



W numerze m.in.:

PRACE POGLĄDOWE

Jak powstają nowe leki (w 100 lat po aspirynie) — Grzegorz Gryniewicz, Janusz Obukowicz

- Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie zaleceń dotyczących spożycia wody i innych napojów przez niemowlęta, dzieci i młodzież — Alicja Chybicka, Witold Lukas i wsp.
- Zasady analgezji i sedacji pooperacyjnej. Protokół postępowania na Oddziale Intensywnej Terapii Pooperacyjnej Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” — Jakub Kulbowski, Elżbieta Pietraszek-Jezińska i wsp.
- Suplementacja mieszanek dla niemowląt probiotykami i/lub prebiotykami – stanowisko Komitetu Żywienia ESPGHAN — Wojciech Jańczyk
- Próba określenia norm laboratoryjnych aminotransferazy alaninowej u dzieci — Wojciech Jańczyk
- Ostra niewydolność wątroby u niemowląt – wybrane zagadnienia — Ewa Pronicka, Joanna Taybert i wsp.
- Probiotyki – analiza danych opublikowanych w 2010 roku — Hanna Szajewska
- Grzybice powierzchniowe u dzieci — Romuald Maleszka, Minika Różewicka-Czabańska i wsp.
- Alergia na grzyby pleśniowe — Iwona Stelmach, Joanna Jerzyńska
- Wartość mocznikowego testu oddechowego w diagnostyce zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci — Maciej Pronicki, Marek Woynarowski i wsp.
- Tkanka mięśniowa jako narząd endokryny — Paweł Płudowski
- Lipokalina związana z żelatynazą neutrofili (NGAL) jako nowy marker w diagnostyce chorób nerek, serca, nowotworów, zaburzeń metabolicznych i cukrzycy — Sylwia Szczepańska, Karolina Kłos i wsp.
- Parathormon 1-84 i jego antagonisty parathormon 7-84 w krążeniu – co powinniśmy oznaczać? — Sylwia Szczepańska, Karolina Kłos i wsp.
- Międzynarodowe regulacje w badaniach klinicznych w pediatrii — Antoni Jędrzejowski

PRACE ORYGINALNE

- Ocena częstości występowania zaburzeń karmienia u dzieci w Polsce. Możliwości diagnostyczne i terapeutyczne — Anna Rybak, Jerzy Socha i wsp.
- Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u dzieci w materiale IP-CZD — Marek Woynarowski, Danuta Celińska-Cedro i wsp.
- Własne wyniki leczenia wybranych chorób skóry metodami kriochirurgicznymi — Grażyna Broniarczyk-Dyła, Marcin Pełka i wsp.

Jak powstają nowe leki (w 100 lat po aspirynie)

How do we make new drugs (a hundred years after acetylsalicylic acid)

Grzegorz Gryniewicz, Janusz Obukowicz

Instytut Farmaceutyczny w Warszawie

Streszczenie

Współczesny proces projektowania i rozwoju nowych leków jest przedsięwzięciem bardzo złożonym pod względem logistycznym i technicznym, ściśle regulowanym pod względem prawnym i zależnym od czynników ekonomicznych. Poniższy krótki przegląd przedstawiono z punktu widzenia chemika, z podkreśleniem fundamentalnej z punktu widzenia chemii medycznej zależności: struktura–aktywność, której pełniejsze wykorzystanie przybliżają nam postępy dyscyplin chemo- i bioinformatycznych. Technologie wytwarzania nowych substancji aktywnych i zawierających je preparatów farmaceutycznych podlegają takim samym wymaganiom jakościowym, jak inne leki, przy czym system zapewnienia jakości ewoluuje w kierunku pogłębionej wiedzy podstawowej o elementarnych zjawiskach jednostkowych, których bieżąca kontrola powinna wykluczać odstępstwa od specyfikacji.

