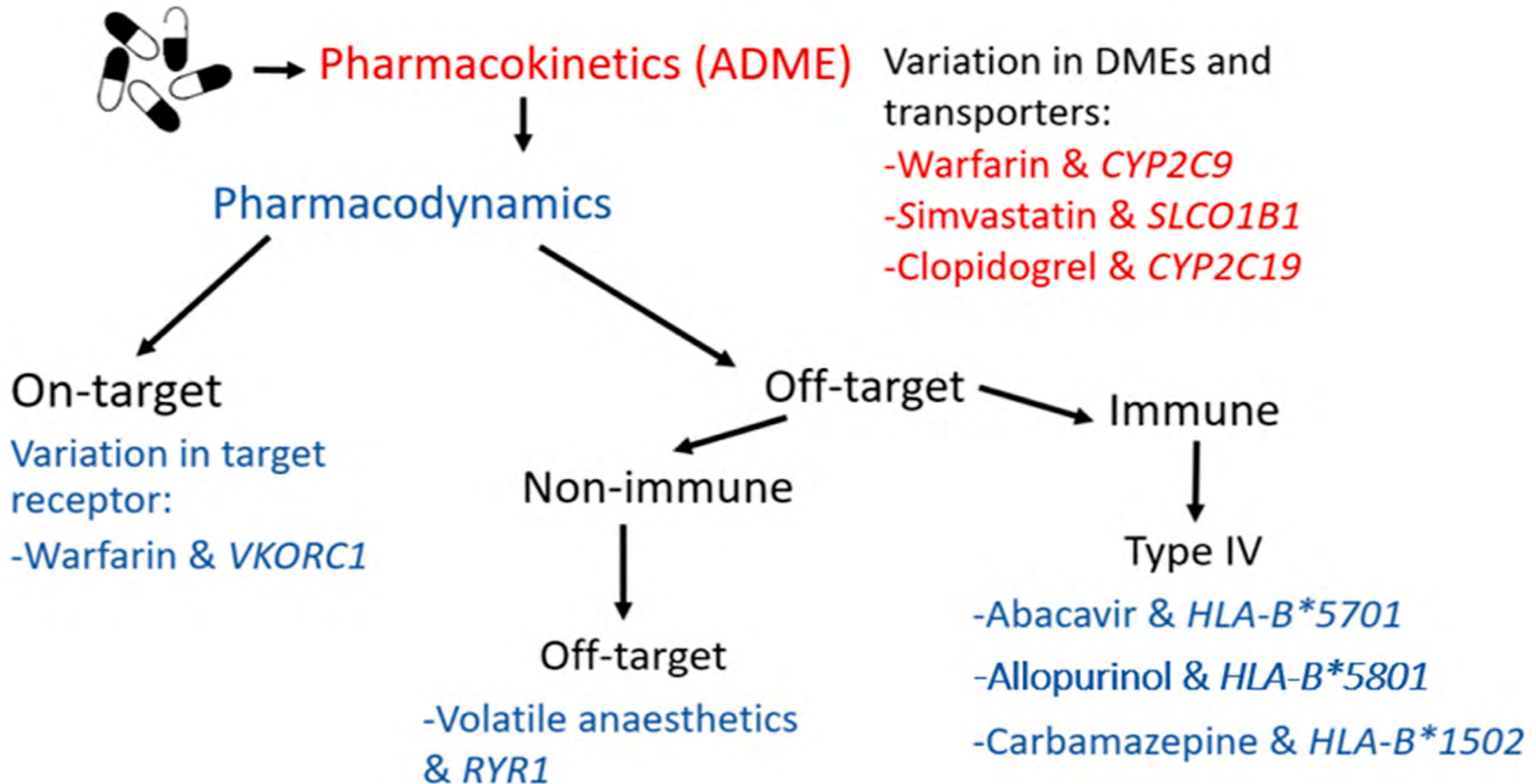
Подбор по генетическим особенностям



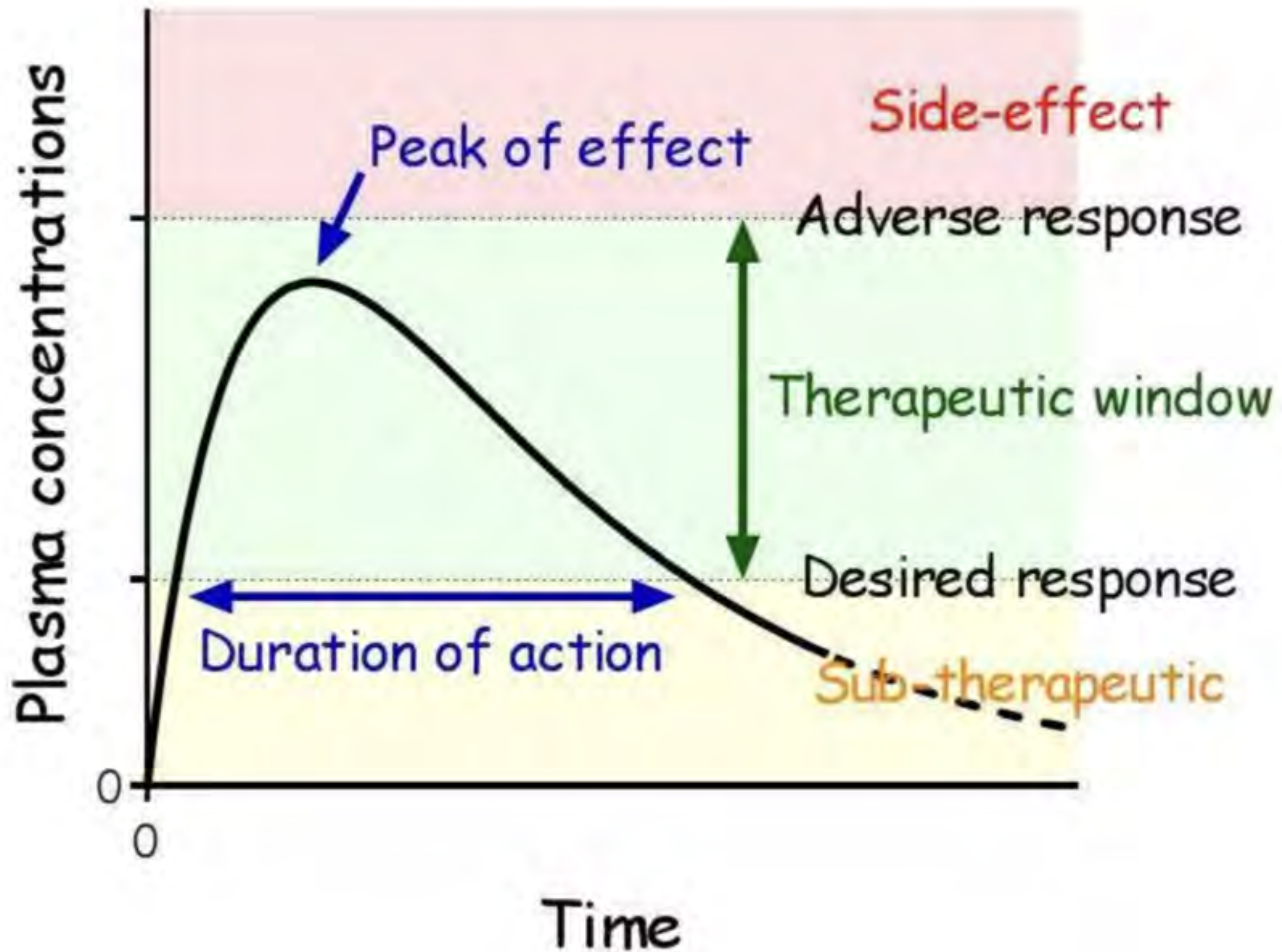
Подбор по метаболическим особенностям



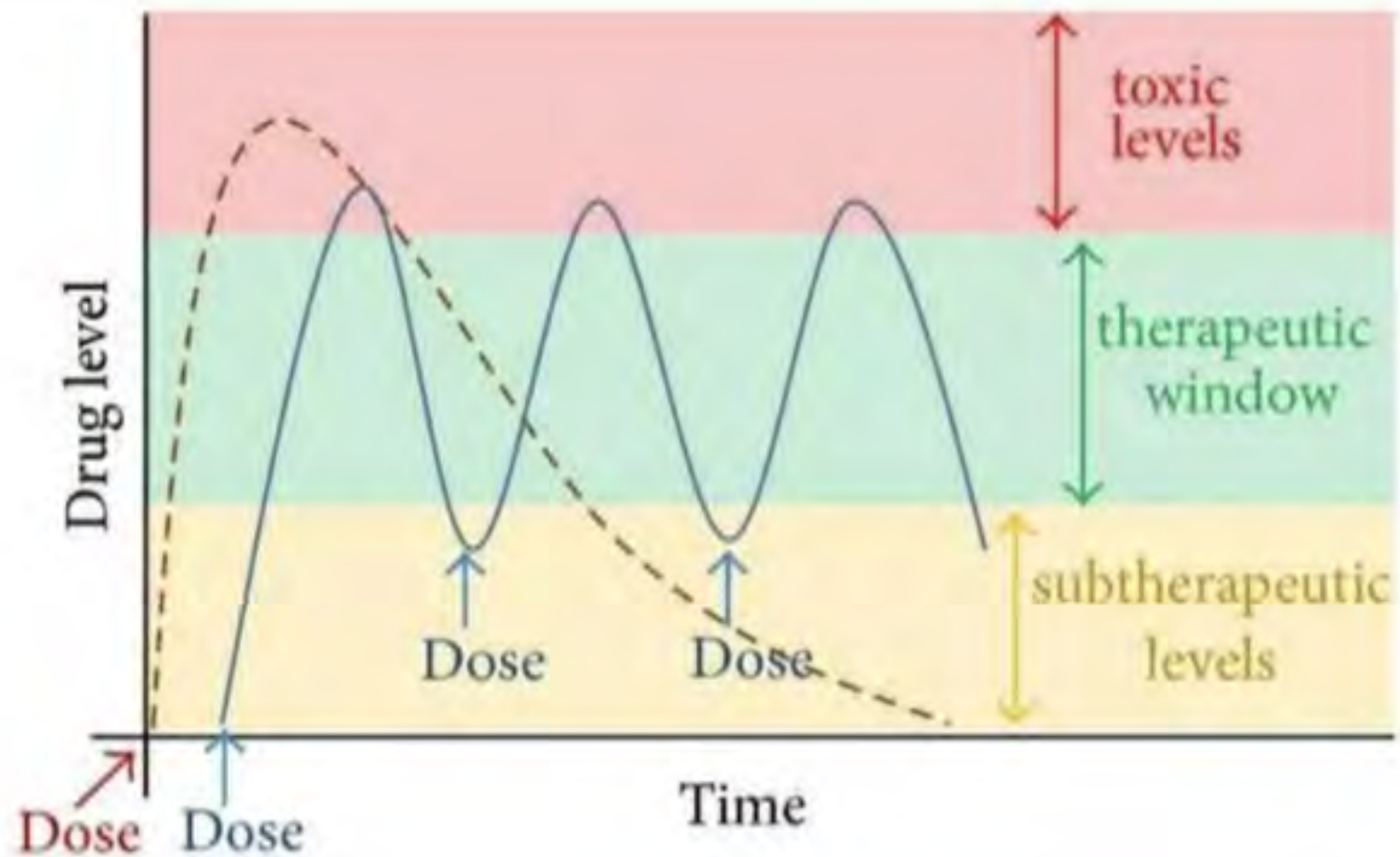
Фармакогеномика и терапия



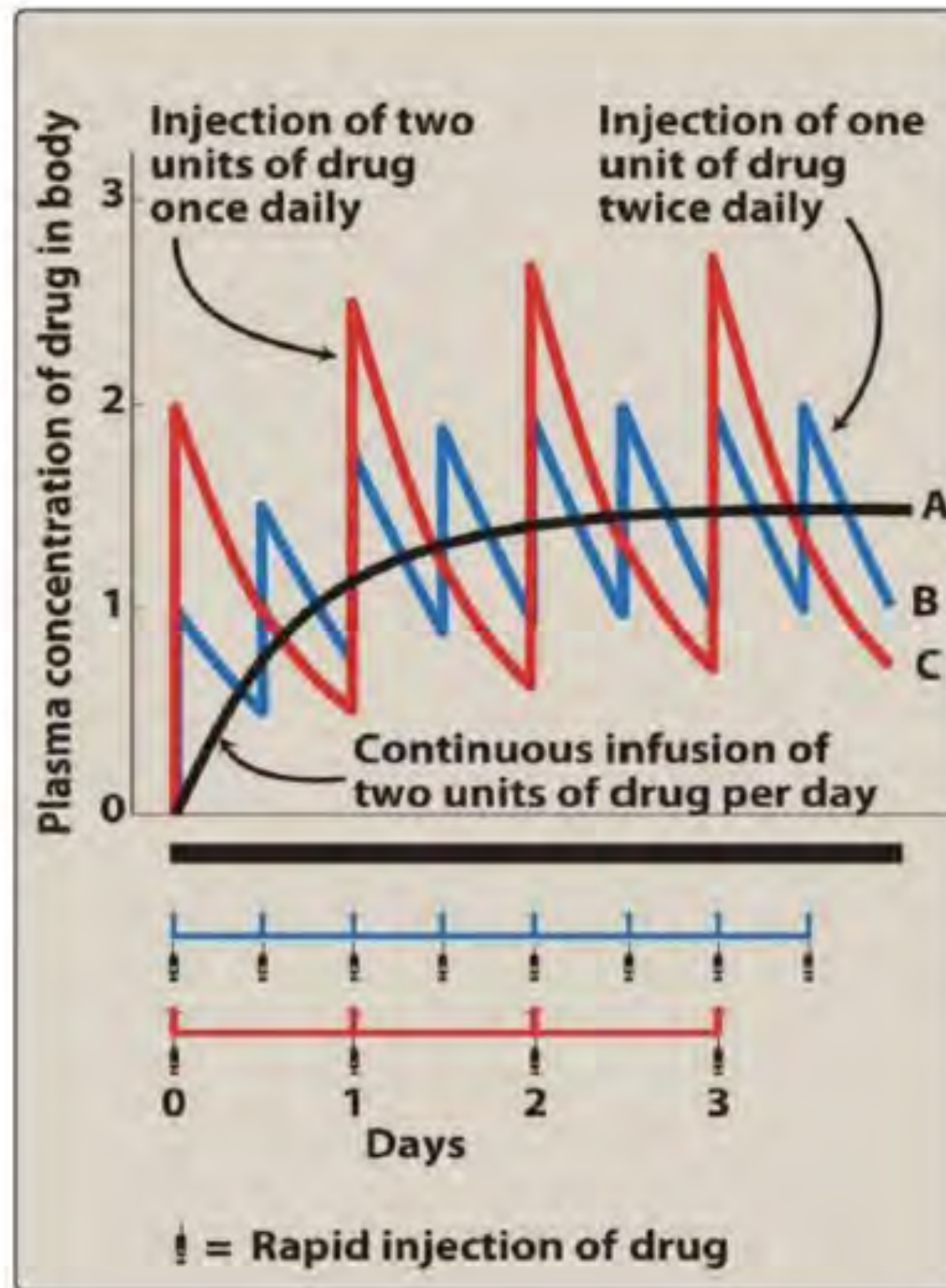
Оптимизация дозировок



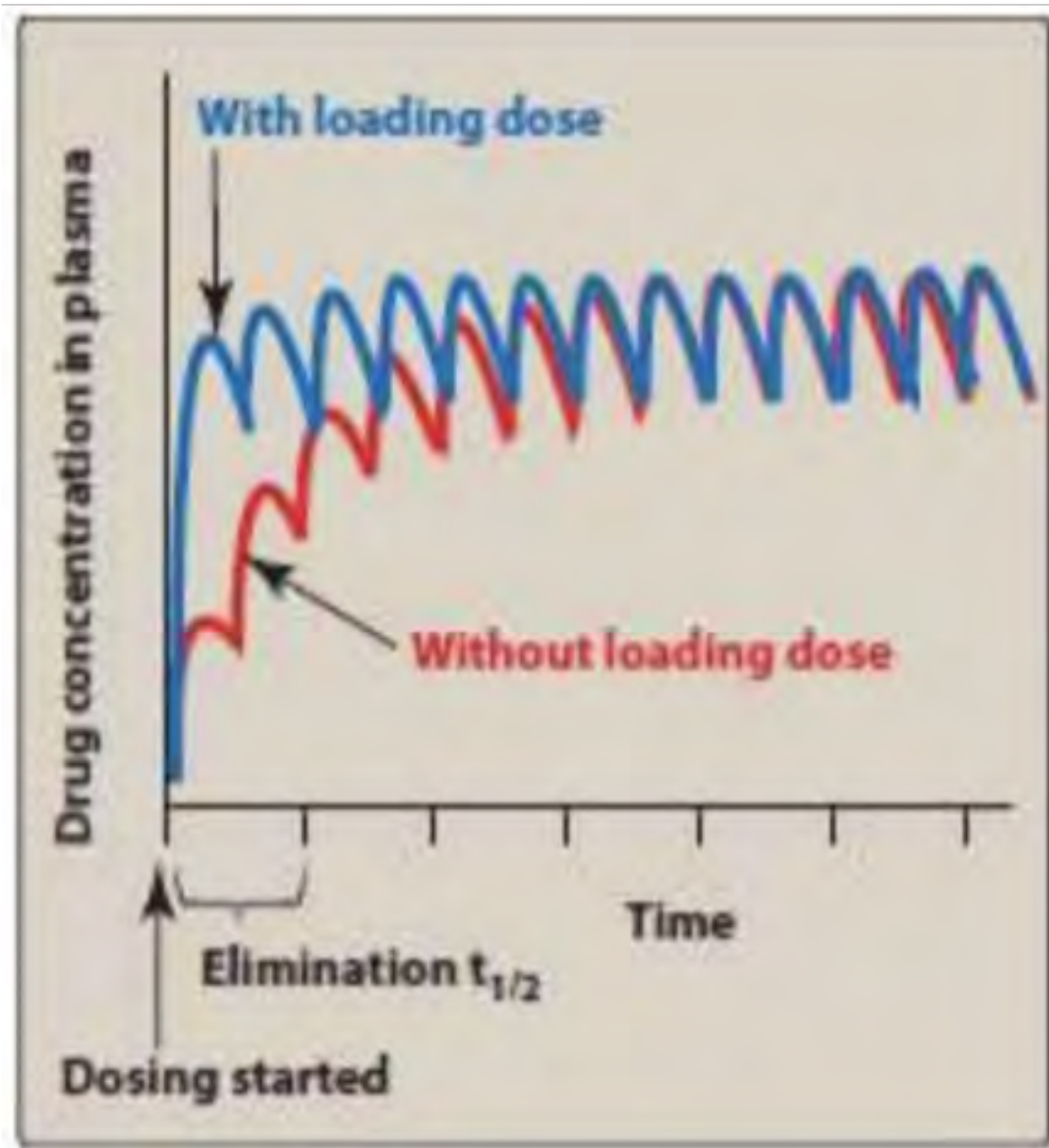
Оптимизация дозировок



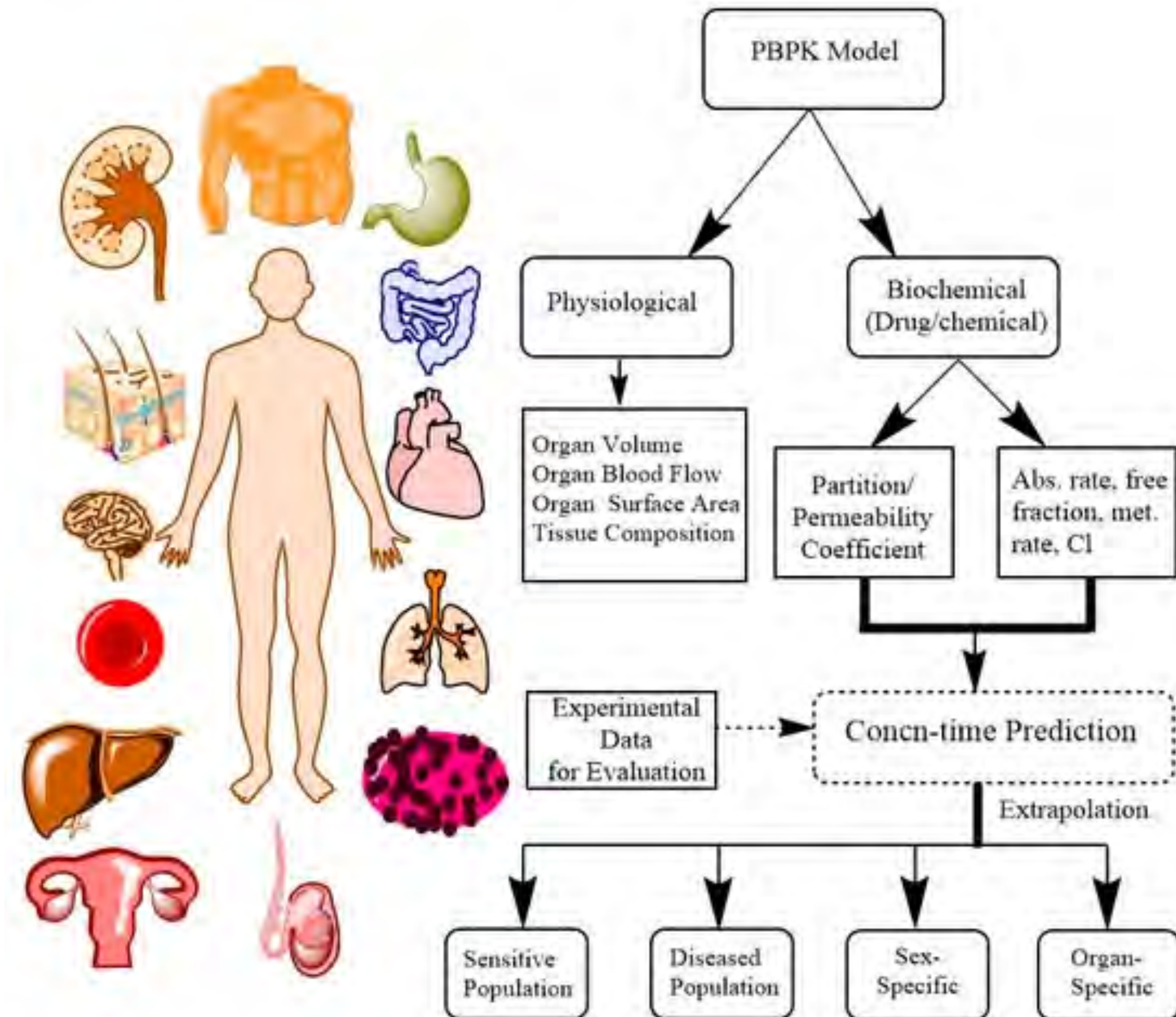
Оптимизация дозировок



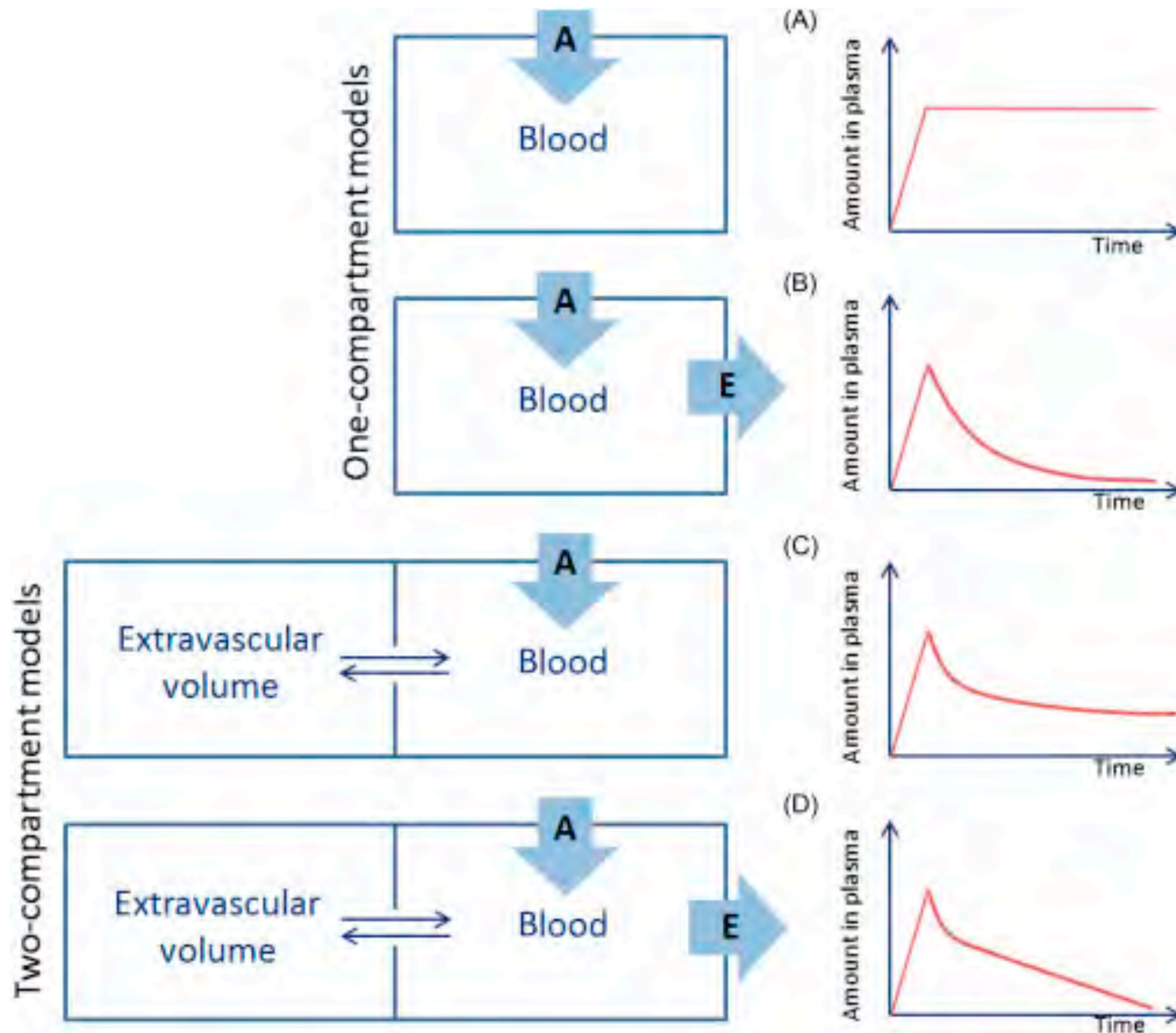
Оптимизация дозировок



Фармакокинетические модели



