

Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rule of Five er et regelsæt, der anvendes i lægemiddeldesign til at vurdere, hvor stor sandsynlighed et stof har for at betragtes som en potentiel kandidat til lægemiddelsudvikling. Desuden gælder der andre regler når der er tale om blod-hjernebarrieren.

Lægemidlet skal:

Regel 1

Have en molekylvægt under 400 Da (Dalton)

Regel 2

Ikke have flere end 3 hydrogenbindingsdonorer (HBD)

Regel 3

Ikke have flere end 6 hydrogenbindingsacceptorer (HBA)

Regel 4

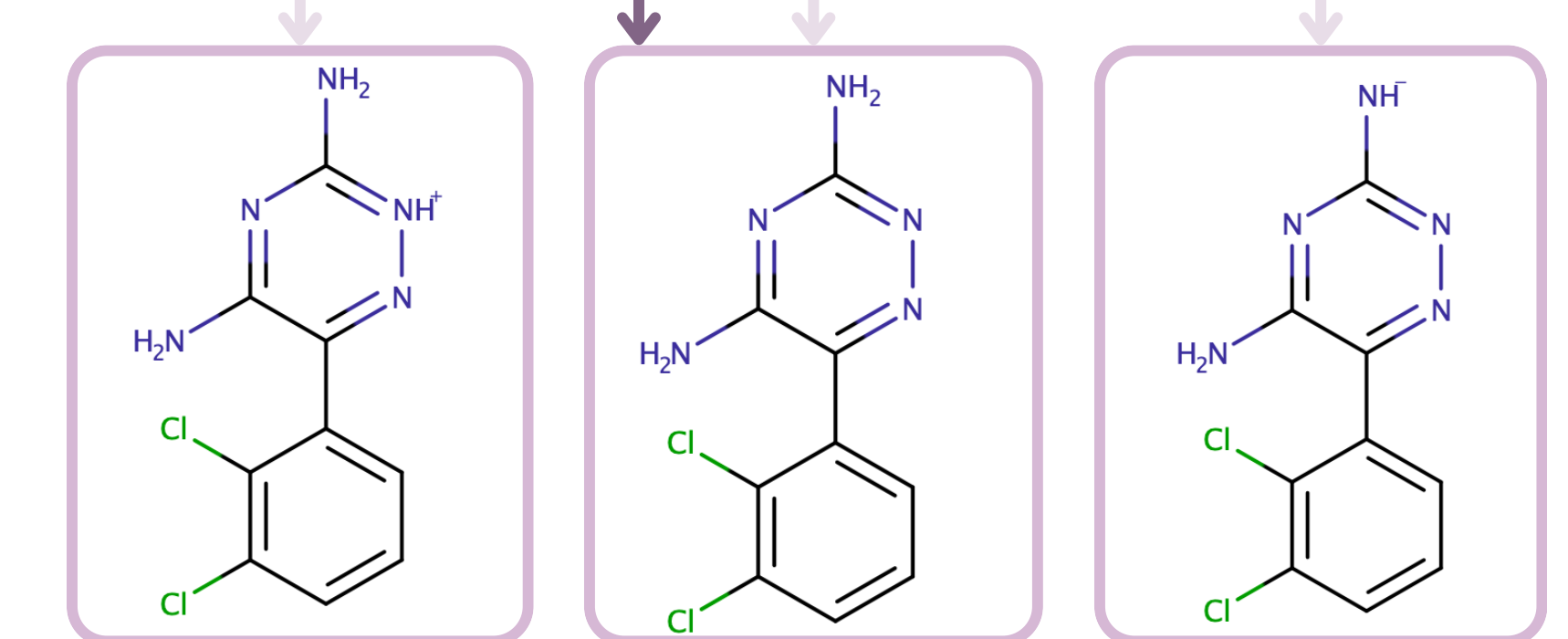
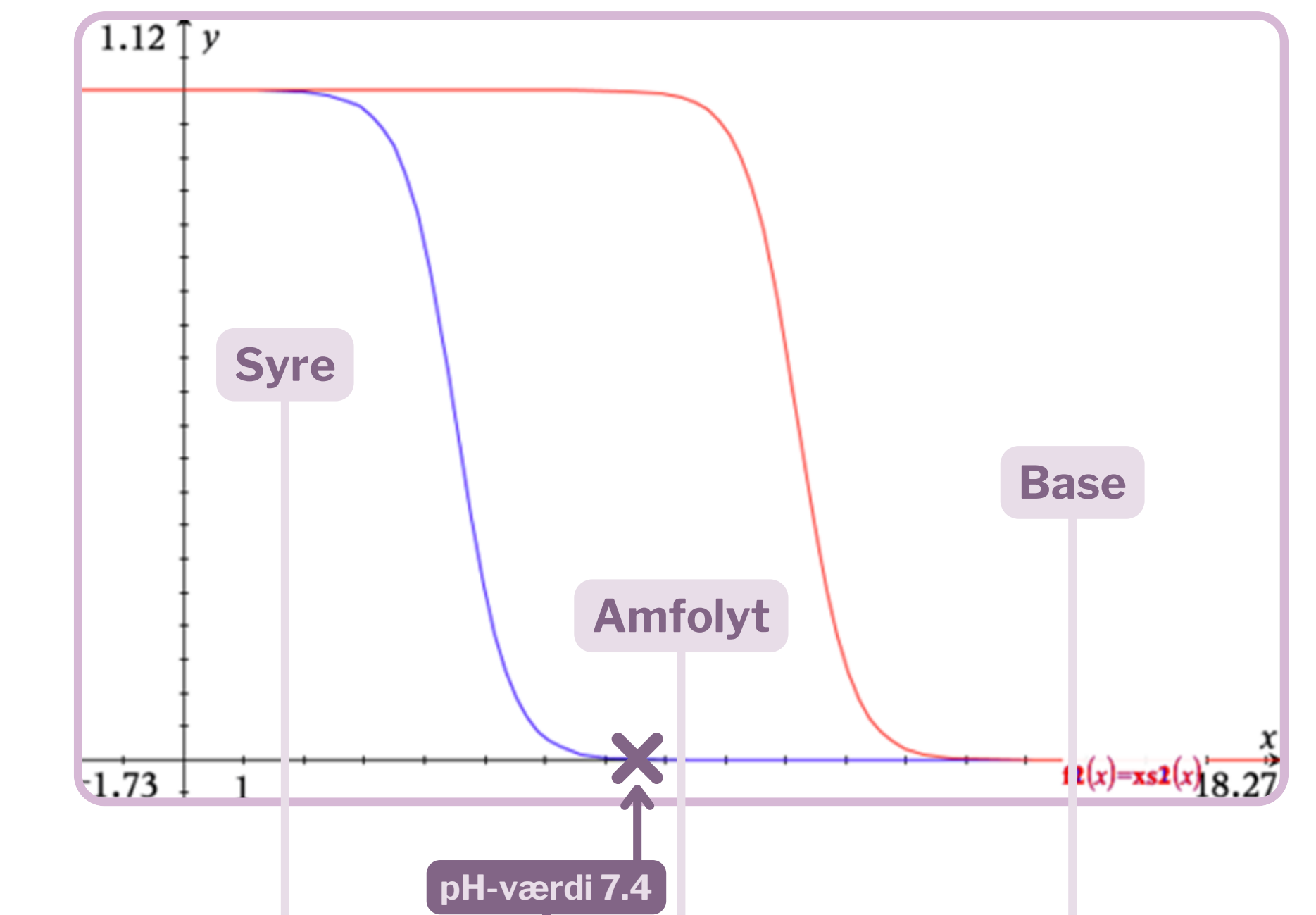
Have en LogP under 4

