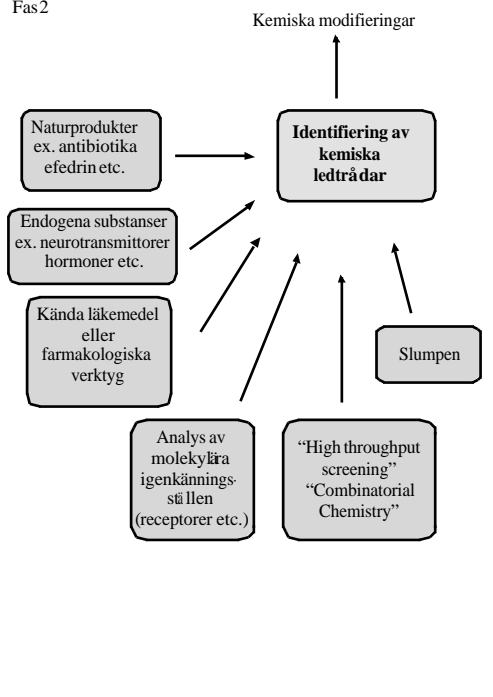


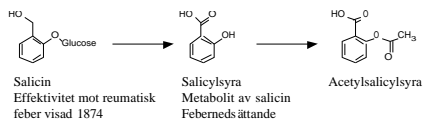
Preklinisk  
Fas 2



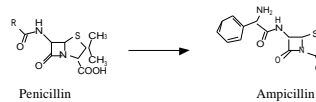
Kemiska ledtrådar

### Naturprodukter

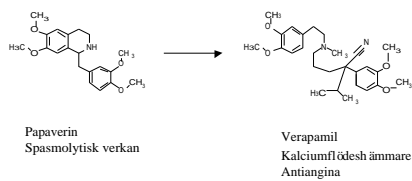
#### Pilbarksextrakt



#### Mögelsvamp

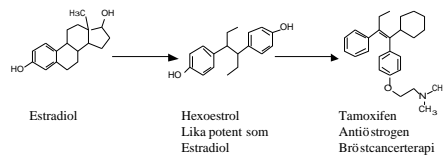
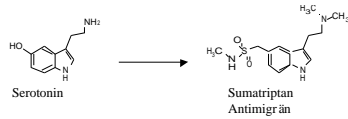
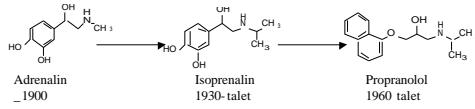


#### Opiumvallmo



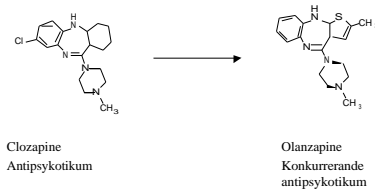
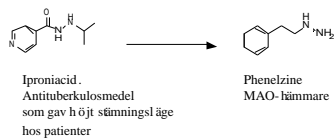
Kemiska ledtrådar

### Endogena substanser



Kemiska ledtrådar

### Kända läkemedel



Kemiska ledtrådar

## Analys av molekylära igenkänningsställen

“Receptor mapping”

Nyckel-Nyckelhålsprincipen (receptorproteiner, enzymer)



Sökande efter minsta gemensamma nämnare hos substanser som binder och strukturellt närliggande substanser som inte binder. Övertänkta modifieringar av “nycklarna/substanserna” ger en schematisk bild av bindningsstället.

Bestämning av aminosyrasekvens hos målproteinet, följt av molekylmekaniska beräkningar. (receptorproteiner, enzymer)

Ger en något osäker bild av tertiärstrukturen och således flera möjliga bilder av bindningsstället.

Isolering av målproteinet och strukturbestämning genom röntgendiffraktion. (Hitills nästan enbart enzymer)

Ger en förhållandevis säker bild av tertiärstrukturen och således en “säker” bild av bindningsstället.