Модели одномерного компартмента



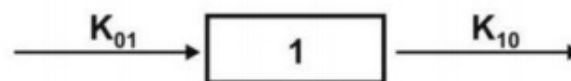
Модели многокомпарментные

Model 1



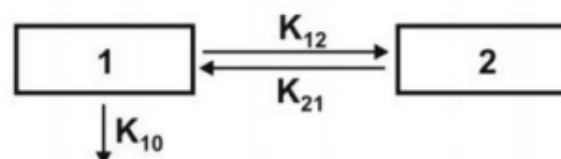
One-compartment open model, intravenous administration

Model 2



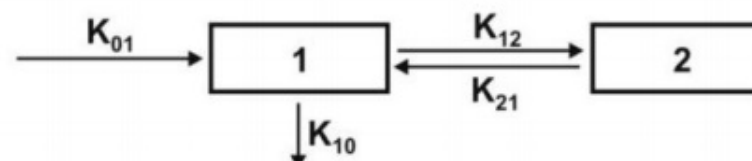
One-compartment open model, extravascular (oral, rectal, etc.) administration

Model 3



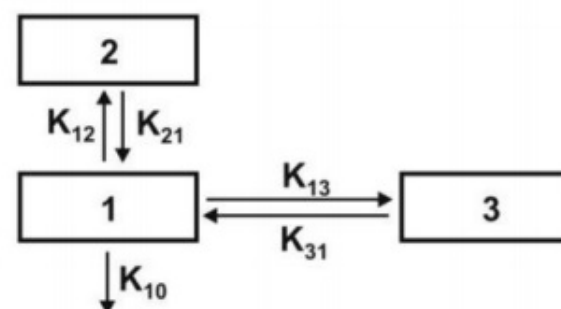
Two-compartment open model, intravenous administration

Model 4



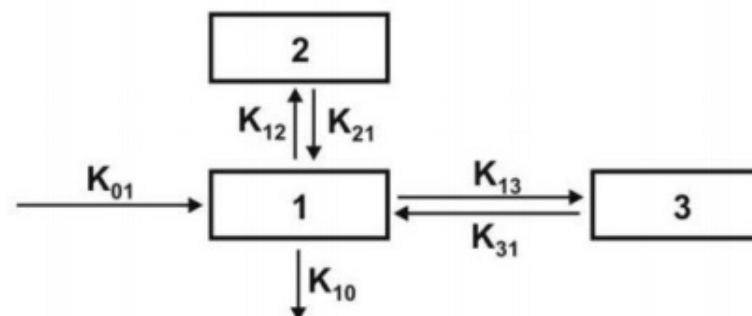
Two-compartment open model, extravascular administration

