



Жаңа синтетикалық дәрілік заттарды жасау стратегиясы

2-дәріс

Дәріскер: х.ғ.к., доцент Бажықова К.Б.







Жаңа дәрілік формаларды алу

Не үшін?









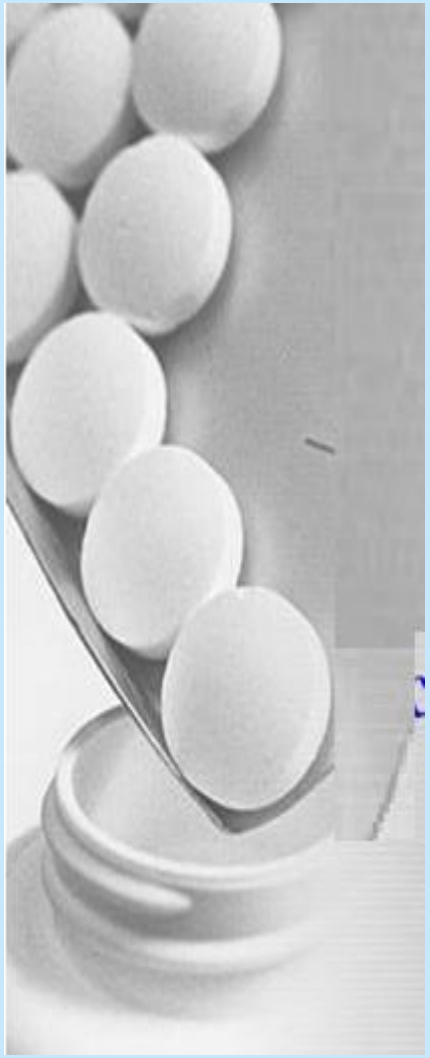


Дәрілік заттарды дайындау → нарыққа жаңа фармацевтикалық өнімді шығару процесі.

↓

Ол in vivo және IN VITRO клиникаға дейінгі зерттеулерді, мысалы, Ресейдің Денсаулық сақтау министрлігі арқылы адам клиникалық сынақтарын бастау үшін мақұлдауға өтініш беруді қамтиды және дәрі-дәрмекті нарыққа шығару үшін жаңа дәрі-дәрмекке өтініш ретінде реттеуші мақұлдау алу кезеңін қамтуы мүмкін.

Бүкіл процесс - зертханадағы клиникаға дейінгі зерттеу дизайнынан бастап клиникалық зерттеулерді, соның ішінде I—III фазалық сынақтарды, вакцинаны немесе дәрі-дәрмекті мақұлдауға дейін-әдетте он жылдан астам уақытты алады



Жаңа ДЗ жасау

Ұзақ және ауыр процесс

Бірнеше мамандық иелері (химик, фармацевт, токсиколог, дәрігер-клиницист, биолог және т.б.) қатысады

Зерттеулер үнемі сәтті болмайды (7000 синтезделген қосылыстың тек 1 ғана ДЗ болады

ДП сұранысты зерттегенде

Сатылымдағы сұраныс → ДЗ жеткілікті дәріхана қоймасында жеткілікті болуымен нақты сатылымы

Қанағаттанбаған сұраныс → дәріхана желісіне жеткіліксіз және тең емес мөлшерде түсетін ДЗ сұраныс

Қалыптасқан сұраныс → Жаңа және аз танымал ДЗ сұраныс

ЖАҢА НЕМЕСЕ БЕЛГІЛІ ЗАТТАРДЫҢ *ДФ* ДАЙЫНДАУ

- Солюбилизация
- Биологиялық кедергілерден өту (трансдермальды, гематоэнцефалиттік)
- Адрестік жеткізу
- Организмге түскендегі және шыққандағы ДЗ
- ыдырауы мен артық өнімдерінің жылдамдығын бақылау
- Улылығын азайту (доза эффектісін азайту)
- Административті әр түрлі тәсілдерді іздестіру
- Өндіріс, тасыиалдау, сақтау (таблеткалау, сүзілу, гигроскопиялығы)
- Өзіндік патенттік қорғау

Мәселелері

ДФ технологиясының негізгі міндеттері

- ДФ дайындаудағы бар әдістерді интенсификациялалау жолдары мен теориялық негіздерін дайындау

- ДФ дайындауда аралас ғылымдардың жетістіктерін қолдану негізінде жаңа әдістерді жасау және бұрынғы әдістерді жетілдіру

- Емдік қасиеттері максималды, жанама әсері төмен және науқастарға қолдануға қолайлы жаңа дәрілік субстанциялар мен препараттар өндірісі әдістері мен технологиялық негіздерін дайындау