Abstract

Contemporary drug discovery and development (DDD) process is extremely complex from scientific, technical, legal and economic point of view, and its final outcome is determined in very costly and sometimes inconclusive clinical trials. Overview of the process is presented from chemical angle, with focus on molecular structure as determinant of substance properties, and ever increasing role of chemo- and bioinformatics in design segment. In development part, evolution of manufacturing process towards total quality management by on-line analytical control is pointed out, in view of current regulatory guidances.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ BADANIA NAD NOWYMI LEKAMI ■ SUBSTANCJE AKTYWNE
■ WERYFIKACJA PRZEDKLINICZNA ■ BADANIA KLINICZNE
■ WYMAGANIA JAKOŚCIOWE W BADANIACH NAD LEKAMI

KEY WORDS:

■ DRUGS DISCOVERY AND DEVELOPMENT ■ ACTIVE
COMPOUNDS ■ PRECLINICAL EVALUATION ■ CLINICAL TRIALS
■ QUALITY REQUIREMENTS IN DRUG RESEARCH

Wstęp

Rok 2011 jest obchodzony jako Międzynarodowy Rok Chemii (IYC 2011; na podstawie rezolucji ONZ z grudnia 2008; decyzja ta nawiązuje bezpośrednio do setnej rocznicy przyznania Nagrody Nobla Marii Skłodowskiej-Curie za odkrycie polonu i radu) pod

hasłem: „Chemia – nasze życie, nasza przyszłość”. Starszym czytelnikom hasło to zapewne przypomina slogan „Chemia leczy, żywi, ubiera” z lat 50. ubiegłego wieku, stopniowo wyparty przez „czarny PR” chemii, związany z potencjalnymi zagrożeniami środowiskowymi stosowania tradycyjnych technolo-

gii wielkoprzemysłowych. Warto więc przypomnieć, że chemia, niezależnie od zastosowań technicznych, pełni w obszarze nauk przyrodniczych i nauk o życiu rolę centralną, dostarczając zarówno podstaw dla teorii przemian substancji, jak i podstawowego systemu komunikacji pomiędzy dyscyplinami, jakim jest formalizm kodowania struktur chemicznych w postaci prostych, dwuwymiarowych znaków graficznych. Chemicznymi wzorami strukturalnymi można obrazować zarówno małe fragmenty cząsteczek, takie jak grupy funkcyjne, jak i złożone struktury, związki pochodzenia naturalnego i syntetycznego, z biopolimerami łącznie. Konwencji tej używa się z powodzeniem zarówno w opisie cząsteczek jako obiektów statycznych, jak i do celów obrazowania dynamiki molekularnej oraz przebiegu zmian wewnątrzcząsteczkowych, a także reakcji międzycząsteczkowych, od transformacji biochemicznych zachodzących w komórce do procesów wielkiej syntezy. Warto podkreślić fakt, że chemicy stale powiększają obszar wiedzy, która stanowi przedmiot ich badań – ciągle powstają nowe metody syntezy, nieustannie też rośnie liczba nowych cząsteczek, często odpowiadających nowym substancjom o oczekiwanych lub nieraz zaskakujących właściwościach: fizycznych, chemicznych lub biologicznych. Technologie chemiczne mają obecnie udział nie tylko w produkcji nowych materiałów o cechach zaprojektowanych na użytek różnych działów techniki, ale także w wytwarzaniu urządzeń zminiaturyzowanych do poziomu cząsteczkowego. Oczekuje się, że zastosowanie urządzeń molekularnych (np. biosensory, diagnostyki, leki adresowane) w medycynie przyniesie wiele korzyści. Szczególnie duży udział nauk chemicznych w rozwoju przemysłu farmaceutycznego skłania nas do refleksji nad udziałem osiągnięć z zakresu podstaw wiedzy o cząsteczkach chemicznych dla rozwoju tych dyscyplin posługujących się molekularnymi metodami opisu zjawisk, które przekładają się bezpośrednio na problematykę substancji stosowanych w medycynie.