Model 5



Three-compartment open model, intravenous administration

Model 6



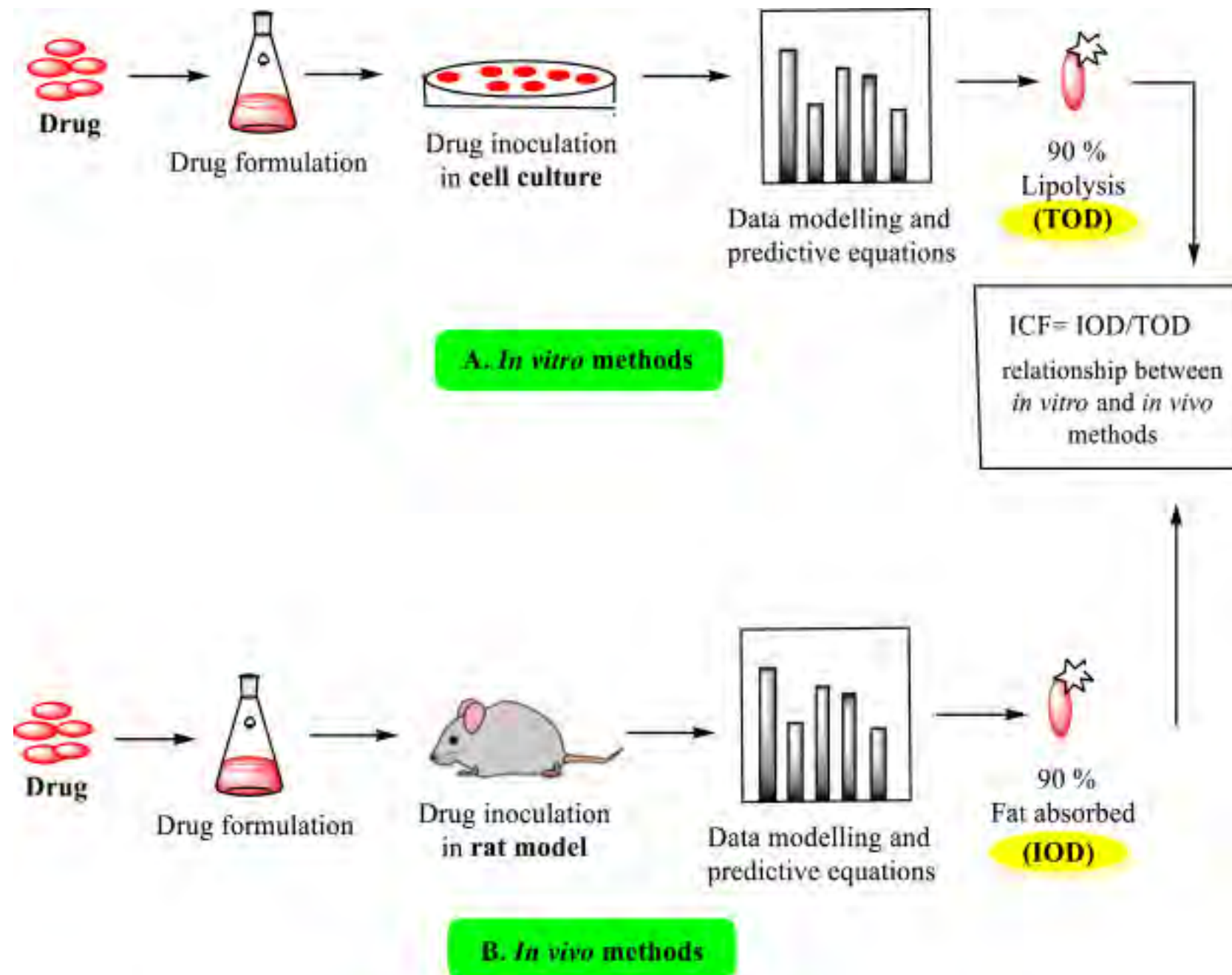
Three-compartment open model, extravascular administration

Пре-клинические исследования

Цели и задачи доклинических испытаний. Оценка безопасности и эффективности на животных моделях.

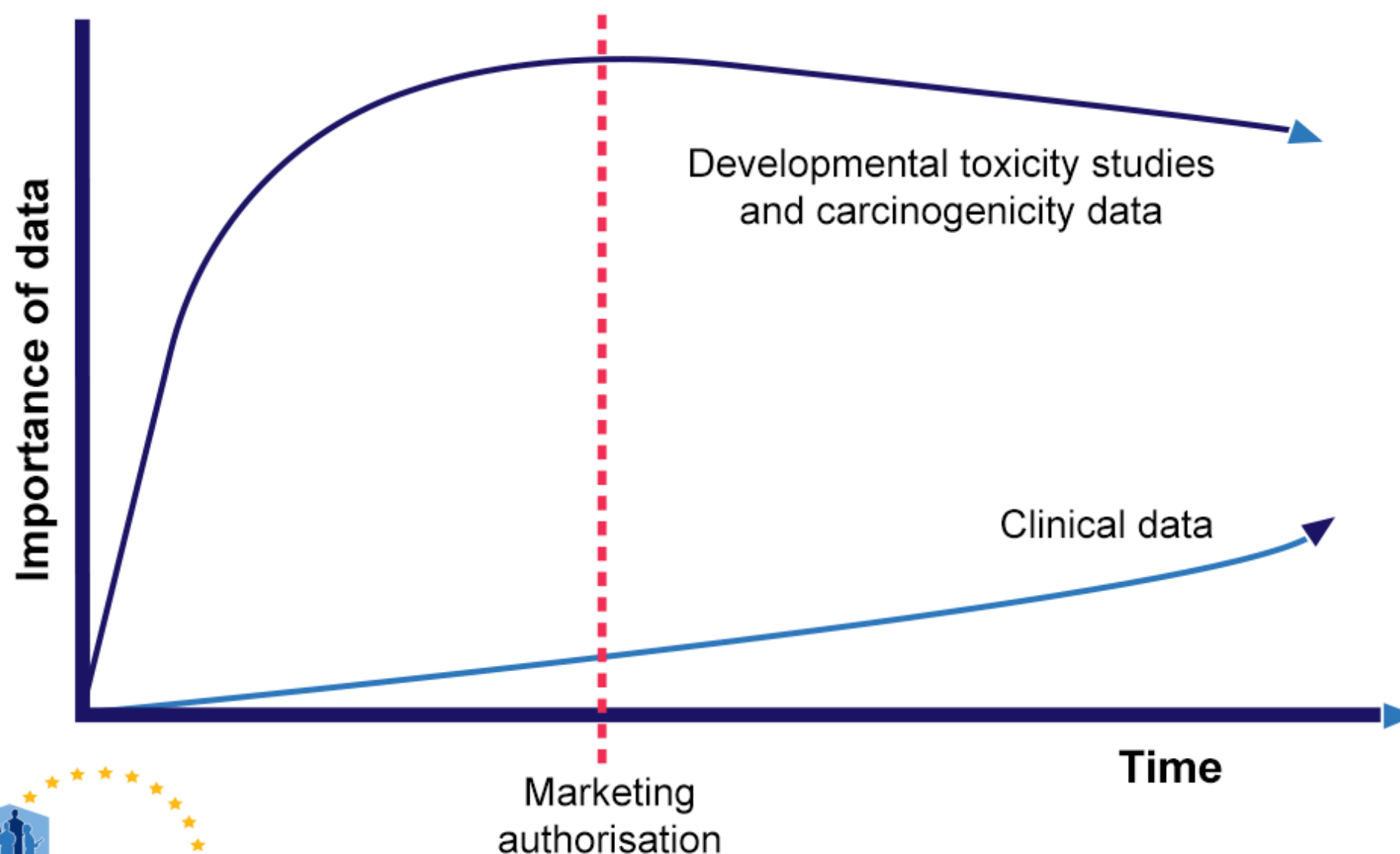
preclinical drug testing process flowchart

In vitro и in vivo исследования



Токсикологическая оценка

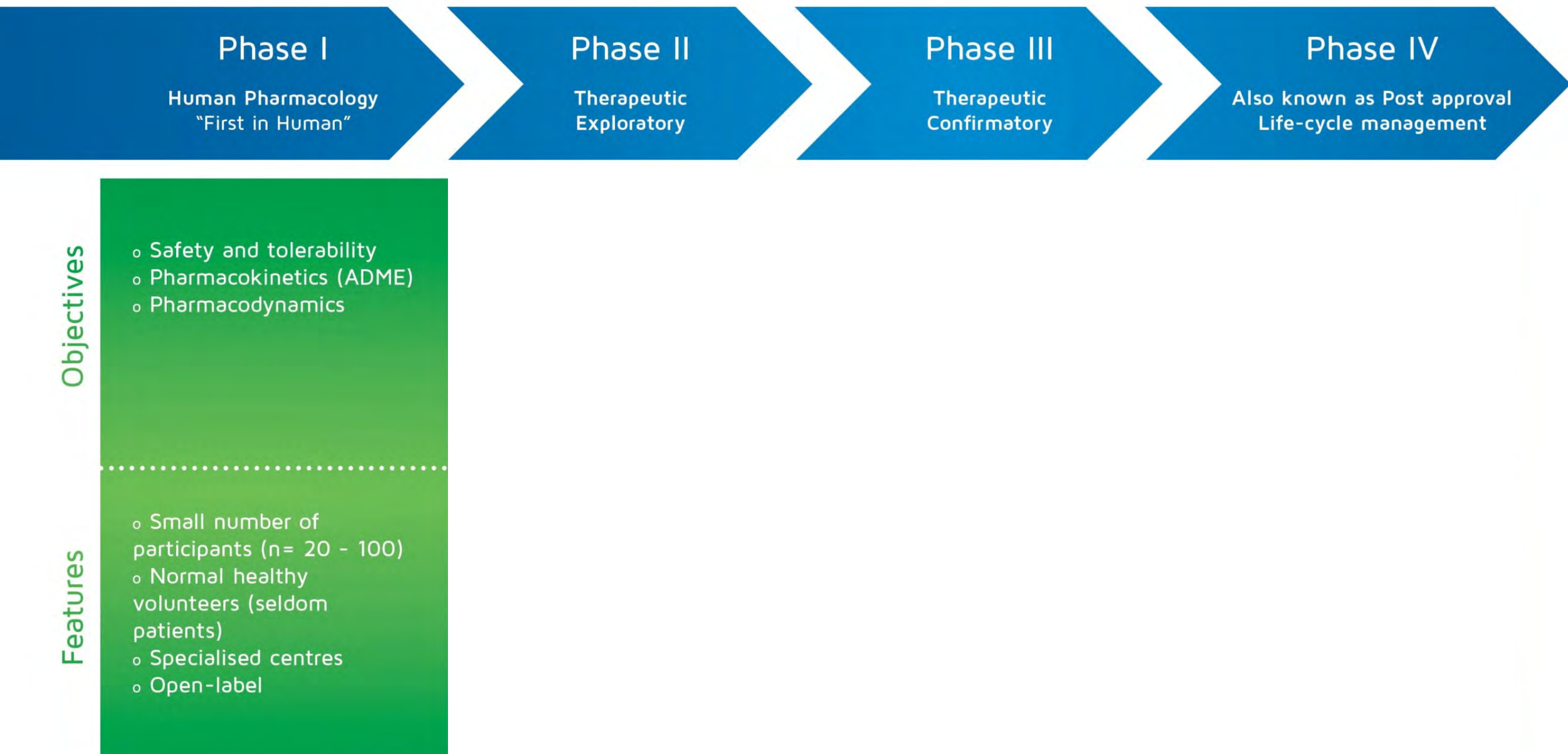
Importance of developmental toxicity and carcinogenicity data vs clinical data