Regler	Lamotrigin
Under 400 Da	256.09 Da
Højst 3 HBD	2 HBD
Højst 6 HBA	5 HBA
LogP < 4	1.93

Lamotrigin opfylder hermed kravene ved dette regelsæt.

Bjerrumdiagrammet

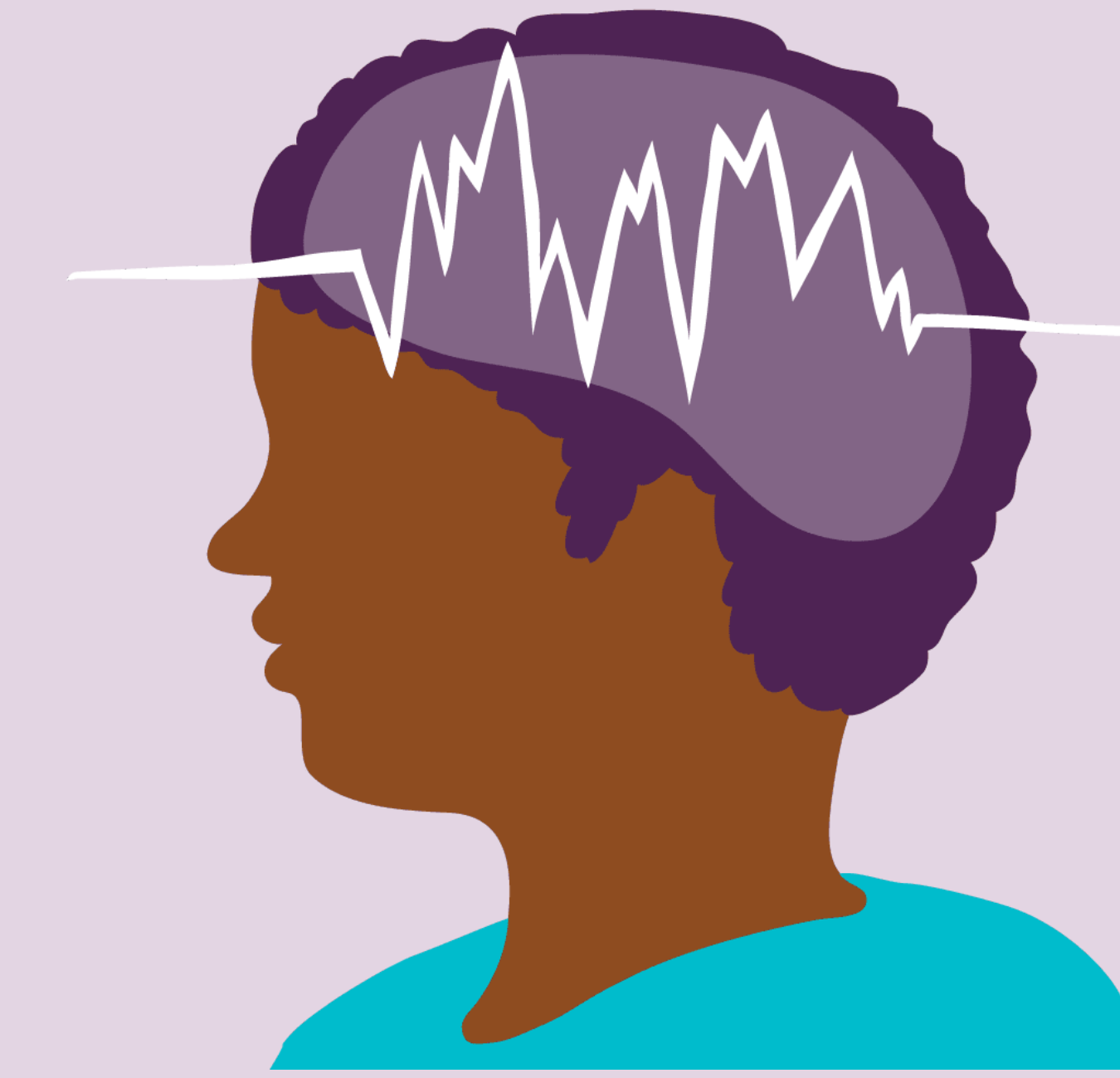
På vores bjerrumdiagram kan man se at hvis pH-værdien bliver for lav, vil ladningen blive positiv, fordi der er aminer i vores lægemiddel, som optager H⁺, hvilket vil resultere i et vandopløseligt stof



Kildehenvisninger

- <https://www.youtube.com/watch?v=xFUHE9gX6W8>
- <https://mbg.au.dk/aktuelt/nyhed/artikel/ny-viden-om-signalstoffers-vej-i-hjernen-1>
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lamotrigine>
- <https://psychscenehub.com/psychinsights/lamotrigine-mechanism-of-action-efficacy-side-effects-and-clinical-pearls-2/>
- <https://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4527>
- <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/lægemedludvikling/lægemedlets-vej-gennem-kroppen/>
- <https://www.canva.com/>
- <https://www.epilepsiforeningen.dk>
- <https://chemaxon.com/marvin>
- <https://ugeskriftet.dk/videnskab/genetikken-fremmer-individualiseret-behandling-af-epilepsi>

IDIOPATISK EPILEPSI



Hvad er epilepsi?