Od zarania dziejów ludzkości towarzyszą choroby oraz poszukiwanie środków likwidujących ich skutki lub objawy. Pojęcie leku, które ukształtowało się w długim procesie ewolucyjnym, pod decydującym wpływem osiągnięć cywilizacji technicznej, można obecnie przedstawić (opisać) jako „substancję pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, która jeśli działania niepożądane wywołane przez nią nie

przekraczają pozytywnych efektów przynoszonych przez ten środek, stosowana w pewnych sytuacjach i w odpowiednio dobranych dawkach wobec organizmów żywych (ludzi, zwierząt) doprowadza zmniejszoną chorobowo czynność organizmu do stanu normalnego”. Leki oraz ich wytwarzanie i stosowanie są obecnie przedmiotem prawa w wymiarze ponadregionalnym (procedury rejestracyjne i kontrolne, prawo własności intelektualnej), lecz funkcjonują mimo elementów państwowej i społecznej kontroli rynku w środowisku silnej konkurencji ekonomicznej, co często prowadzi do zaburzeń w swobodnym dostępie pacjentów do optymalnej farmakoterapii. Kryterium farmakoekonomiczne stanowi nie tylko zmorę decydentów instytucji świadczących usługi w zakresie ochrony zdrowia, ale tkwi także jako ważny element decyzyjny poszczególnych etapów w całym procesie badawczo-rozwojowym powstawania nowego leku. Leki stanowią nieodłączny element współczesnej cywilizacji technicznej, która w wydaniu zachodniego modelu medycyny, choć nie bezproblemowo, zapewnia ochronę zdrowia populacjom regionów rozwiniętych. Stosowane przez dwudziestowieczną medycynę specyfiki ocaliły niezliczoną liczbę istnień ludzkich przed śmiercią od infekcji drobnoustrojowych oraz umożliwiły funkcjonowanie setek milionów osób z chorobami przewlekłymi. Interdyscyplinarna wiedza o lekach, najczęściej kojarzona z takimi dyscyplinami naukowymi, jak chemia medyczna, farmakologia i farmacja, prezentowana jest w setkach szczegółowych monografi, ale także w kompendiach o charakterze integracyjno-encyklopedycznym. Za najbardziej reprezentatywne opracowanie uchodzi anglojęzyczne *Burger's Medicinal Chemistry*¹, którego siódme, ośmiotomowe wydanie w formie kolekcji rozdziałów monograficznych liczy ponad sześć tysięcy stron. Tłumaczone na polski akademickie podręczniki: chemii medycznej² i farmakologii³ stanowią świetny punkt wyjścia do realizacji pogłębionych zainteresowań w tej dziedzinie. Co roku pojawiają się nowe leki, budzące nadzieję na dalsze postępy w farmakoterapii. Jednak w odczuciu społecznym (które nie odbiega wiele od oceny ekspertów medycznych), nie czujemy się zasadniczo zdrowsi ani bezpieczniejsi od naszych przodków w sensie zagrożeń ciężkimi patologiami o dramatycznych skutkach. Widmo cyklicznych epidemii być może wydaje się dziś mniej groźne, ale ustąpiło ono miejsca innym zagrożeniom o bardziej

ustabilizowanym charakterze. Pojęcie chorób cywilizacyjnych unosi się nad bogatymi społeczeństwami jak miecz Damoklesa – choroby układu krążenia, syndrom metaboliczny, patologie neurodegeneracyjne i choroby nowotworowe nie sprzyjają komfortowej wizji zasłużonego długiego odpoczynku po pracowitym życiu zawodowym. Potrzebujemy zabezpieczenia w postaci nowych, skutecznych leków. Odpowiedź na pytanie: „Jak je zapewnić?” nie jest wcale prosta, pomimo olbrzymich postępów dokonanych w naukach przyrodniczych. Współczesny przemysł farmaceutyczny, mając do dyspozycji wyniki badań w dziedzinie nauk podstawowych oraz nieomal nieograniczone wsparcie logistyczne i techniczne w postaci informatyki, teorii zarządzania, inżynierii chemicznej i materiałowej, elektroniki, automatyki, robotyki, nie był dotychczas w stanie wypracować skutecznego schematu postępowania prowadzącego w sposób racjonalny i uzasadniony ekonomicznie do powstawania nowych leków – obowiązujące wciąż niezwykle kosztowne procedury polegają na „przesiewaniu” dużych zbiorów nowych związków chemicznych, z których drogą eliminacji, przy użyciu różnych testów aktywności biologicznej, uzyskuje się nową strukturę – kandydata na nowy lek – spośród tysięcy pierwotnych propozycji^{4,5,6}. Stan obecny i perspektywy rozwoju tego obszaru nauk stosowanych i techniki zasługują na poważną refleksję, o którą najłatwiej w skróconej choćby perspektywie historycznej.