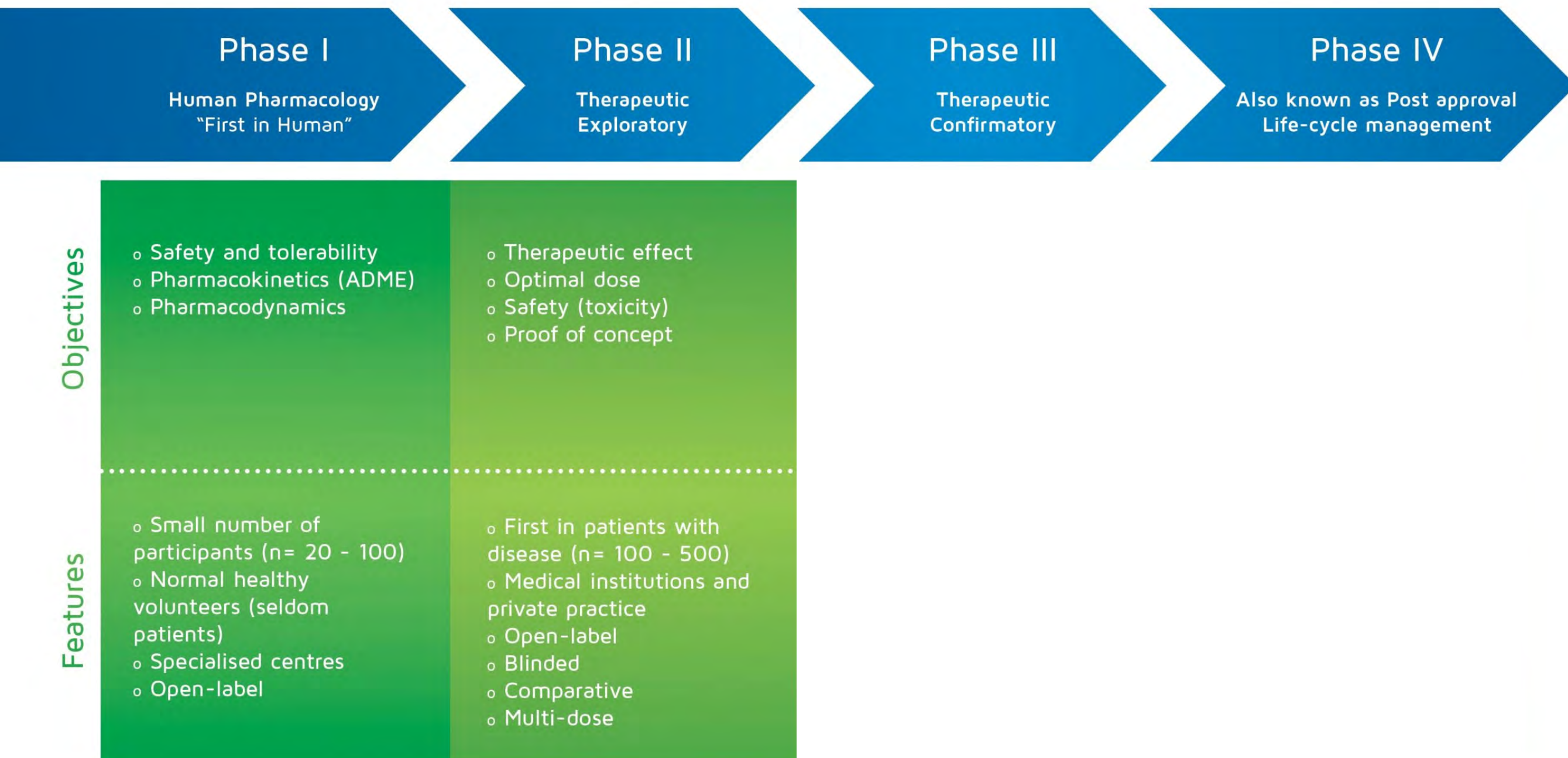
Клинические испытания: общие сведения



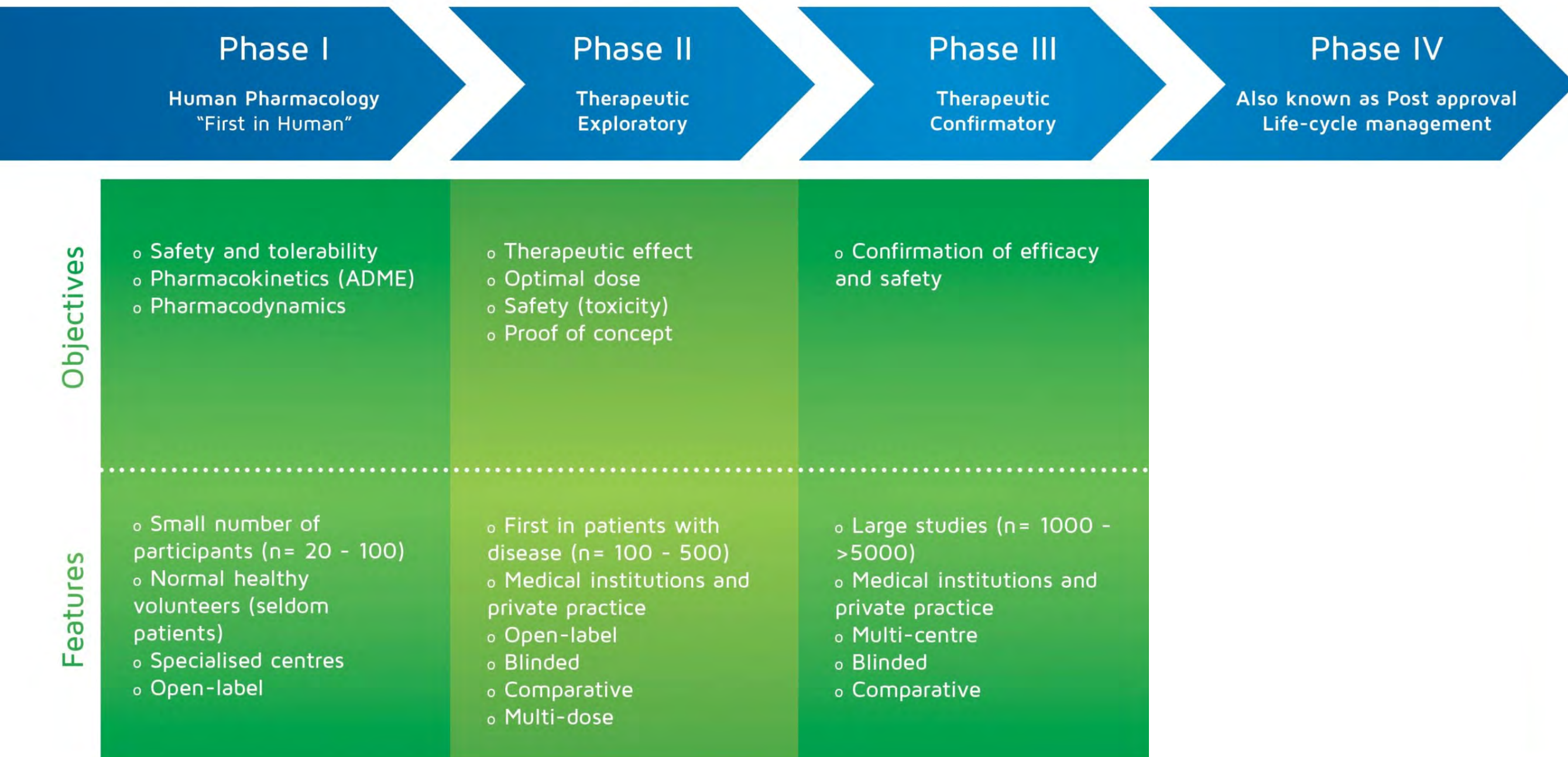
Фаза I: безопасность и дозирование



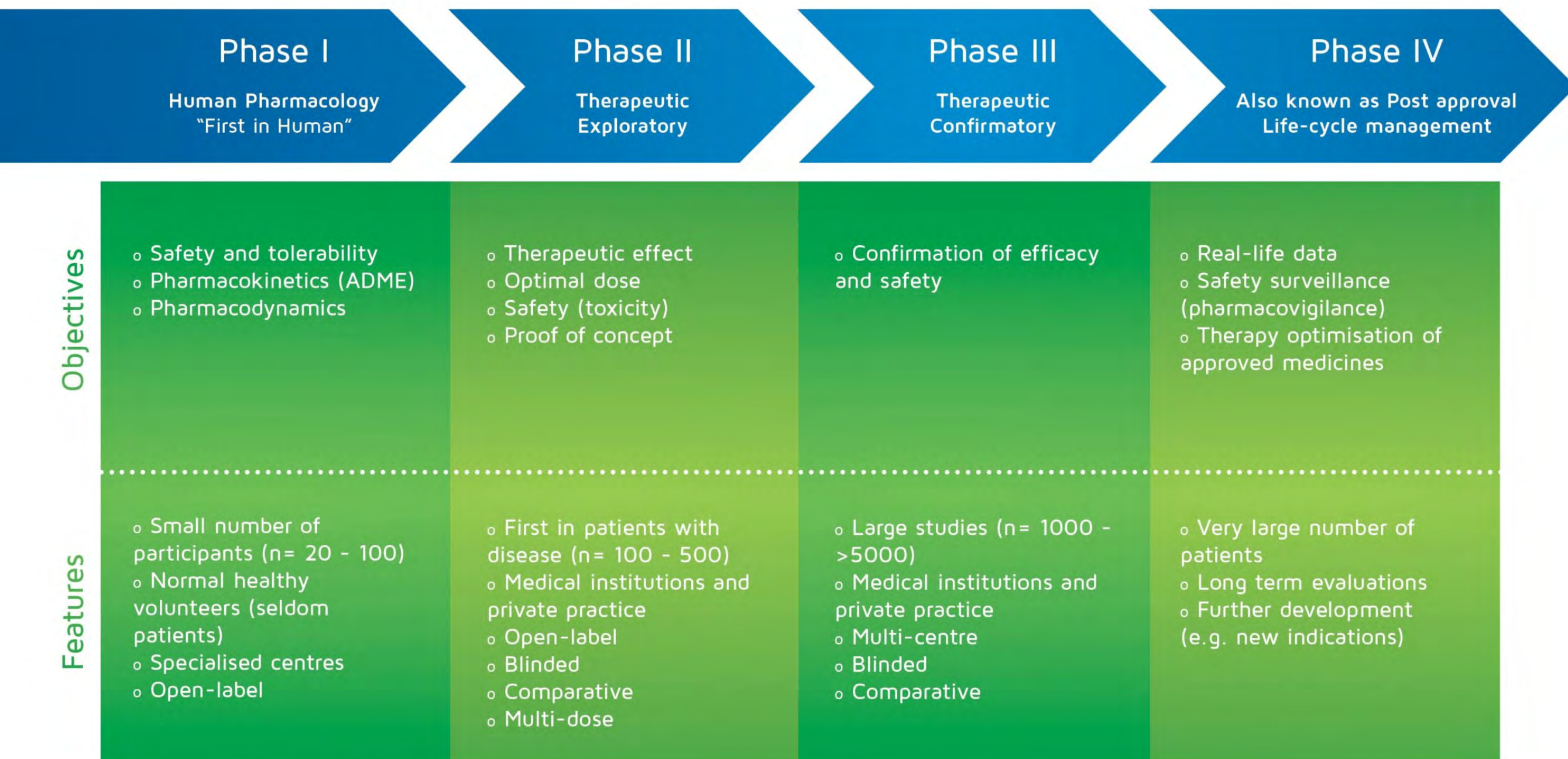
Фаза II: эффективность и побочные эффекты