Kemiska ledtrådar

## Slumpen

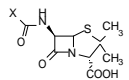
### Penicilliner

Fleming upptäckte 1928 mögelsvampstam som producerar ett antibakteriellt medel.



Penicillin isoleras 1938 av Florey och Chain

Penicillins struktur avslöjas av Hodgkins 1945



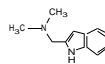
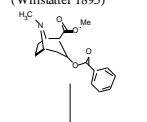
Modifieringar

### Lokalanestetika

Renframställning av kokain från kokablada (Niemann 1860)

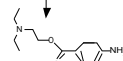
Tungspetstest

Kokain strukturbestäms (Willsätter 1895)



Isogramine (Erdman 1935)

Tungspetstest

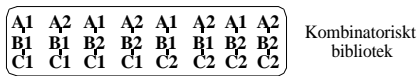
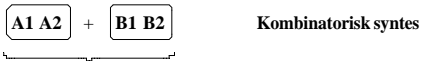
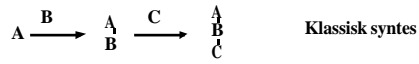


Prokain (Einhorn 1908)



Lidokain (Löfgren 1946)

### Kombinatorisk kemi och "High throughput screening"



High throughput screening

Kemisk ledtråd

### Hänsynstaganden vid optimering kemisk ledtråd

Önskad verkan

Bieffekter

Upptag

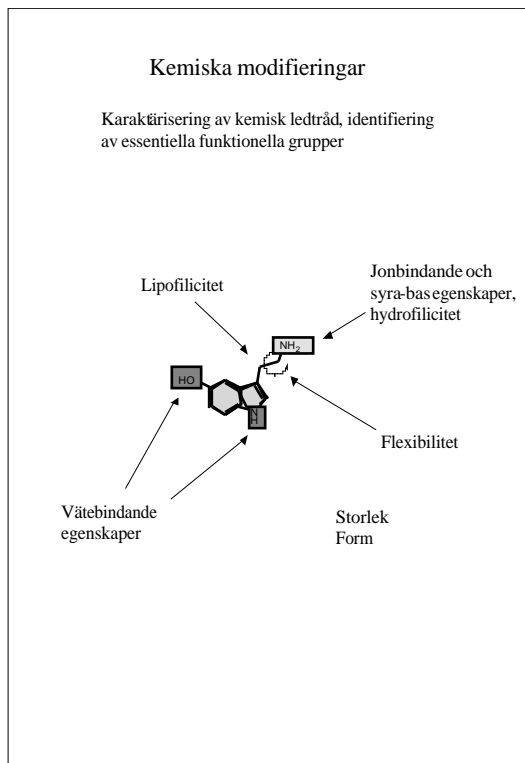
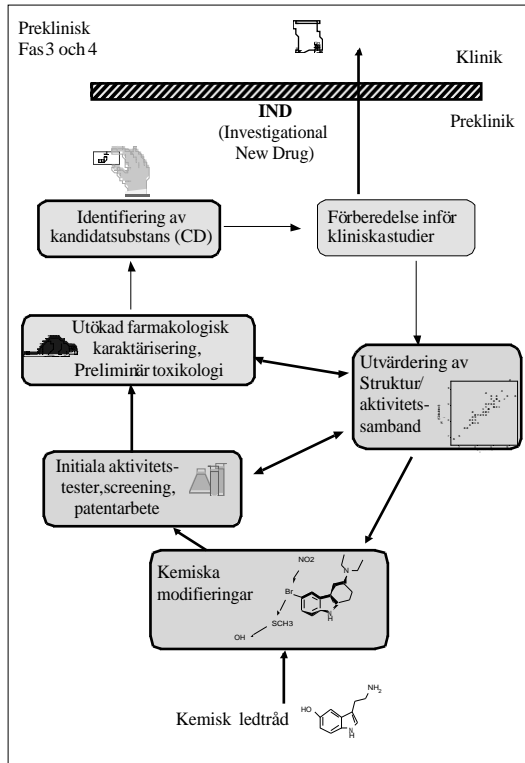
Farmakokinetik

