

Obsah:

Úvod.....	7
1. Originální a generická léčiva.....	9
1.1. Základní znaky originálních a generických léčiv.....	9
1.2. Výzkum a vývoj originálních léčiv.....	10
1.2.1. Minimalizace rizikových faktorů.....	11
1.2.2. Jednotlivé etapy vývoje originálního léčiva.....	17
1.3. Aktivní farmaceutická substance (DS, Drug Substance).....	20
1.3.1. Kvalita aktivní substance.....	20
1.3.2. Nečistoty a jejich charakterizace.....	20
2. Hodnocení biologické aktivity.....	22
2.1. Osud léčiva v organismu, interakce s receptorem.....	22
2.2. Druhy molekulárních interakcí.....	23
2.3. Způsoby vyjádření biologické aktivity.....	26
3. Metody výzkumu originálních léčiv.....	28
3.1. Moderní metody výzkumu.....	28
3.1. Metody vyhledávání vůdčích struktur (lead structures) a vývoje léčiv	
3.2. Optimalizace biologické aktivity.....	40
4. Kvantitativní vztahy mezi strukturou a aktivitou - QSAR založené na lineárních vztazích Gibbsovy energie (LFER).....	42
4.1. Historické mezníky QSAR.....	42
4.2. Aplikace lineárních vztahů Gibbsovy energie v QSAR.....	43
4.3. Nelineární závislost biologické aktivity na lipofilitě.....	44
4.4. Statistické hodnocení regresních rovnic.....	49
5. Fyzikálně chemické vlastnosti a jejich parametrizace.....	52
5.1. Úvod.....	52
5.2. Elektronové efekty.....	52
5.2.1. Elektronové efekty v aromatických sloučeninách.....	52
- druhy polárních konstant	
- polysubstituce a heterocyklické systémy	
- orto-efekt	
5.2.2. Elektronové efekty v alifatických sloučeninách.....	58
5.2.3. Experimentální fyzikálně chemické veličiny.....	59
5.3. Lipofilita.....	61

5.3.1. Rozdělovací koeficient	61
- experimentální stanovení rozdělovacího koeficientu	
- lipofilita disociujících látek	
- výběr vhodné referentní soustavy	
- vztahy mezi rozdělovacími koeficienty v různých soustavách	
- parametry π , fragmentové konstanty f	
5.3.2. Intramolekulární interakce a jejich řešení	72
5.3.3. Příklady výpočtu log P fragmentovou metodou.....	74
5.3.4. Kvantifikace tvorby H-vazeb	80
5.3.5. Jiné parametry lipofility, molekulová refrakce	81
5.3.6. Rozdělovací chromatografie a lipofilita.....	83
- experimentální podmínky	
- vztahy mezi log P a chromatografickými veličinami	
- moderní chromatografické metody v hodnocení lipofility	
5.4. Stérická zábrana, stérické parametry	92
- empirické parametry	
- parametry odvozené z velikosti molekuly a z molekulových obrysů	
5.5. Topologie molekul	95
5.5.1. Topologické indexy, indexy konektivity.....	95
5.5.2. Vztahy k fyzikálně chemickým veličinám a biologickým účinnostem.....	98
5.5.3. Index flexibility	100
5.6. Indikátorové proměnné	101
6. Interpretace regresních vztahů	105
6.1. Předpoklady pro korektní interpretaci.....	105
- kolinearita parametrů a její důsledky	
- metody volby orientační serie, interkorelační matice	
- výběr nezávisle proměnných	
6.2. Praktický význam QSAR, výpočet účinnosti – příklady.....	110
7. Moderní metody CADD (Computer Aided Drug Design).....	113
7.1. Matematické modely	113
7.2. Molekulové modelování.....	114
7.3. Molekulový docking	116
7.4. 3D QSAR a metoda CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis)	117
8. QSAR ve farmakokinetice léčiv	118
8.1. Úvod.....	118
- Biopharmaceutical Classification System	
- rozpustnost ve vodě	
- permeabilita	
8.2. Základní farmakokinetické parametry	120

8.3. Vztahy farmakokinetických veličin k fyzikálně chemickým vlastnostem léčiv	121
- transport biologickým systémem	
- absorpce	
- vazba na bílkoviny	
- distribuce	
- eliminace biotransformační reakce	
8.4. Vztahy mezi <i>in vitro</i> a <i>in vivo</i> účinnostmi.....	128
9. Biologická účinnost a chiralita	130
9.1. Druhy prostorové isomerie.....	130
- rotační, geometrická a optická isomerie	
- absolutní konfigurace	
9.2. Chování chirálních léčiv v biologických systémech.....	132
- kvantifikace vztahů mezi aktivitami enantiomérů	
9.3. Přechod racemického k opticky čistému léčivu – tzv. „chiral switching“	138
- nezbytný, doporučený a zbytečný obrat k chirálnímu isoméru	
10. Generická léčiva a jejich vývoj	143
10.1. Trendy vývoje generických léčiv	143
- originální a generická léčiva	
- trend výroby generických léčiv	
- silné a slabé stránky vývoje a výroby generických léčiv	
- význam generik v léčebné péči,	
- nejvýznamnější generické firmy	
10.2. Vývoj generického léčiva.....	150
- farmakoekonomická analýza	
11. Biotechnologická léčiva a biogenerika (biosimilars).....	153
11.1. Biologická a biotechnologická léčiva	153
- výhody a nevýhody biotechnologických léčiv	
- nejvýznamnější biotechnologické firmy	
11.2. Biogenerika (biosimilars).....	157
Seznam použitých zkratk.....	159
Použitá a doporučená literatura	161
Soubor kontrolních otázek	163