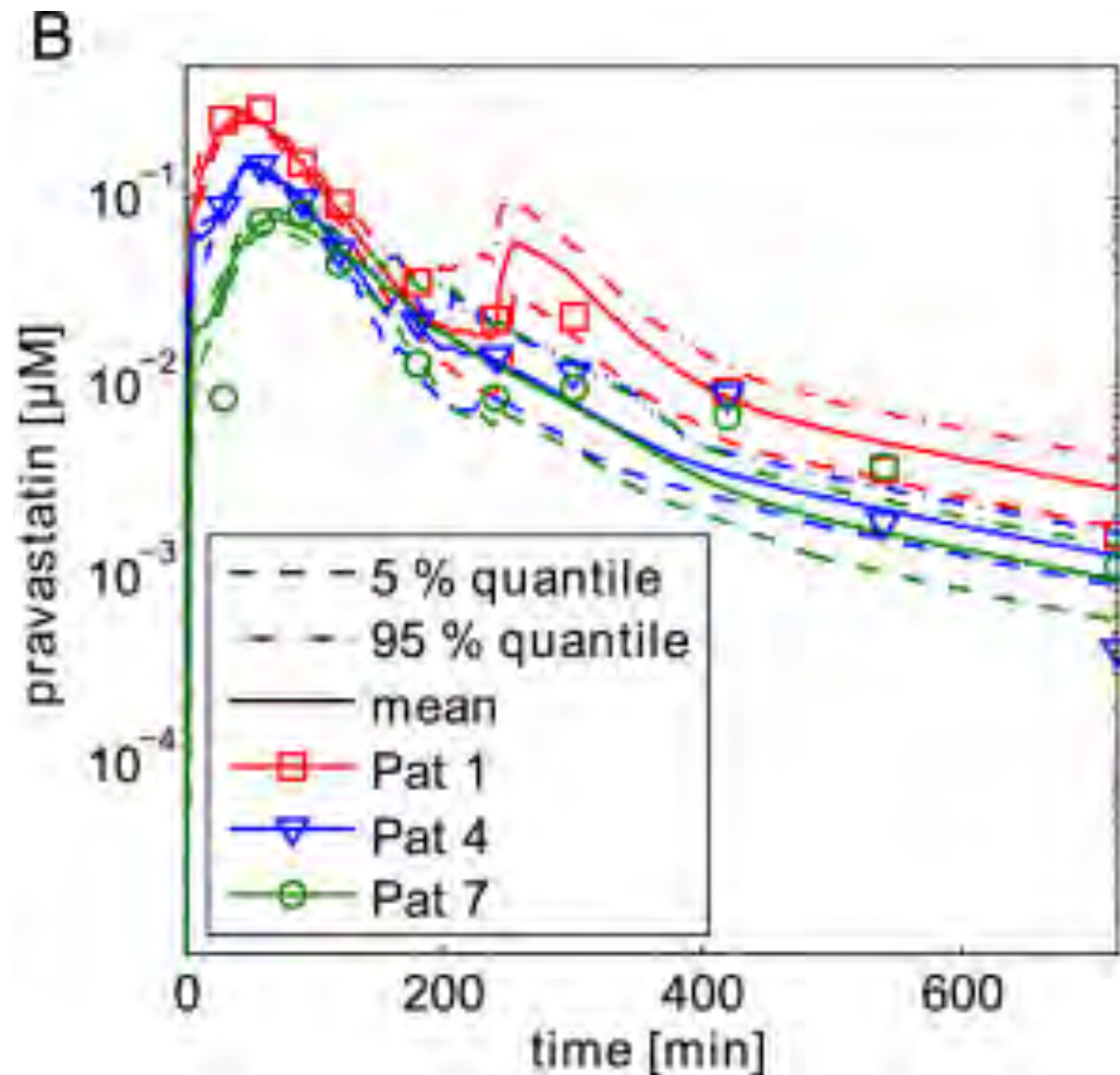
Фаза II: подтверждение и сравнение



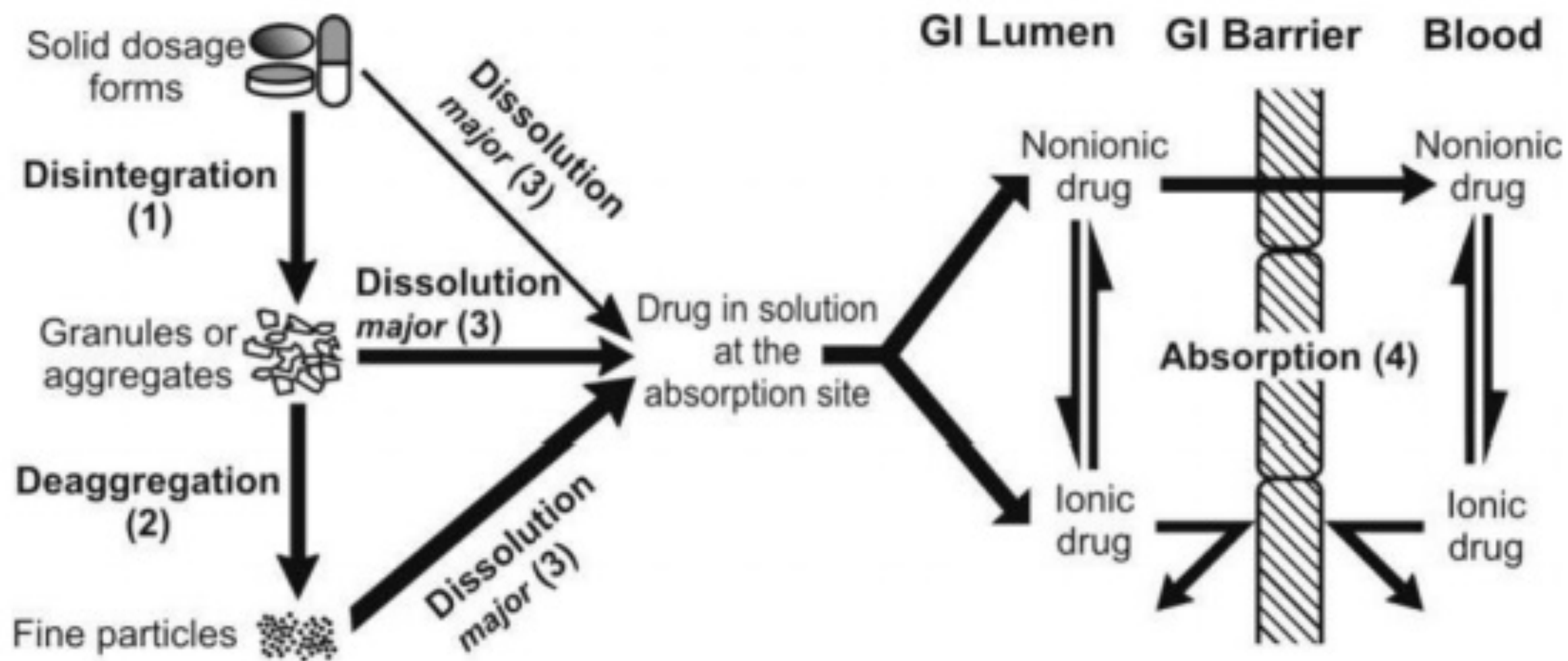
Фаза IV: наблюдение и сбор сведений



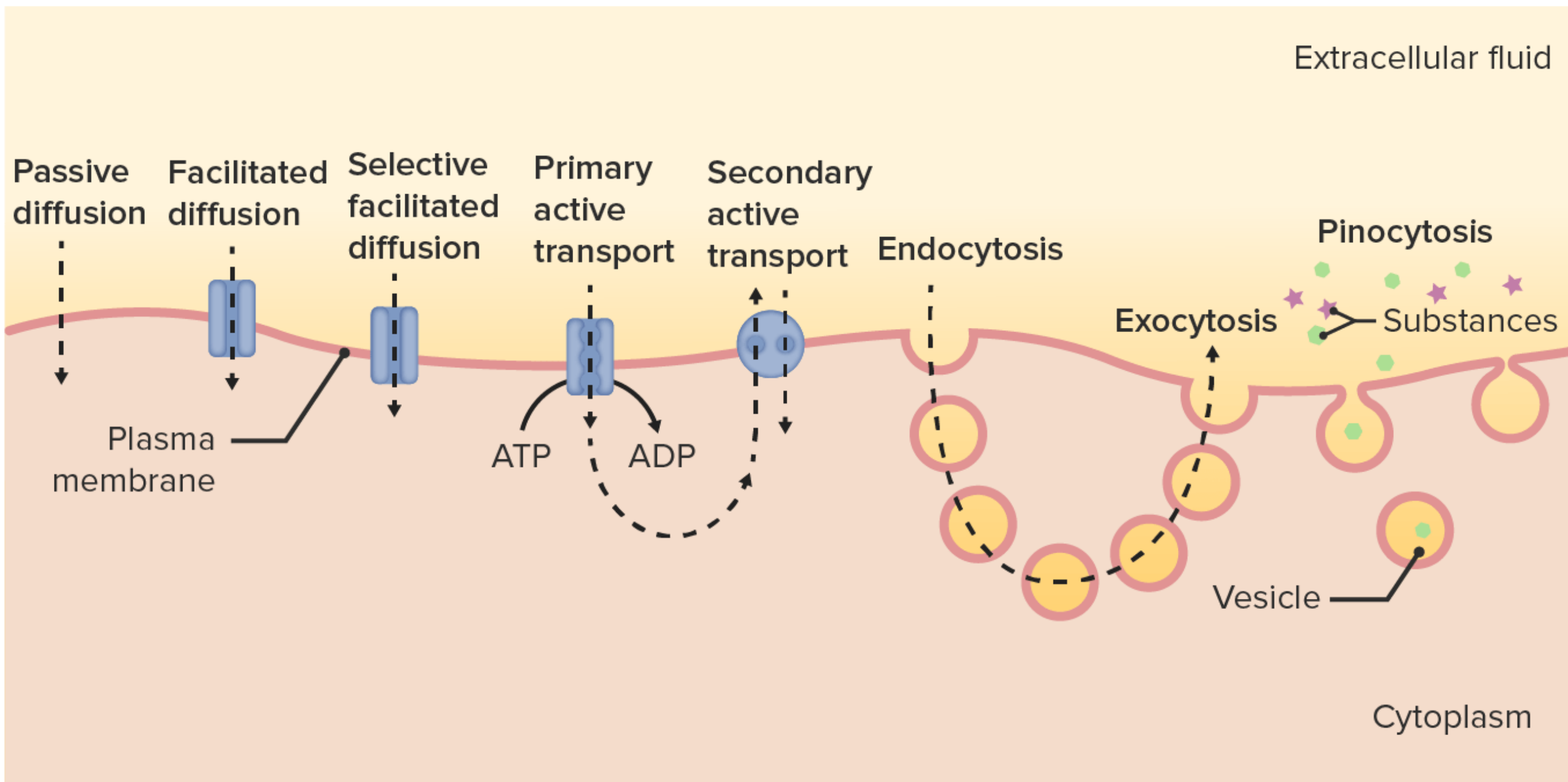
Использование фармакокинетики в терапии



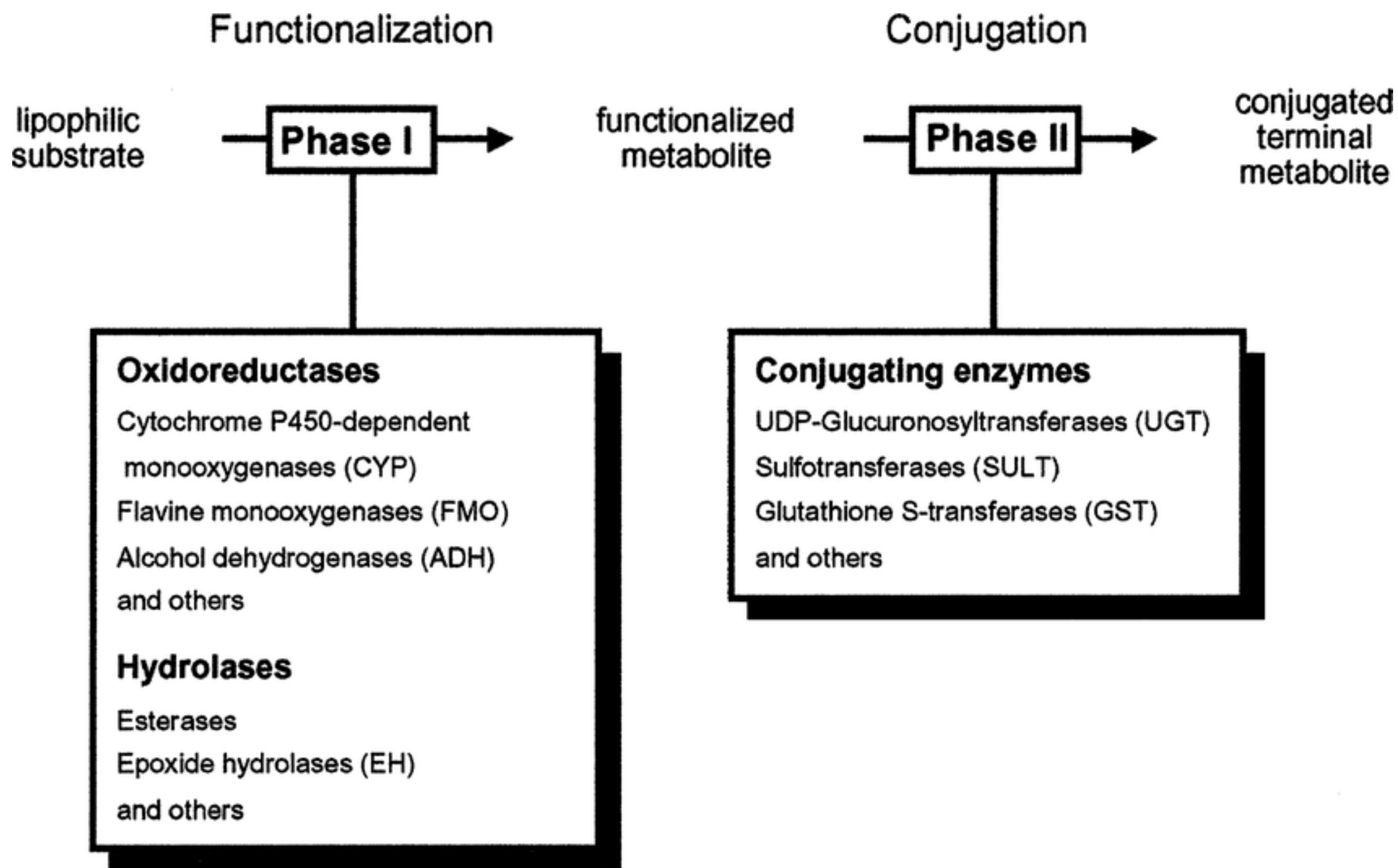
Абсорбция лекарств (А)



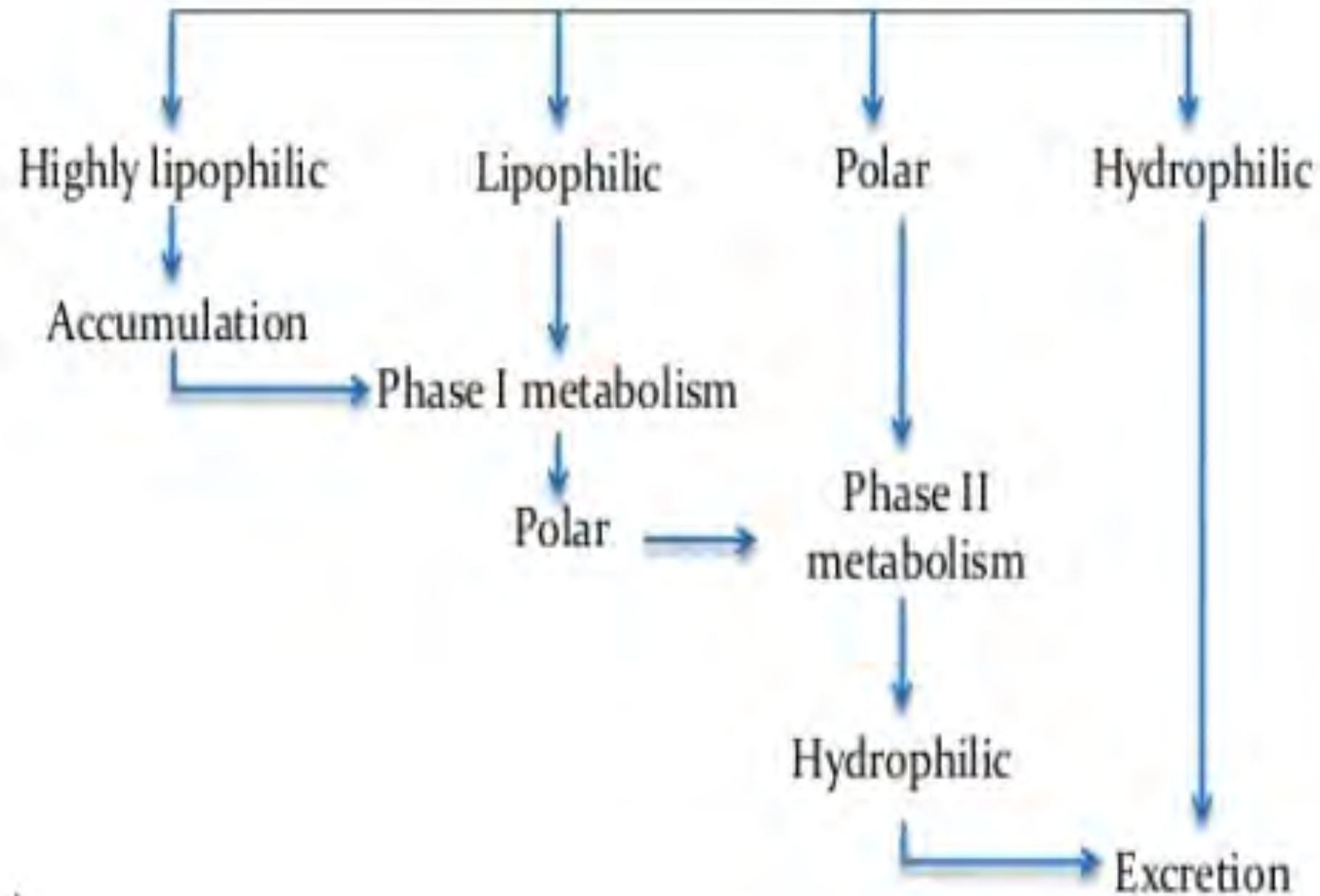
Распределение лекарств (D)



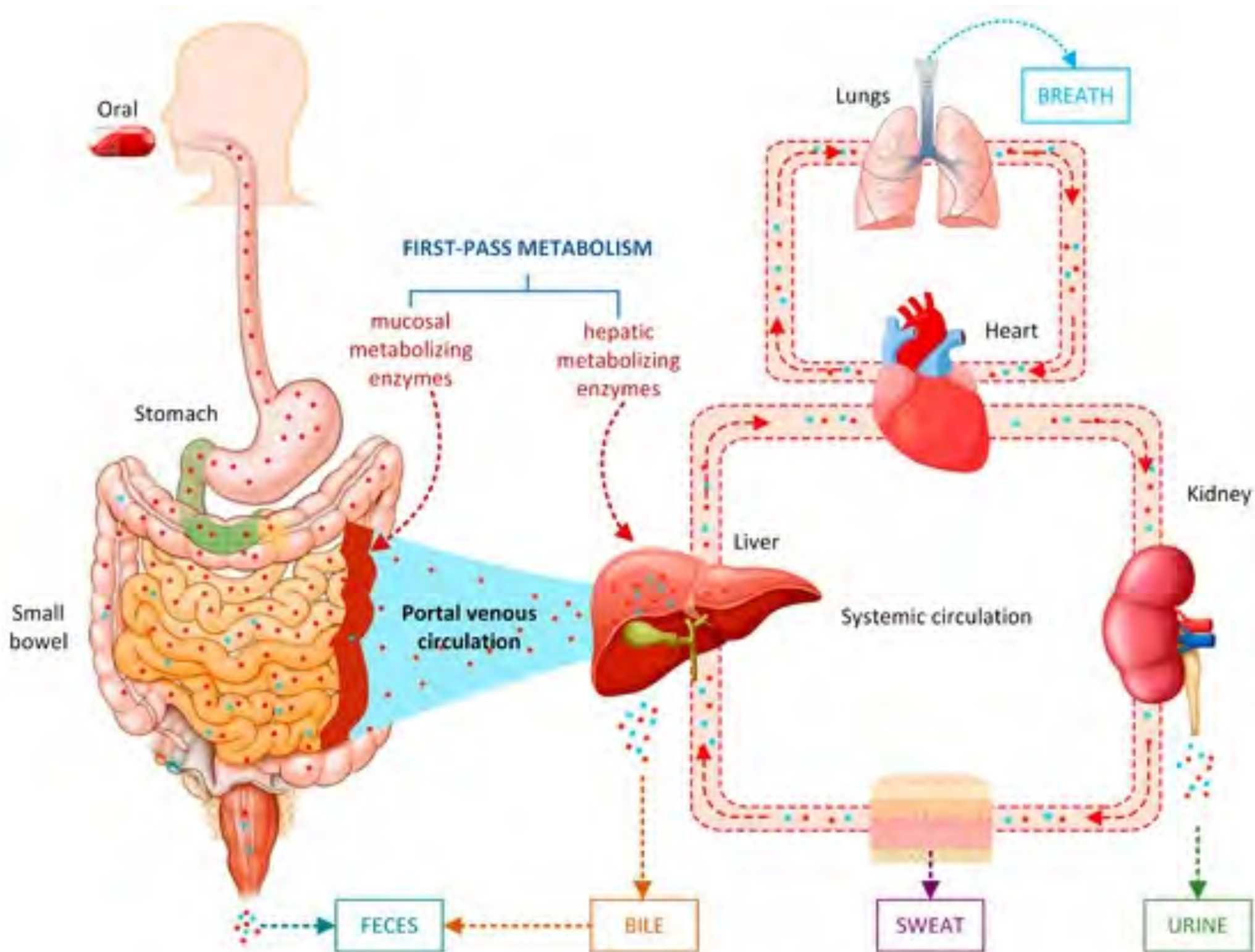
Метаболизм лекарств (М)