- Дәрі өндірісінде жаңа қосалқы заттарды іздестіру, зерттеу және қолдану

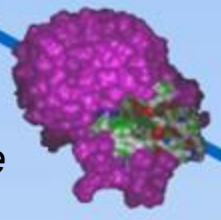
ДЗ жасау жолдары



Ауыруды анықтау

Драг-дизайн

Ауыру механизміне қатысты ақуызды бөлу (2-5ж)





Ақуызға қатысты белсенділік көрсететін молекуланы анықтау (2-5ж)



Клиникаға дейінгі зерттеу (1-3ж)



Масштабтау



Дәрілік форма



Клиникалық зерттеу (1-3ж)

Тіркеу (1-3ж)



Жаңа дәріні анықтау және дайындау



Жаңа ДЗ зерттеу сызбасы

ДП дайындау этаптары

Жаңа затты синтездеу, скрининг

Жаңа заттарды зерттеу, үміткерлерді іріктеу

Жануарларға клиникаға дейінгі зерттеулер

1-фаза Адамдарға тексеру (төзімділік)

2-фаза дозаны титрлеу, (эффективтілік, төзімділік)

3-фаза эффективтілік, төзімділік, салыстыру







Соңғы 10ж. ДФ арасында бірнеше ұрпақ өзгерді

1. Дәстүрлі ДФ- бұл қысқа биофармацевтикалық фазасы бар таблеткалар, майлар, суппозиторийлер, инъекциялық ерітінділер және басқа препараттар, олардың биожетімділігі қанағаттанарлықсыз, сонымен қатар олар бір реттік қолданумен сипатталады

3. Белсенді заттардың бақыланатын шығарылуымен ДФ. Мұндай формалар ұзақ уақыт бойы (апталар, айлар, жылдар) қолданылатын дәрі-дәрмектер үшін қажет, бұл созылмалы ауруларды емдеу үшін өте маңызды.

2. Ұзартылған ДФ- баяу еритін таблеткалар, комплекс түзетін инъекциялық ерітінділер, май ерітінділері және т.б.
Олар белсенді заттарды баяу шығарады, сондықтан терапевтік әсер ұзақ уақыт бойы ағзада препарат қоймасын жасайды.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ӘЗІРЛЕУ МЕН АЙНАЛЫМЫНДАҒЫ ТИІСТІ ПРАКТИКАЛАР

Жаңа немесе жақсартылған фармакологиялық қасиеттері бар дәрілік заттарды әзірлеу мүмкіндігін болжау. Химиялық қосылыстарды синтездеу — дәрілік үміткерлерді алу.



Дәрілік үміткерлерді алдын ала фармакологиялық скринингтен өткізу. Доклиникалық зерттеулер.



GLP — Тиісті зертханалық практика: дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен тиімділігін доклиникалық зерттеу қағидалары.

Ең перспективалы химиялық қосылыстарды клиникалық бағалау.



GCP — Тиісті клиникалық практика.

Дәрілік түрді әзірлеу бойынша технологиялық міндеттерді шешу. Препаратты өндіріске енгізу.



GMP — Тиісті өндірістік практика: дәрілік заттарды өндіруді ұйымдастыру және сапасын бақылау қағидалары.

Дайын фармацевтикалық өнімді дәріхана желісіне жеткізу.



GDP — Тиісті дистрибьюторлық практика: дәрілік заттарды сақтау және көтерме тарату қағидалары.

Дайын дәрілік заттарды сату.



GPP — Тиісті дәріханалық практика: дәріхана қызметін ұйымдастыру қағидалары.

Болашақ фармацевтерді, провизорларды және мамандарды оқыту.