Idiopatisk epilepsi er en underkategori af generaliseret epilepsi, hvor patienten lider af en **kemisk metabolisk forstyrrelse** uden hjerneskade eller andre underliggende sygdomme

De epileptiske anfald opstår på baggrund af en **ubalance** mellem de hæmmende (**GABA**) og de fremmende (**glutamat**) signalstoffer i hjernen.

Symptomer

Kramper

Patienten kan falde om med **krampetrækninger**

Fjernhed

Patienten kan have **tankerne andetsteds**, ingen registrering af tale eller signaler udefra

Hørehallucinationer

Patienten kan have **falske lydoplevelser**, som kan variere fra enkle lyde til mere komplekse lyde som stemmer eller musik

Olfaktoriske hallucinationer

Patienten kan have **falske lugteoplevelser**, hvor der opleves lugte som ikke er til stede i den faktiske omgivelse

Gustatoriske hallucinationer

Patienten kan have **falske smagsoplevelser**, hvor der opleves smage som ikke er til stede i den aktuelle mad eller drikke

Synsforstyrrelser

Patienten kan have **abnorme eller falske visuelle oplevelser**, hvor der ses ting som ikke er til stede i den faktiske omgivelse

Behandlingsmetoder

Fremtidig behandling

Fremtiden for behandlingen af epilepsi ser lys ud. Forskningen i forskellige behandlingsmetoder raser derudaf og der kommer mange forslag til fremtidige metoder.

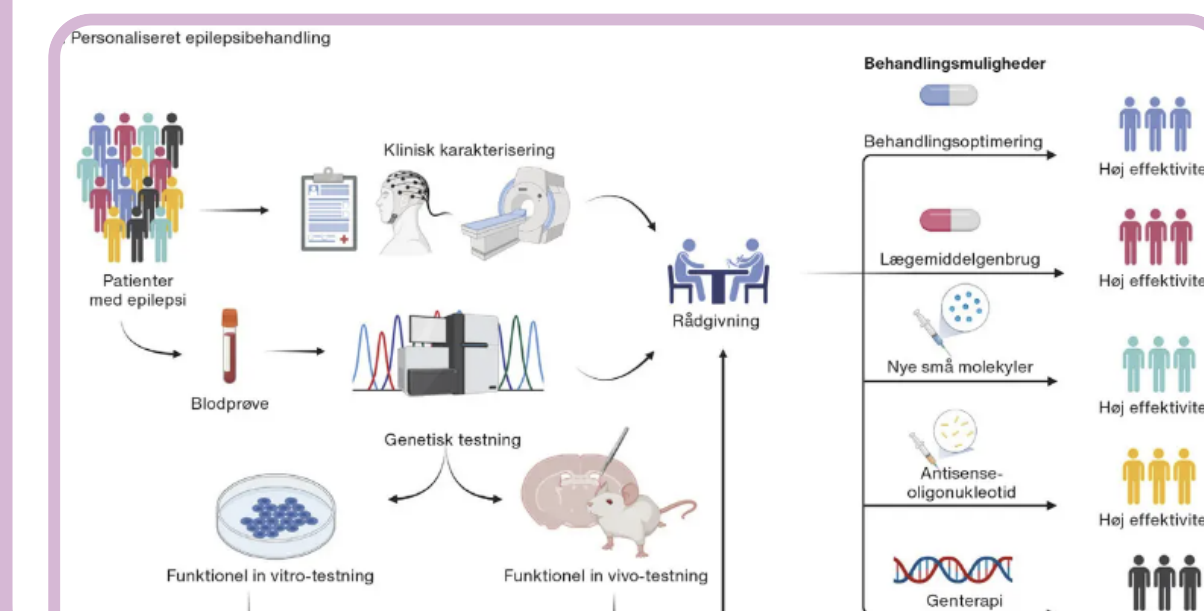
Genterapi

Genterapi er et solidt forslag til nye behandlingsmetoder af epilepsi. Ved genterapi vil der ske en **ændring/ tilføjelse af specifikke DNA-sekvenser**, eller en korrektion af de genetiske anomalier der er involveret i sygdommen.

For at genterapi skal gøres til en reel mulighed, skal der være en bredere forståelse af de genetiske faktorer, der bidrager til idiopatisk epilepsi.

Personlig medicin

Personlig medicin er målrettet den individuelle patients **genetik og fysiologi**.



Figuren viser et forløb af personaliseret epilepsi-behandling.