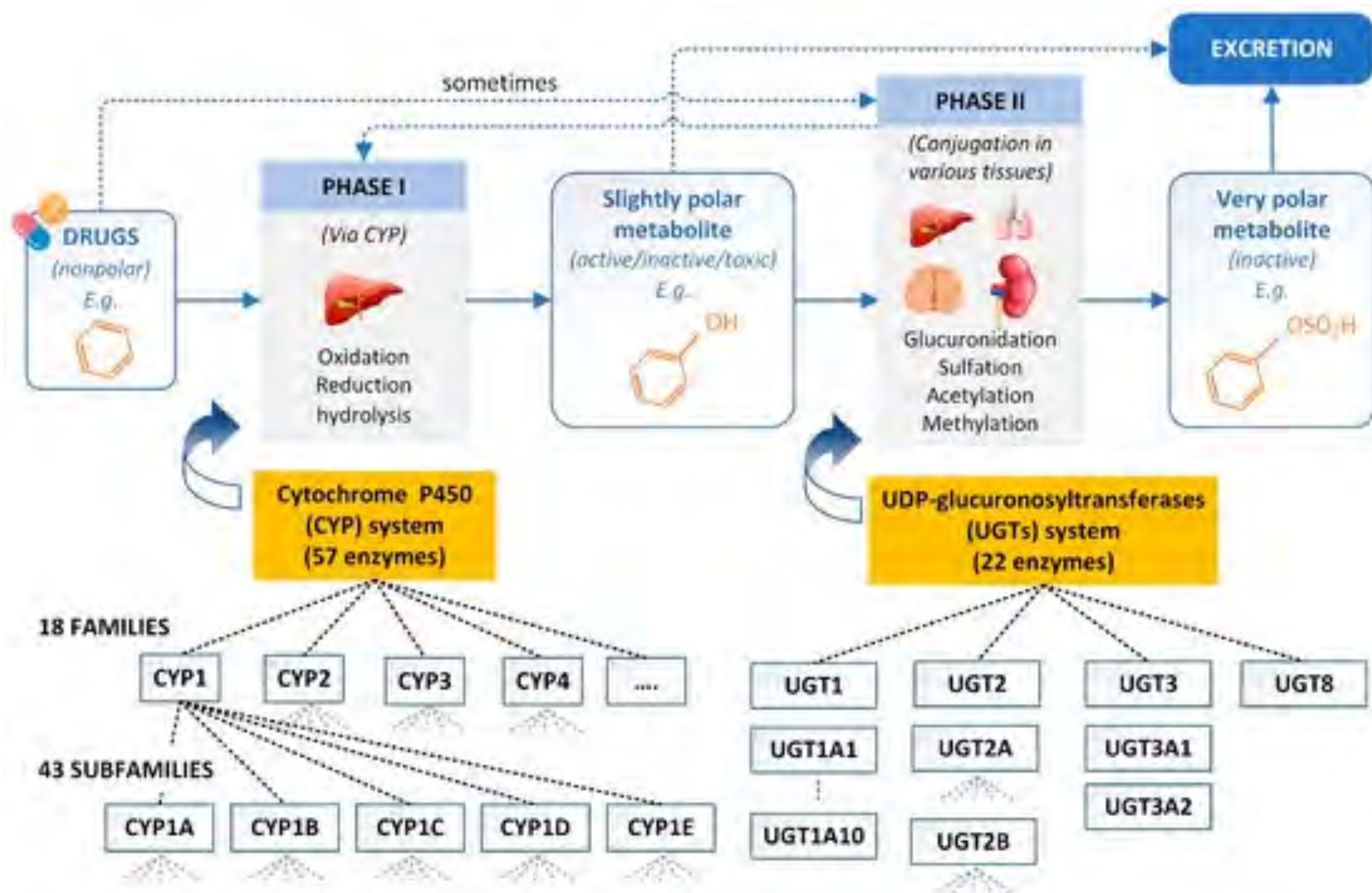
Метаболизм лекарств (М)



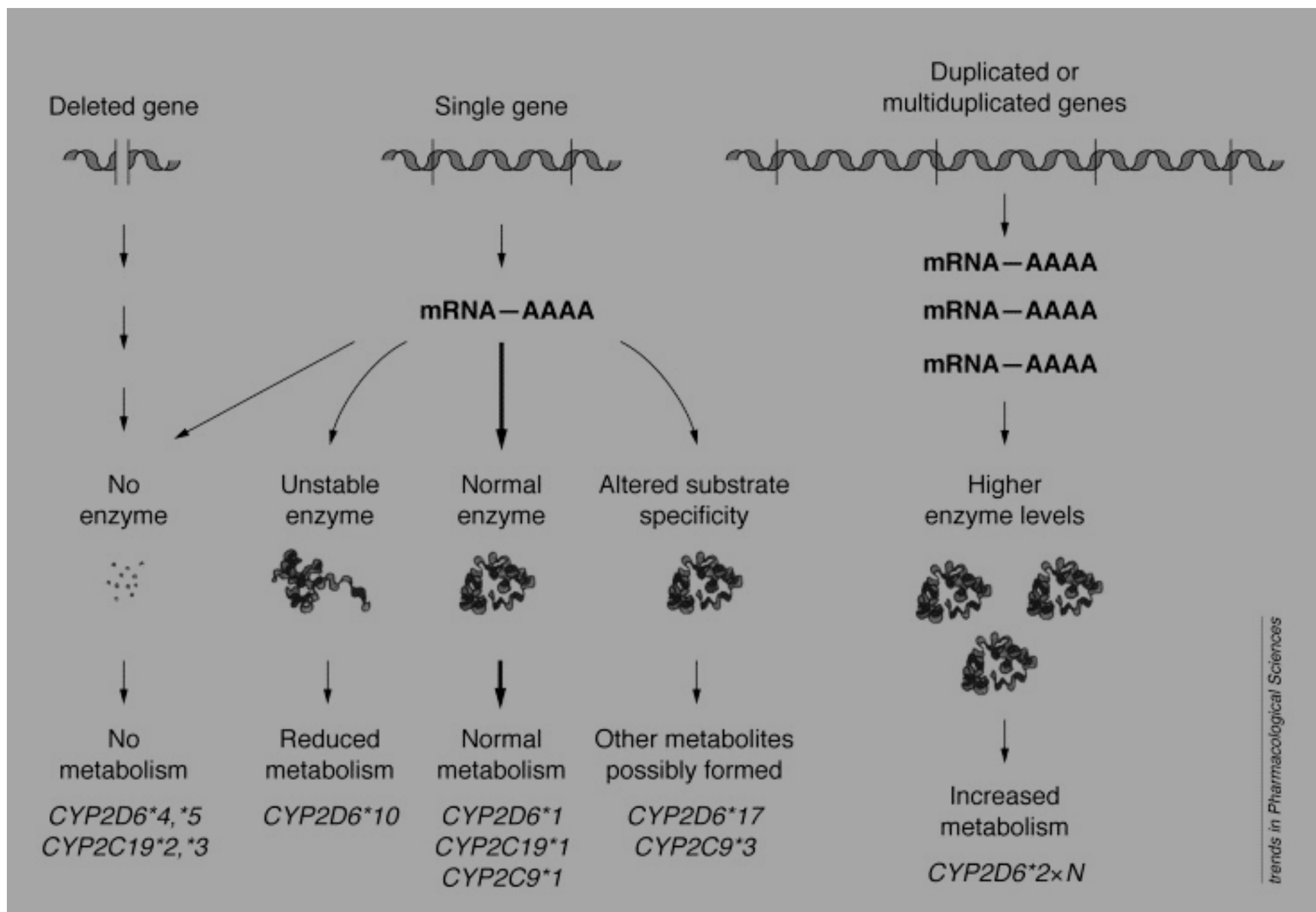
Выведение лекарств (E)