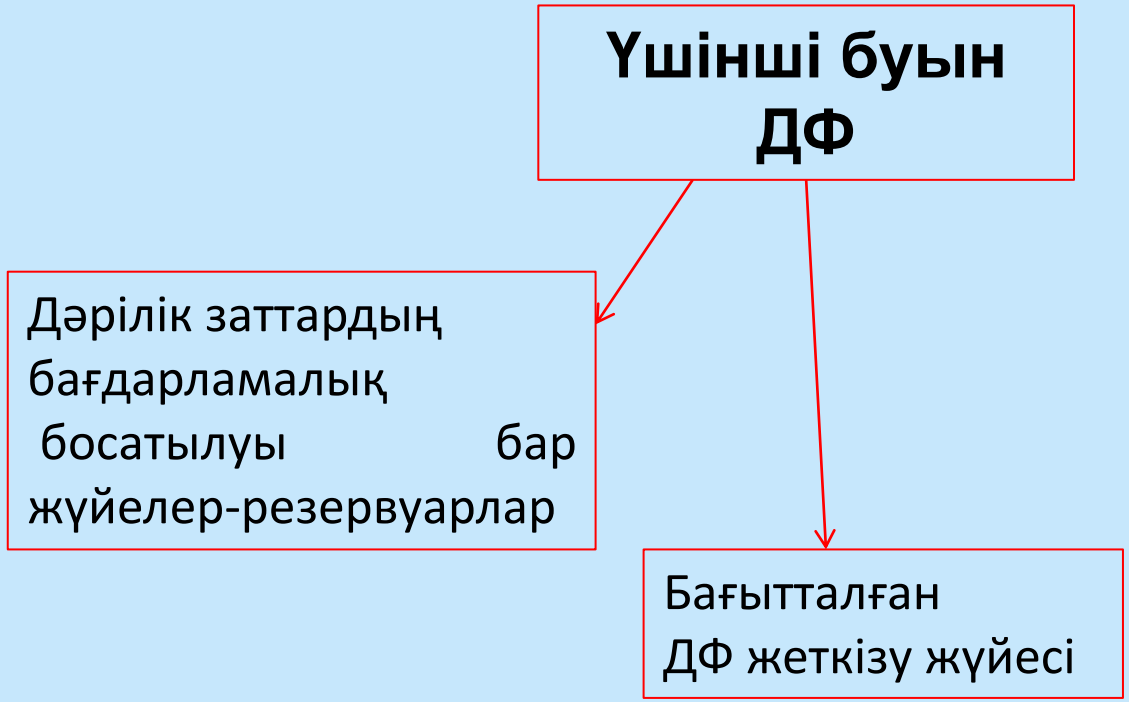
GEP — Тиісті білім беру практикасы.

Үшінші буынның дәрілік формалары тән

1. ДЗ үздіксіз, ұзақ мерзімді беру (бірнеше аптадан бірнеше айға дейін)

2. ДЗ босату жылдамдығын таңдау мүмкіндігі денеге белсенді заттардың минималды мөлшерін беру мүмкіндігі, бұл олардың шығынын азайтады

3. ДЗ дененің ішкі ортасынан оқшауланған, бұл олардың жанама әсерлерін айтарлықтай төмендетеді



Бүгінгі таңда ең жаңа дәрі дәрмектерді жасау стратегиясы мен тактикасы келесі принциптерге негізделген:

Белгілі синтетикалық және табиғи дәрілік заттардың құрылымын химиялық модификациялау принципі

Жаңа зат молекуласына белгілі дәрілік қосылыстың фармакофорлық тобын енгізу принципі.

Молекулалық модельдеу принципі.

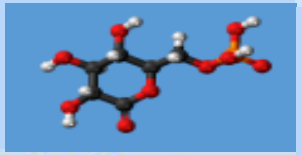
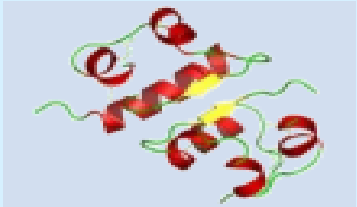
Дәрі-дәрмек стратегиясы