Farmakodynamik

Metabolism

Toxikologi

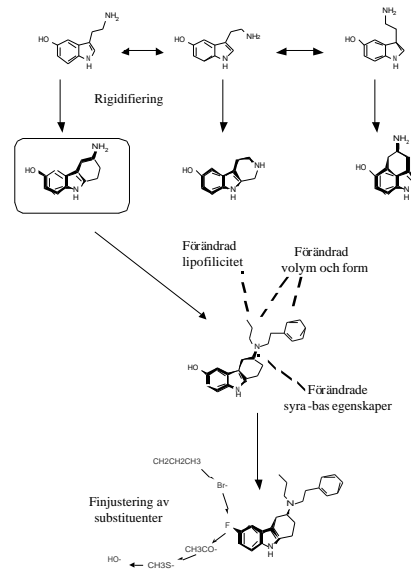
Patent



## Kemiska modifieringar

Hypotetiskt fall, bindning till  
subtyp x av serotonin receptorerna

### Flexibilitet, konformationer



## Initiala aktivitetstester

**In vitro**      Receptorbindningsstudier (neuroreceptorer, hormonreceptorer)  
Enzymaktivitetstester

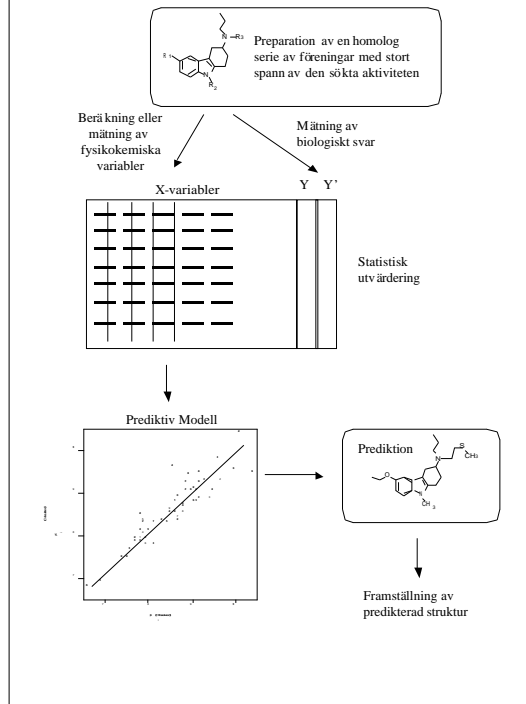
**In Vivo**      Biokemiska mätningar  
Probeteknik (kroppstemp, mikrodialys etc.)  
EEG, EKG

## Utökade tester

**In vitro**      Mer sofistikerade bindningsstudier  
(effektorsvar etc.)

**In Vivo**      Beteendemodeller  
Toxikologi  
Farmakokinetik

## Utvärdering av struktur-aktivitetssamband



## Urvalskriterier för CD (Candidate drug)

Biologisk aktivitet	Tillräckligt potent? För potent? Bieffekter?
Farmakokinetik	Oralt tillgänglig? Metaboliter?
Toxikologi	Akut toxicitet Terapeutisk bredd? Mutagenitet?
Framställningsmetoder	Är strukturen möjlig att framställa industriellt?
Patentskydd	Är substansklassen patentskyddad? Är användandet av substansen för just denna indikation patentskyddad? Hur länge finns patentskyddet?

## Åtgärder efter val av CD, Förberedelse inför kliniska prövningar

Storskalig syntes


Kemisk karaktärisering      Renhetskontroll  
Stabilitetstester (värme, ljus, kemisk)

Formulering                      Beredningar  
tabletering

Säkerhetsutvärdering        Tokikogitester på fler djurslag  
Kroniska försök  
Mutagenicitet

Noggrann metabolismutvärdering      Farmakologiska och toxikologiska  
tester av metaboliter

Utvidgad farmakologi        Farmakologiska försök på fler  
djurslag.  
Kroniska försök

IND (Investigational New Drug)  KLINIK