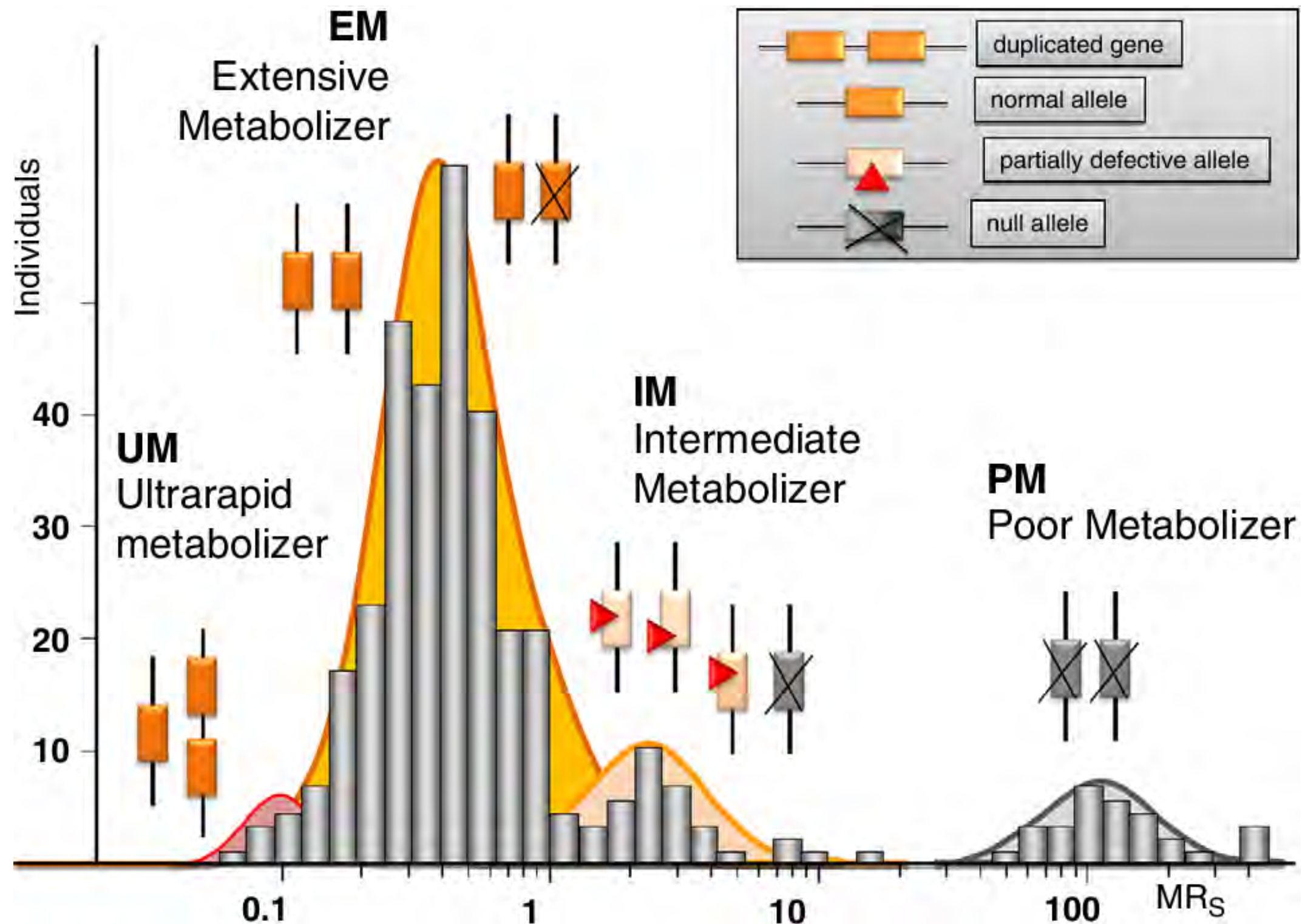
Роль цитохрома P450



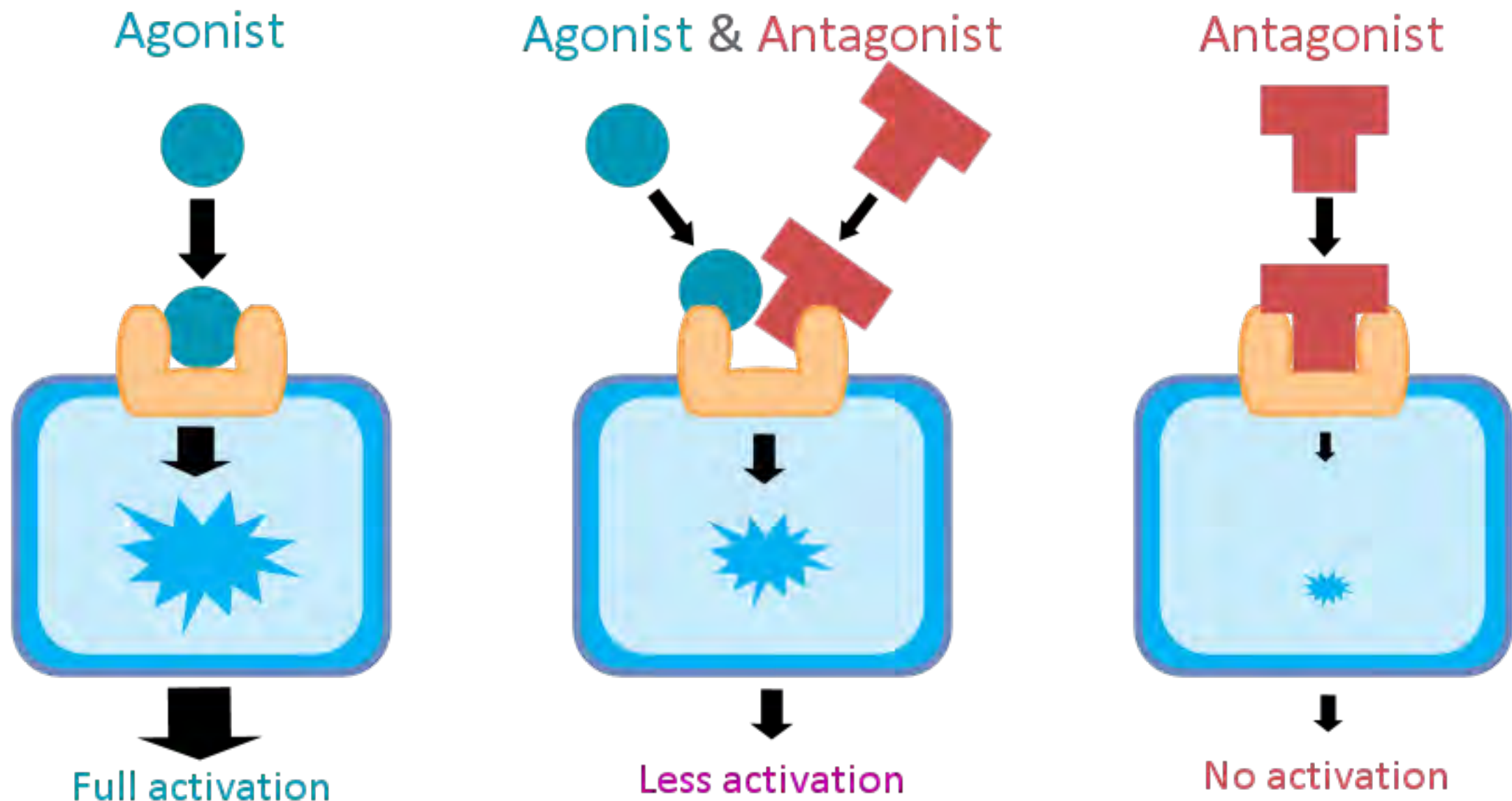
Генетическая вариабельность CYP450



Генетическая вариабельность CYP450

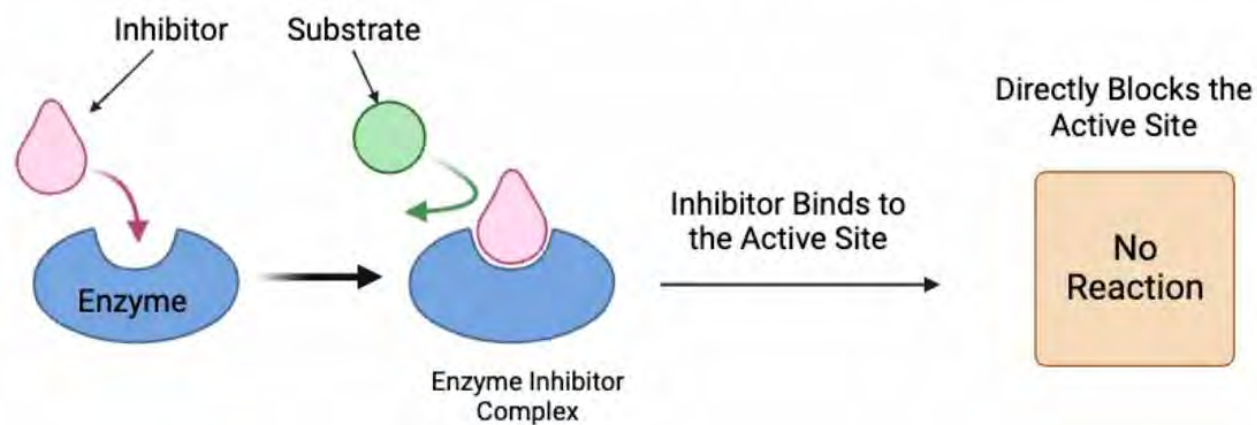


Агонисты и антагонисты рецепторов



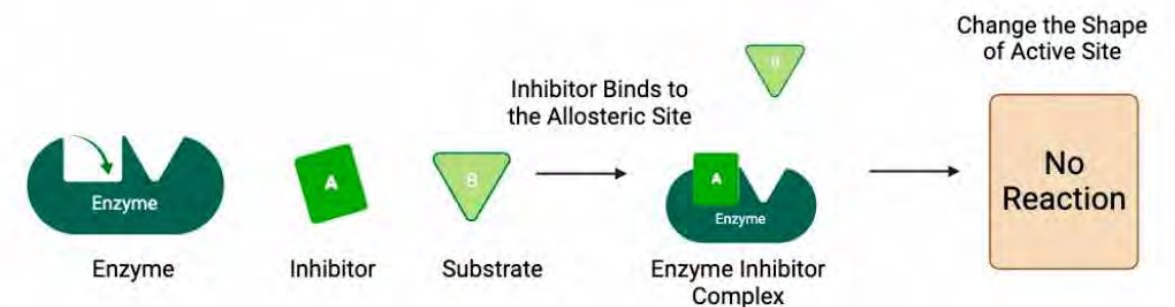
Ингибиторы ферментов

Competitive inhibition



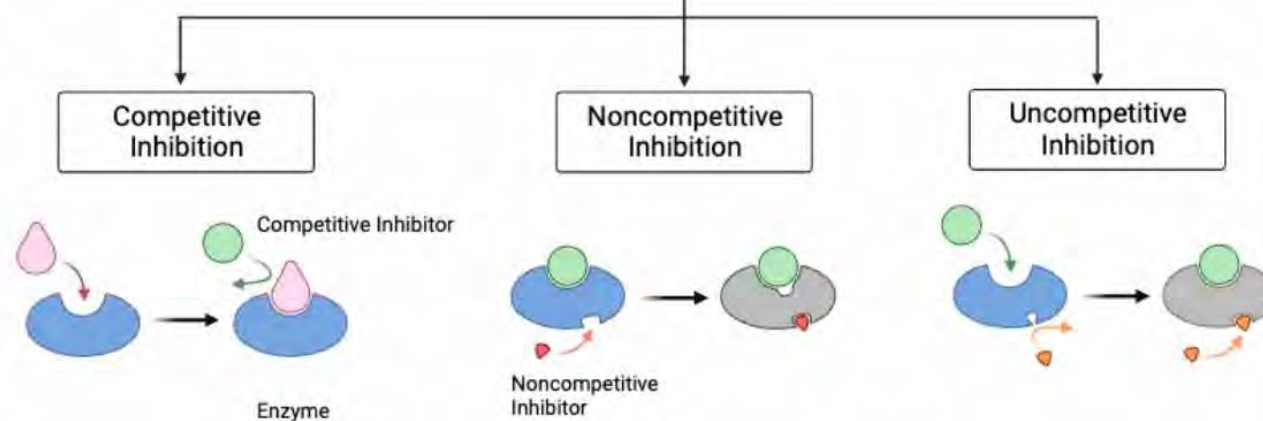
www.Microbiologynote.com

Noncompetitive Inhibition

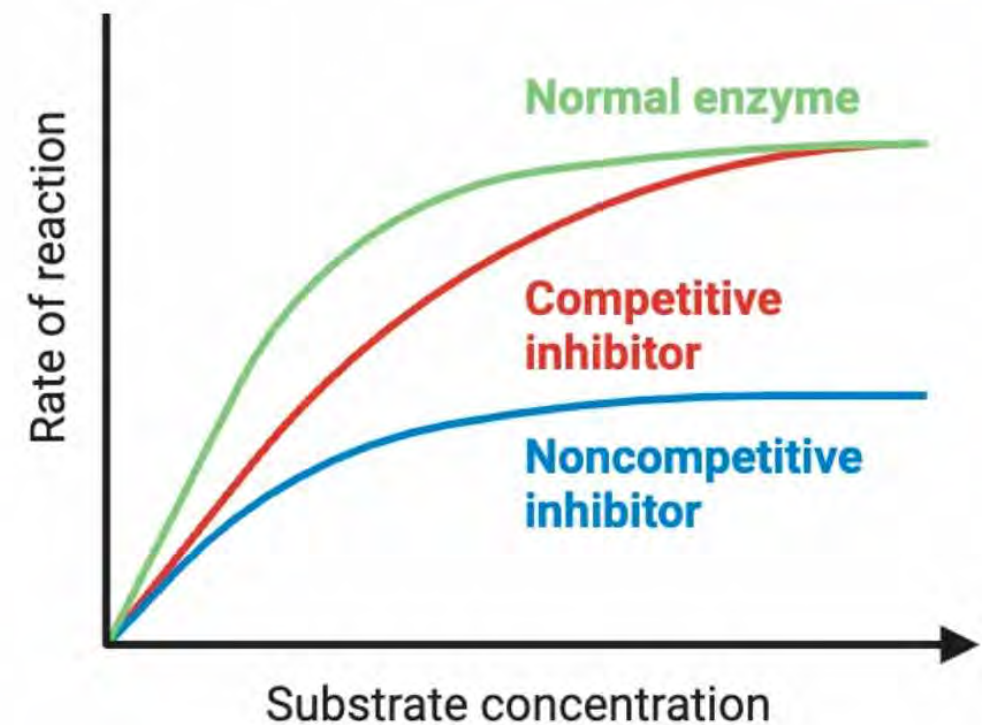


www.Microbiologynote.com

Reversible Inhibition

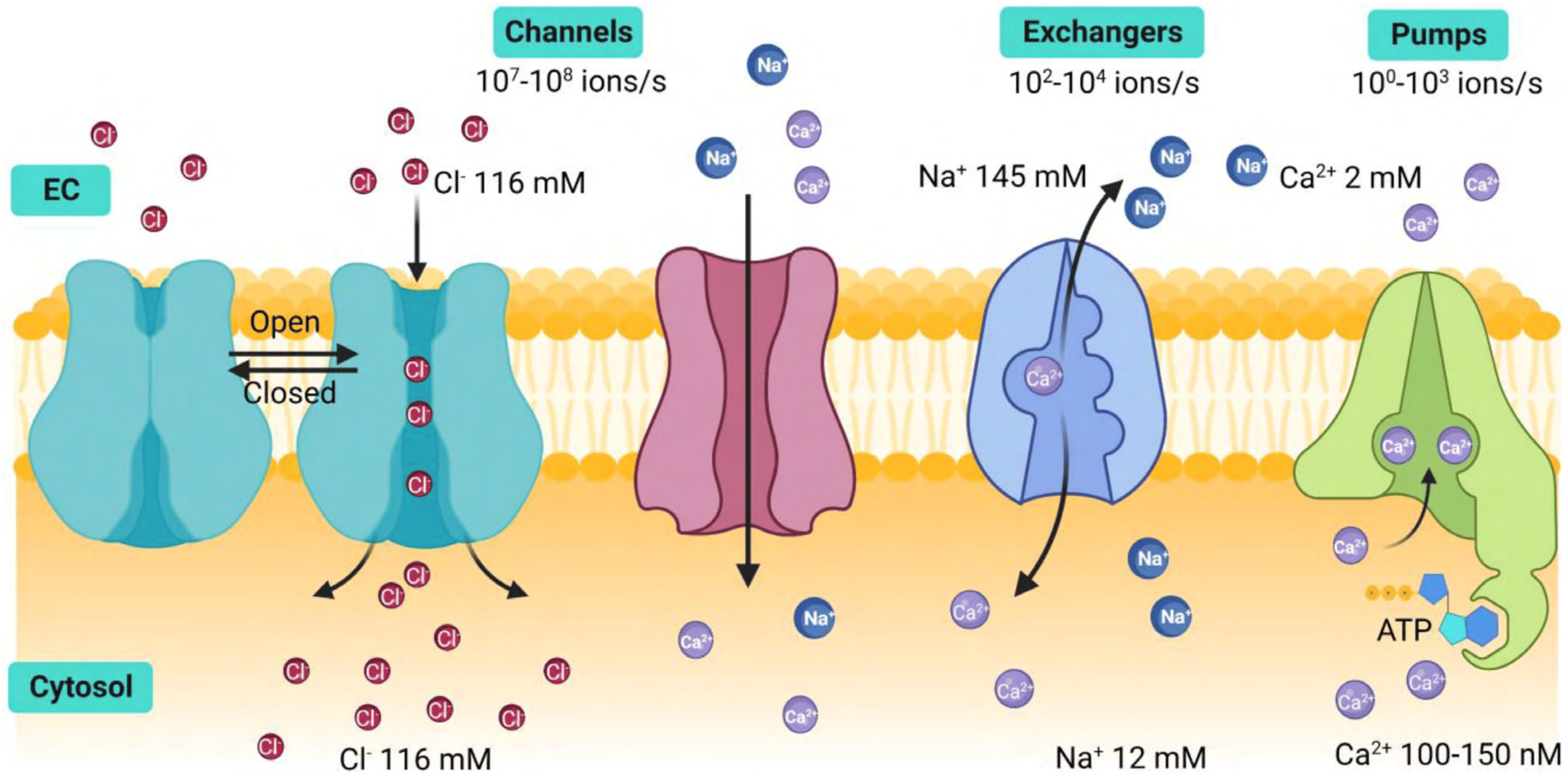


www.Microbiologynote.com



www.Microbiologynote.com

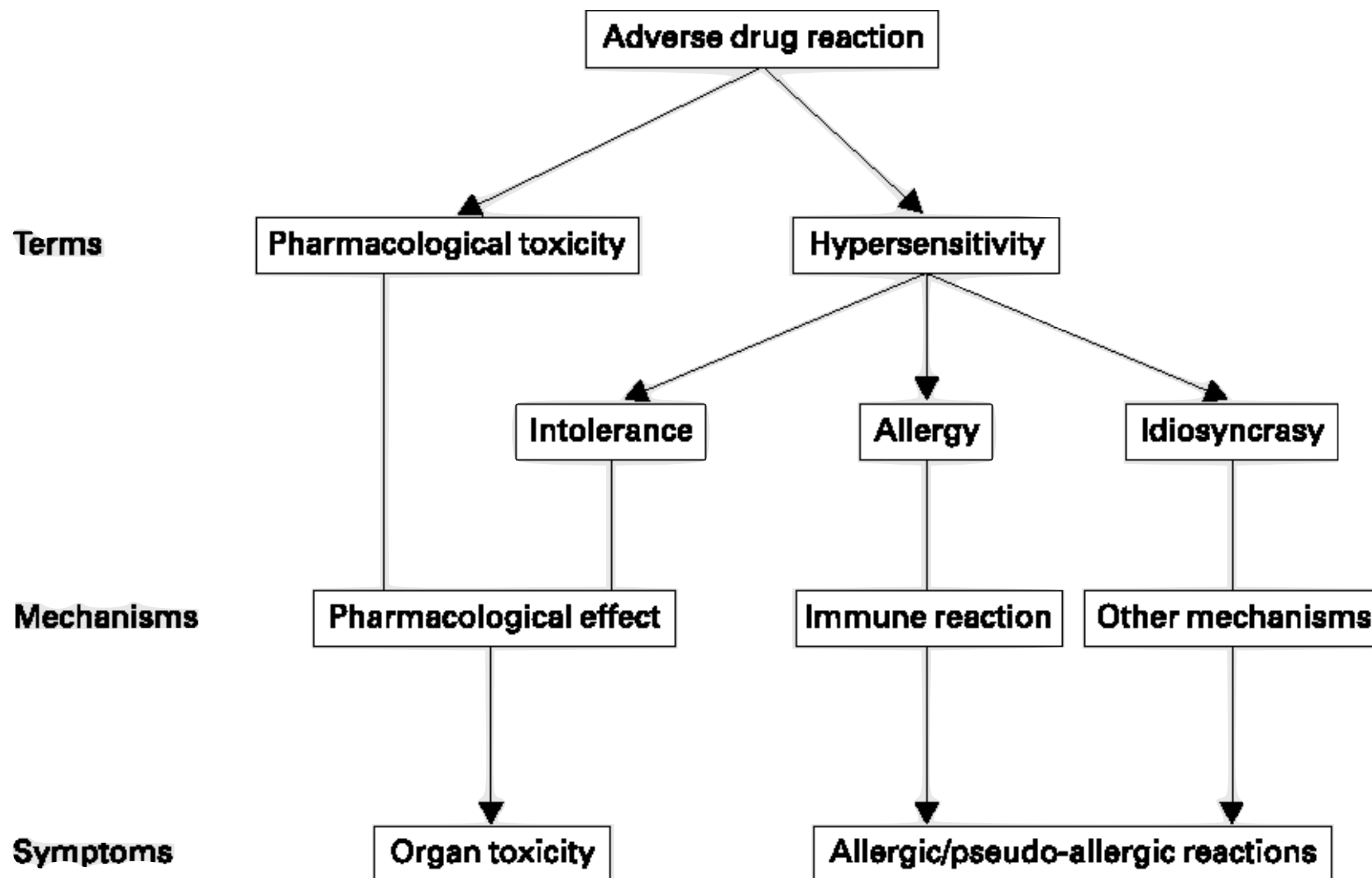
Модуляторы ионных каналов



Модуляторы ионных каналов

	Lorazepam	Epilepsy
	Clonazepam	Anti-spastics
	Diazepam	
K _{ATP} channel blockers	Sulphonylureas:	Type II diabetes
	Tolbutamide	
	Glibenclamide	
	Glipazide	
K ⁺ channel blocker	Amiodarone	Cardiac arrhythmia
	Dofetilide	
	Sotalol	
Ca ²⁺ channel blockers	Verapamil	Cardiac arrhythmia
	Nifedipine	Arterial hypertension
	Diltiazem	
	Amlodipine	
	Felodipine	
	Lacidipine	
Na ⁺ channel blockers	Lidocaine	Local anesthesia
	Lamotrigine	Epilepsy
	Phenytoin	
	Carbamazepine	
	Chinidine	Cardiac arrhythmia
	Digoxin	

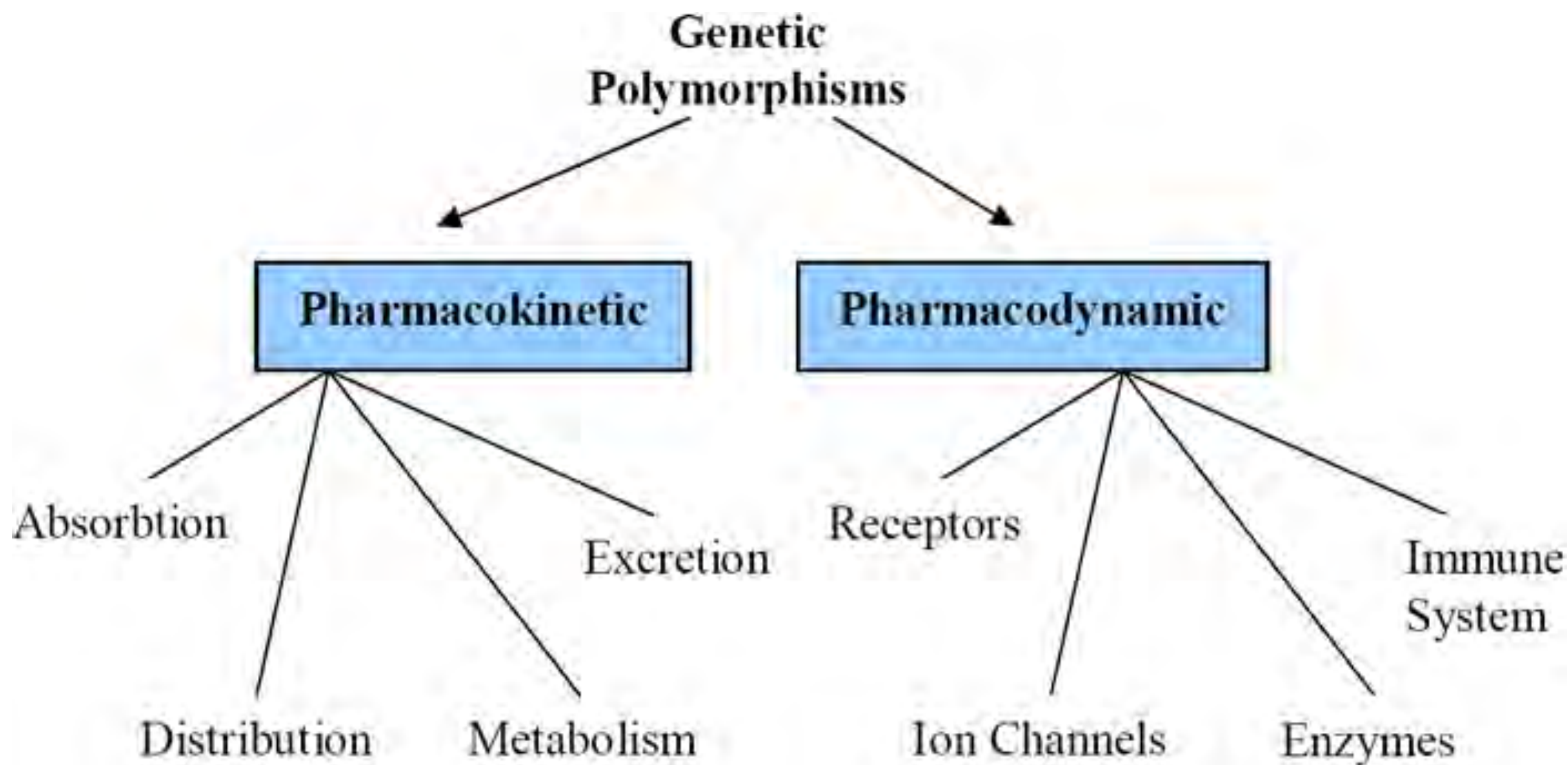
Побочные эффекты лекарств