Антиметаболиттер туралы түсінік

Комбинаторлық химия әдістемесі

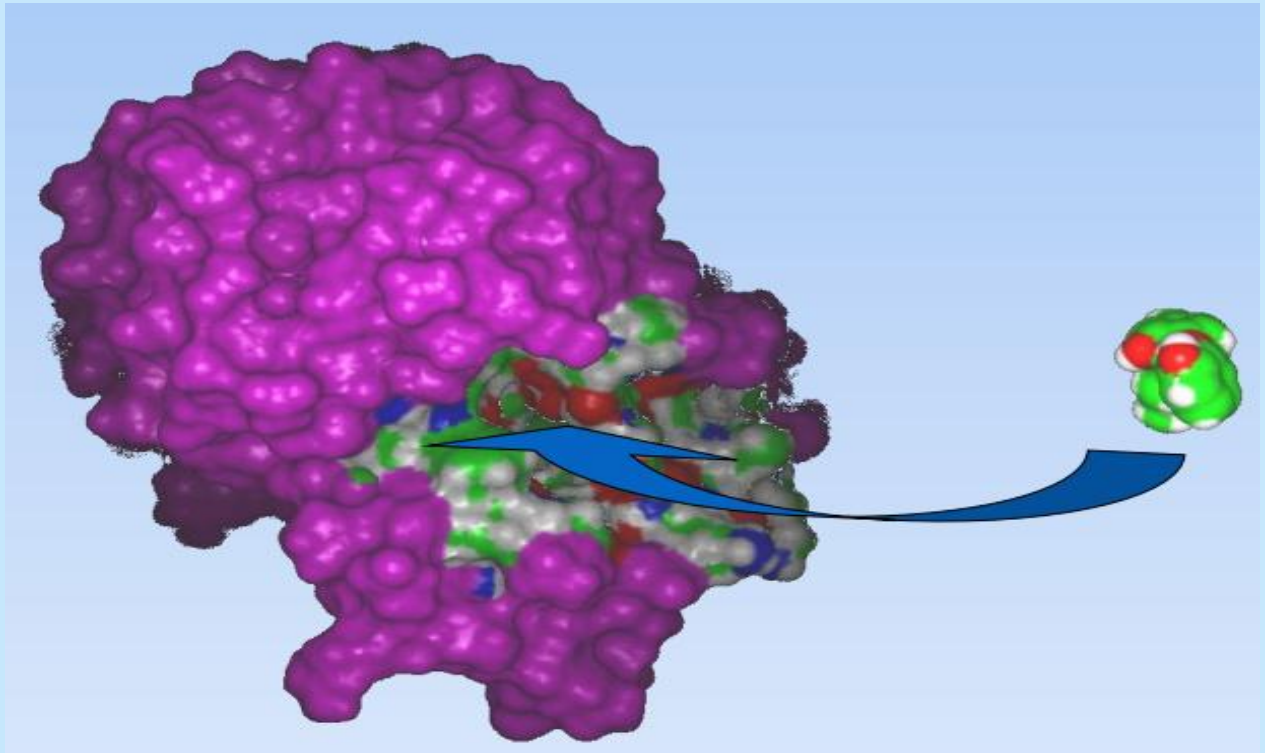
Қазіргі уақытта ісікке қарсы, вирусқа қарсы және диабетке қарсы препараттарды әзірлеуге және синтездеуге ерекше назар аударылады.

ДЗ іздестірудің заманауи стратегиясы

Лиганд құрылымы / Биомишень құрылымы	Белгілі 	Белгісіз ?
Белгілі 	*Structure-based design* *Rational Drug Design* *Molecular Docking* *Drug-Receptor Interaction*	*de-novo design* *Active Site Search* *Receptor based DD*
Белгісіз ?	*QSAR(Qualitative Structure-Activity Relationship)* *Indirect DD* *Ligand-based DD* *Pharmacophore design*	Комбинаторлық химия «high throughput screening”

“Биомишень” (рецептор, фермент) және лиганд құрылымы белгілі: Rational drug design

- "Биомишень" 3D құрылымы (X-ray/ ЯМР)
- "Биомишень-лиганд" кешенінің бірлесіп кристалдануы
- "Биомишень-лиганд" өзара әрекеттесуіне жауап беретін нақты топтарды талдау
- Белгіленген талаптарға сай келетін жаңа лигандтың дизайны (Молекулалық докинг)



ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ЖАСАУ ЖОЛДАРЫ

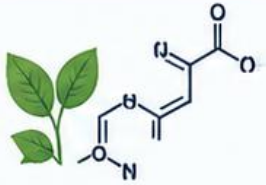
КЕШЕ



Табиғи биологиялық және химиялық қосылыстар



Физиологилық белсенді қосылыстарды скринингтеу



Физиологиялық белсенді қосылыстарды селективті іріктеу

БҮГІН

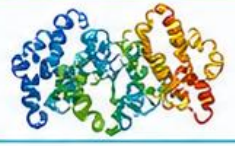


Ген



Гендік инженерия және биотехнология



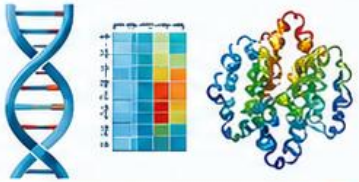


Ақуыз



Дәрілік заттарды компьютерлік талдау және жобалау

ЕРТЕҢ



Геном, протеом



Микроағзаларды іздеу және ақуыз-кандидаттарды анықтау



Биоинформатика және фармакогеномика



Клиникаға дейінгі зерттеулер



Клиникалық зерттеулер



ДӘРІЛІК ЗАТ

Жаңа дәрілік заттарды жасау стратегиясы мен тактикасының принциптері

1.Құрылымдық модификациялау

2. Жаңа зат молекуласына белгілі дәрілік заттың фармакофорлық тобын енгізу принципі.

3. Молекулалық модельдеу принципі

4. Дәрілік заттар стратегиясы

5. Антиметаболиттер туралы түсінік

6. Комбинаторлық химия әдістемесі

https://youtu.be/2OPAnKRwrH0