Nuværende behandling

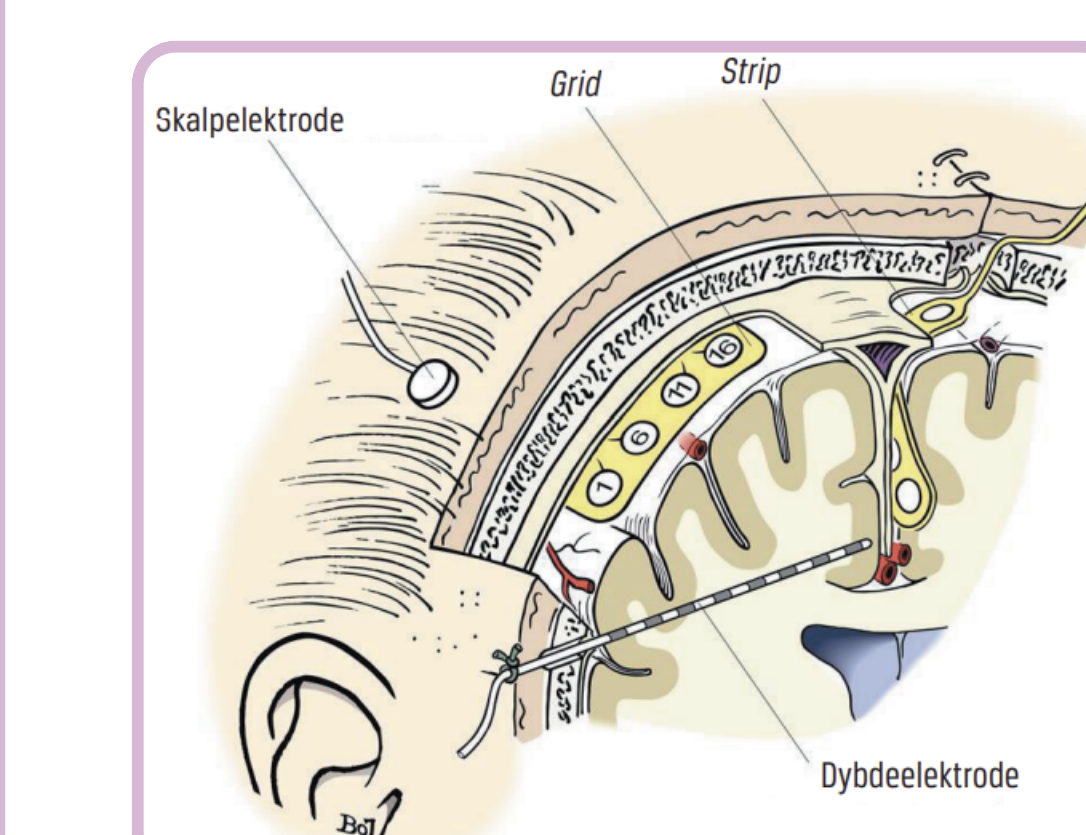
På nuværende tidspunkt bliver epilepsi **primært behandlet med medicin**, dog anvendes der kirurgiske behandlingsmetoder i nogle tilfælde, hvor patienten kan have farmakologisk terapi-resistent epilepsi.

Medicinal behandling

På nuværende tidspunkt er medicinal behandling af epilepsi den mest anvendte

Kirurgisk behandling

Stereo EEG (Stereo-elektroencefalografi) er en effektiv teknik til at identificere det epileptiske netværk og præcist lokalisere anfaldskilden hos patienter med farmakologisk terapi-resistent epilepsi.



Figuren viser Stereo EEG

Kemiske signalstoffer

Ubalancen mellem de kemiske signalstoffer i hjernen opstår ved en **miskommunikation** mellem det **aktiverende glutamat** og det **hæmmende GABA**. Ubalancen skyldes mangel på hæmmende impulser og derved bliver for mange nerveceller aktiveret på en gang, så den normale hjerneaktivitet forhindres. Der opstår altså en ukontrollabel overaktivitet i dele af- eller i hele hjernebarken som resulterer i et epileptisk anfald.