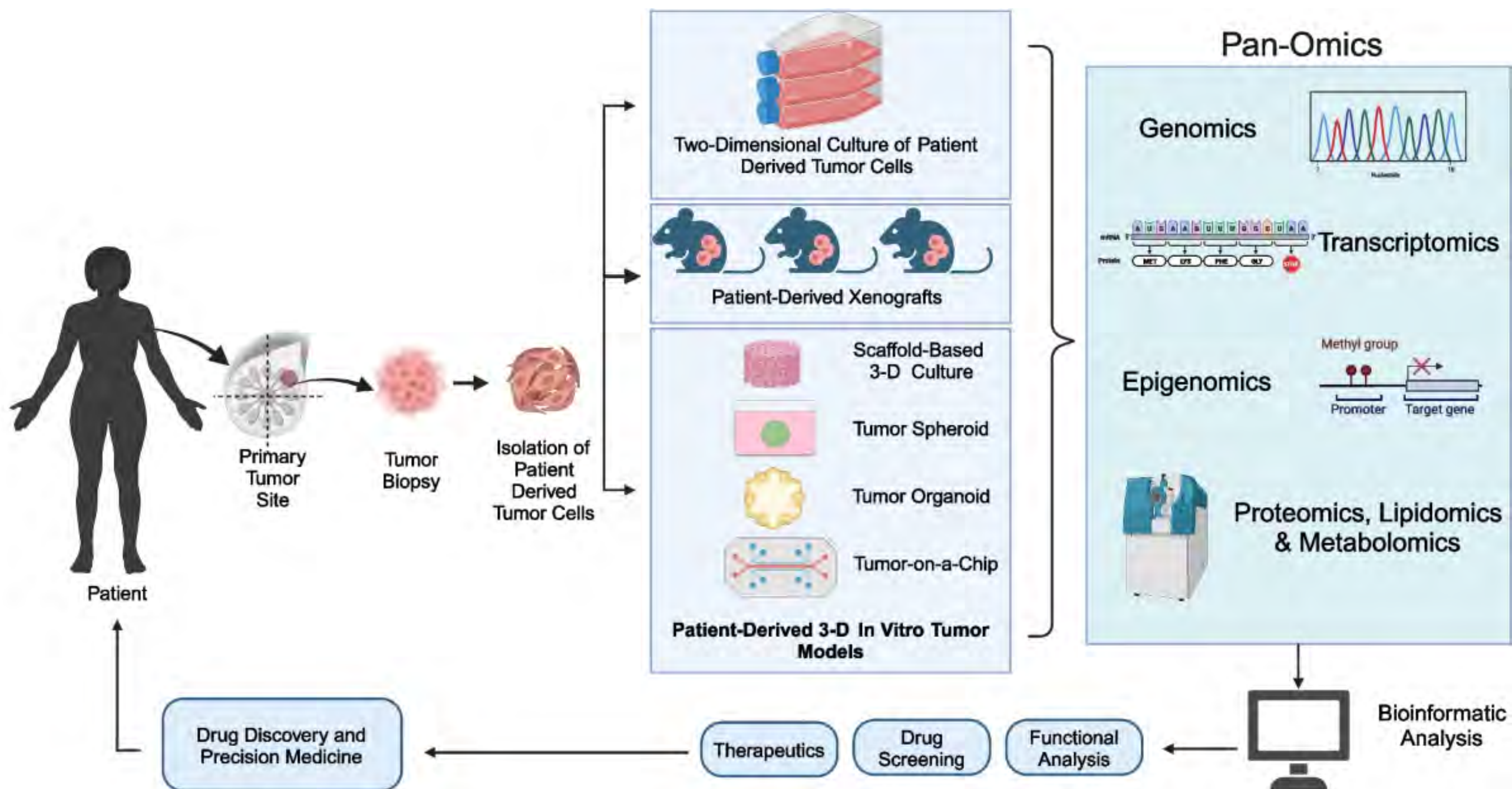
Лекарственные взаимодействия

Pharmacokinetic interaction			
Sites/Modes of Interaction	Types of Interaction	Possible Outcomes	Examples
Absorption	Change stomach pH	↑ or ↓ drug absorption and availability	Histamine H ₂ Antagonist (famotidine) or proton-pump inhibitors (lansoprazole) increase stomach pH and affect absorption of other drugs
Distribution	Compete for protein binding	↑ or ↓ drug availability and exposure	Warfarin and diclofenac compete for the same protein binding site
Metabolism	Inhibition or induction of isoenzymes (i.e. CYP450) involved in drug metabolism	↑ or ↓ drug concentration and effects	Amiodarone inhibits enzymes that metabolize warfarin and results in increased warfarin concentration
Excretion	Changes in the transport of drugs out of the body	↑ or ↓ drug removal from the body	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen) inhibit transport of some drugs in the renal system and lead to increased concentration
Pharmacodynamic Interaction			
Additive/Antagonistic effects	Altered drug response	↑ or ↓ effects of drugs	Additive effects when opioids are given together

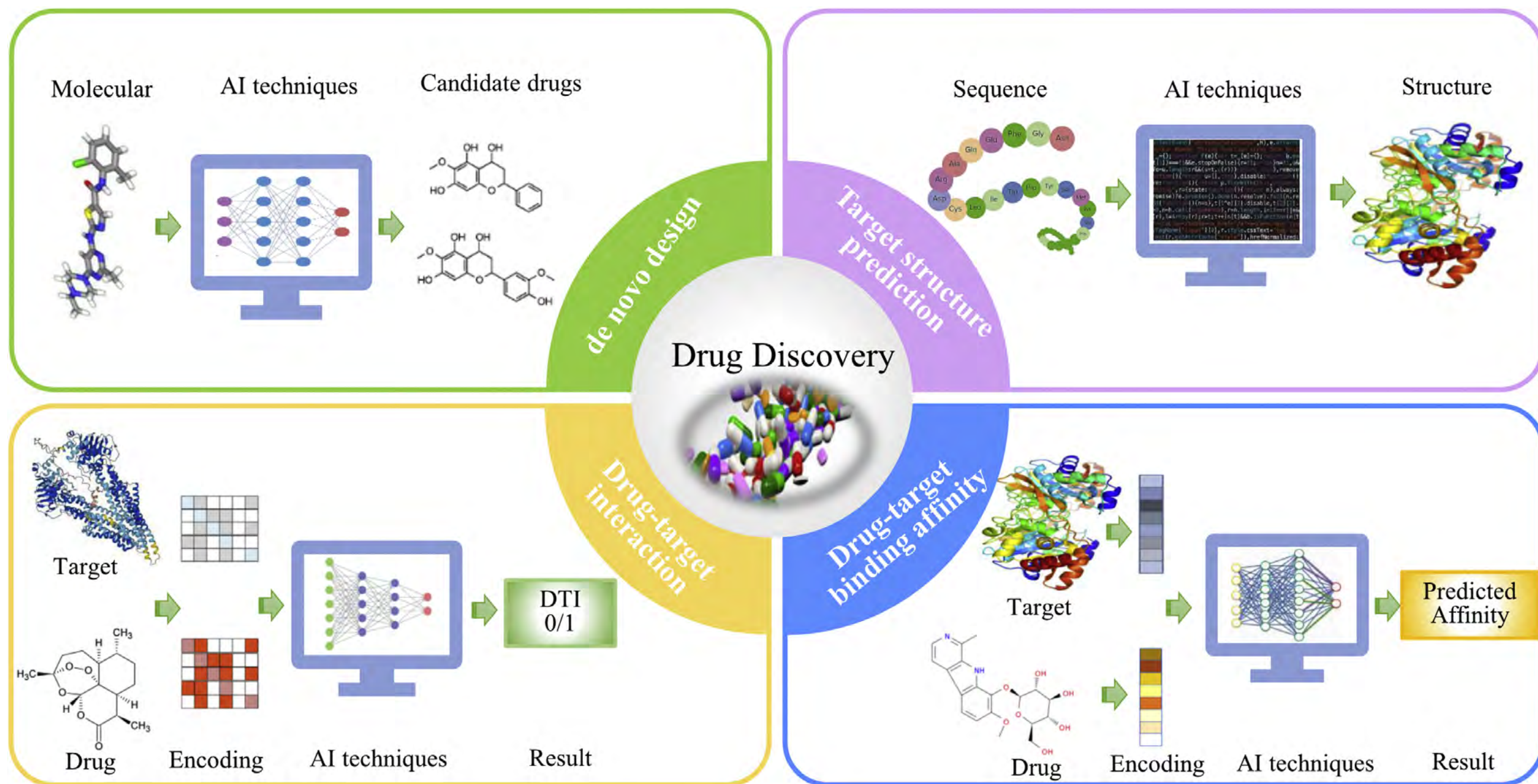
Фармакогенетика и побочные эффекты



Омные технологии в медицине



Искусственный интеллект в фармацевтике



Вопросы и обсуждение