

dr Tomasz Grabowski

www.biokinetica.plauc|...|poczta.fm**Moduł II Farmakokinetyka *in silico* w fazie przedklinicznej i klinicznej.
Rola w planowaniu wdrożeń i strategii rozwoju R&D.****Wstęp Środowiska analizy farmakokinetycznej (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*).**

- 1.1. Określenie celu terapeutycznego w badaniach wczesnej fazy (ang.: *drug targeting*)
 - analiza grupy docelowej, analiza farmakoekonomiczna, śledzenie rynku
- 1.2. Tworzenie baz danych kandydatów na leki (ang.: *hit development phase*)
 - cel i zastosowanie metod SAR, QSAR, w analizie e-LADMER
 - metody poszukiwania „hit’ów”
 - zasada pięciu Lipińskiego (ang.: *rule of five*) w badaniach fazy przedklinicznej i analizie leków obecnych na rynku
 - klastrowanie / mapowanie leków, grupy farmakoforowe i toksykoforowe
 - metody SAR (ang.: *structure activity relationship*) oraz pochodne SMR, STR zastosowanie w analizie PK
 - SMILES (ang.: *simplified molecular input line entry system*) w podstawowych obliczeniach PK *in silico*. Wnioskowanie o PK leku na podstawie współczynnika rozdziału oktanol woda – LogP. PK leku na podstawie wartości pola polarnego cząsteczki – PSA. Inne parametry fizjochemiczne i ich rola w farmakokinetyce fazy przedklinicznej. Odniesienie do reanalizy leków obecnych na rynku (ang.: *de novo design*).
- 1.3. Ćwiczenia – analizy właściwości leku wykonywana przez uczestników oraz ich interpretacja:
 - z oprogramowaniem bazodanowym U.S. Environmental Protection Agency (EPA)
 - aplety Java pozwalające obliczać LogP PSA i inne podstawowe parametry SAR
 - bazy danych umożliwiające szybkie porównanie właściwości homologów lub różnych substancji czynnych leków
 - ACD ChemSketch tworzenie kodu SMILES
 - preADMET – przykład możliwości profesjonalnego oprogramowania w analizie przedklinicznej leku
 - parametry fizjochemiczne leku decydujące o ich rozmieszczeniu w tkankach i organach, pozostałości leków w tkankach.
 - analiza parametrów SAR substancji czynnych zaproponowanych przez uczestników:
.....

Dyskusja uczestników:

Wskazanie najbardziej zoptymalizowanej substancji czynnej w wybranych produktach.
Zastosowanie analizy SAR w strategii planowania wdrożeń leków generycznych.

1.4. Farmakokinetyka i farmakologia w badaniach FIA (ang.: *first in animal*) / FIH (ang.: *first in human*)

- skalowanie parametrów *in vitro* do skali *in vivo*
- skalowanie allometryczne parametrów farmakokinetycznych, skalowanie dawkowania ze zwierząt na człowieka i odwrotnie.
- podanie kasetowe i zrobotyzowane systemy pobierania próbek w farmakokinetyce
- wstęp do badań biodostępności leków – analiza zagrożeń z wykorzystaniem obliczeń SAR

Uwagi:

Wymagane środki: Tablica, ekran + rzutnik wideo, PC z MS PowerPoint (pakiet 2003-2006), Internet Explorer z obsługą apletów Java + dostęp do sieci www. Proponowany czas trwania 1 – 2 dniowe szkolenie.