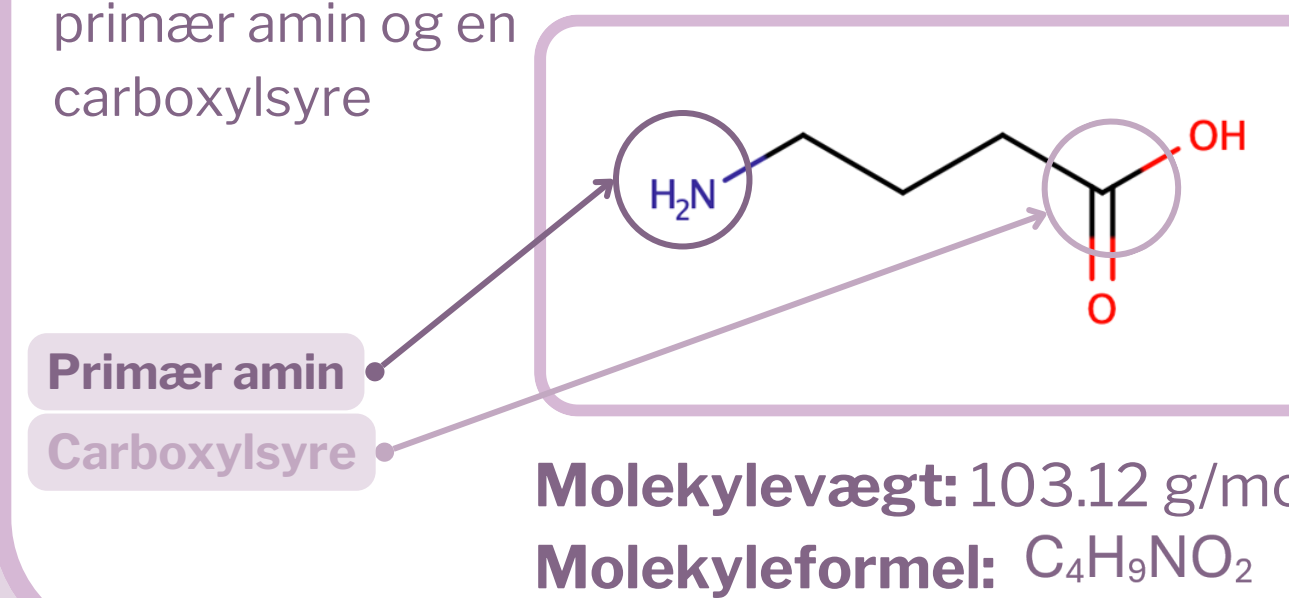
GABA

Det kemiske signalstof GABA (**GAMMA-AMINOBUTYRAT**) er en primær **hæmmende** neurotransmitter i hjernen, som dæmper neuronal aktivitet ved at **åbne for kloridkanalen** i den postsynaptiske membran, så kloridioner strømmer ind i nervecellen, hvilket resulterer i en **negativ ændring** i cellens indre membranpotentiale. Herved er det vanskeligere for nervecellen at blive aktiveret og sende en nerveimpuls, hvilket **fører til en beroligende eller hæmmende virkning** på nervesystemet.

Udover dette bidrager GABA til at opretholde **balance** og **regulering af nervesystemet**.

Struktur

GABA består af en primær amin og en carboxylsyre



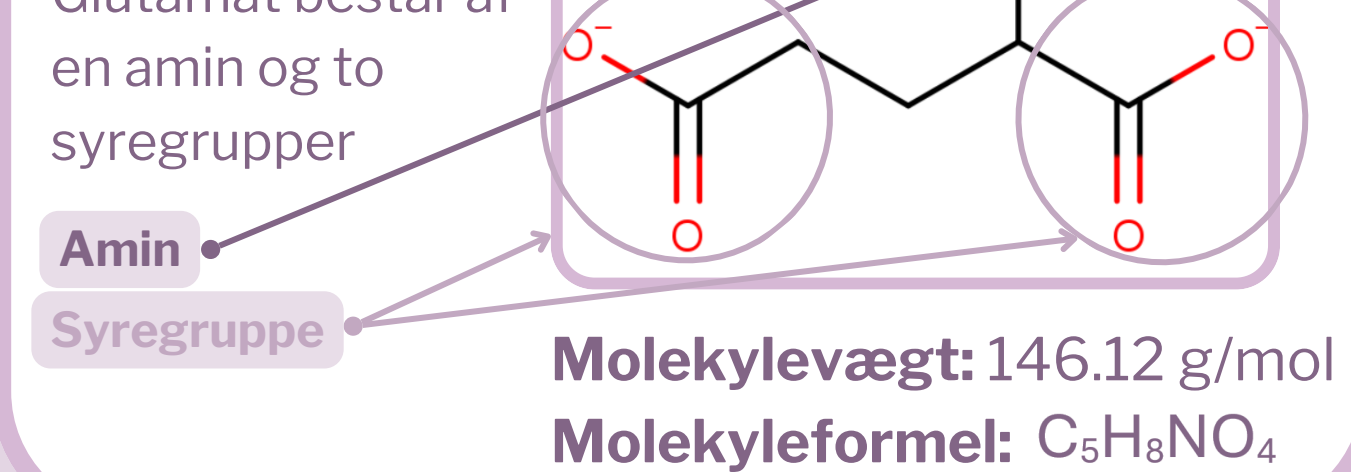
Glutamat

Det kemiske signalstof glutamat er en **primær fremmende** neurotransmitter i hjernen, som spiller en central rolle i **signaloverførsel mellem nervecellerne**. Når glutamat frigives fra en presynaptisk nervecelle, **binder det sig til en glutamat-receptor** på den postsynaptiske nervecelle. Denne bindingsproces aktiverer glutamat-receptorerne, hvilket resulterer i **åbning af ionkanaler** i cellemembranen. Herved sker en **indstrømning af positive ioner** som natrium (Na⁺) og calcium (Ca²⁺) i den postsynaptiske nervecelle, hvilket fører til en **depolarisering af cellen** og generering af en aktionspotentiale.

Udover dette, regulerer glutamat nerveaktivitet og er involveret i **læring** og **hukommelse**.

Struktur

Glutamat består af en amin og to syregrupper



Agonist eller antagonist?

Vores lægemiddel er **antagonist**, hvilket vil sige det går ind og **binder sig** til den givne receptor - altså natriumionkanalen - og dermed **hæmmer receptorens funktion** eller signal.



Bivirkninger

- | | | | |
|--|---|--|---|
| Almindelige | Ikke-almindelige | Sjældne | Meget sjældne |
| <ul style="list-style-type: none"> Hovedpine Hududslæt Ledsmerter Irritabilitet Søvnløshed Rysten Svimmelhed Aggressivitet | <ul style="list-style-type: none"> Dobbelt syn Sløret syn Besvær med at styre arme og ben Hårtab Overfølsomhed for lys | <ul style="list-style-type: none"> Ufrivillige øjenbevægelser Øjenbetændelse Alvorlig hudreaktion Betændelse i hjernens hinder | <ul style="list-style-type: none"> Leverproblemer Bindevævssygdom Tics Forvirring Hallucinationer Forværret parkinsonisme |

Vores medicin

LAMOTRIGIN

Om Lamotrigin

Lamotrigin indgår i medicinal gruppen **antiepileptika** som er en medicin der anvendes i behandlingen af både epilepsi og BAL (bipolar lidelse). Lamotrigin virker ved at påvirke signalstoffer i hjernen for at **hindre ubalancen mellem signalstofferne** hvilket skal forhindre de epileptiske anfald.

Molekyleformel- og vægt

C₉H₇Cl₂N₅
256,09 g/mol

Kemisk navn og struktur

6-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin

Strukturelle træk & funktionelle grupper

Lamotrigin har **to aromatiske ringe**, som er **ufleksible plader**, med en fleksibel midte, hvilket betyder at lægemidlet skal ligge præcist for, at det kan binde sig til en proteinreceptor.

Derudover indgår der primære aminer som den funktionelle gruppe i lægemidlet

Fysisk-kemiske egenskaber

Lamotrigin består af upolære bindinger, dog er nogle på grænsen til polære, kan nemt binde sig til andre stoffer. **Ingen stereoisomeri**.

Aminosyrer

- S1445** = L-serin - hydrofil binding - **polære**
- F1748** = phenylalanin, som er **bundet sammen** med **S1747** = serin, hydrofob binding - **upolære**

Virkningsmekanisme

Når man kigger på vores lægemiddels struktur og bindinger til proteiner ses det, at lægemidlet går ind og **blokerer for natriumionkanalen**, som i tilfældet af et epileptisk anfald kan være smart, da ionkanalen har indflydelse på strømmingen af Glutamat og hvis ionkanalen tilstoppes, frigøres glutamat ikke og en hel masse nerveceller aktiveres ikke på en gang, hvilket gør at nervecellerne stabiliseres igen