Czas wielkich odkryć (w XIX i XX wieku)

Współczesna wiedza przyrodnicza przyjmowana hasłowo i powierzchownie, zwłaszcza po spektakularnych sukcesach określenia kodu genetycznego wielu złożonych organizmów z człowiekiem włącznie, sprawia wrażenie bliskiej dostępności rozwiązań technicznych, które zmieniają oblicze medycyny i udostępniają wiele nowych procedur i technologii ratujących życie i zdrowie. W obiegowej opinii era nowych technologii i nowych materiałów obejmuje również farmację, która deklaratywnie jest już zdolna do projektowania zarówno zawiązków o określonej aktywności, jak i urządzeń do ich aplikowania, zapewniających pacjentowi znaczny komfort. Zanim skomentujemy tę optymistyczną wizję, spróbujmy sobie uświadomić, jakie zmiany zaszły ostatnio w technikach i procedurach pozyskiwania substancji medycznych. W historii rozwoju farmacji można ła-

two wyróżnić okresy, w których eksploatowano różne źródła materiałów uznawanych za środki lecznicze. Najdłuższą tradycję (znaną jako etnofarmakologia) ma stosowanie preparatów roślinnych, udokumentowane w źródłach pisanych począwszy od starożytności. Zbiór roślin (około 250 tysięcy gatunków) rozpoznanych jako lecznicze stanowi do dziś przedmiot badań naukowych, których wyniki są stosowane w farmacji i medycynie (fitochemia, farmakognozja). W okresie rozwoju nowoczesnej nauki decydującego impulsu do rozwoju farmakologii klinicznej we współczesnym rozumieniu dostarczyła jednak chemia, wprowadzając charakterystyczny dla tej dziedziny formalizm ilościowy, następnie, stopniowo, elementy analizy jakościowej i strukturalnej, a wreszcie – fantastyczne wręcz możliwości generowania nowych struktur, wynikające z gwałtownego rozwoju metod syntezy organicznej. Począwszy od XIX wieku następuje przełomowa zmiana w zakresie stosowania „*materiae medicae*” pochodzenia naturalnego, polegająca na wprowadzeniu do zastosowań medycznych już nie mieszanin, takich jak np. zioła lub ich kompozycje, lecz indywidualnych substancji, których czystość oceniano metodami analizy chemicznej. Nową epokę otworzył aptekarz z Hannoveru F. Sertürner, wydzielając w 1805 roku z opium czystą morfinę i jej sole. Poznawane kolejno zasady roślinne (alkaloidy) ugruntowały przekonanie o medycznej użyteczności substancji wyodrębnianych ze źródeł naturalnych⁷. Do arsenału substancji o silnym, określonym działaniu fizjologicznym dołączyły wkrótce, m.in.: atropina (1831), skopolamina (1833), chinina (1820), emetyna (1817), kolchicina (1820), kodeina (1832), nikotyna (1893), papaweryna (1848), kokaina (1860), strychnina (1817), muskaryna (1869), tubokuraryna (1895). Związki te odegrały ogromną rolę nie tylko w ówczesnej praktyce medycznej, ale stały się, w miarę poznawania ich struktury chemicznej, swego rodzaju próbnikami dla weryfikacji nowo powstających hipotez i teorii z dziedziny fizjologii, biochemii i farmakologii. Tymczasem w końcu XIX wieku powstała nowa gałąź przemysłu – przetwórstwo surowców węglowych, która zapewniła dostępność nowej kategorii substancji – produktów frakcjonowania smoły pogazowej, umożliwiając gwałtowny rozwój syntezy chemicznej. Synteza jako nowe źródło substancji chemicznych, umożliwiła zasadniczy zwrot w myśleniu o materiałach potrzebnych w różnych działach techniki: nagle stało się możliwe projektowanie pożąda-

nych właściwości substancji i zlecenie jej wykonania chemikom. Tak w ciągu krótkiego czasu na przełomie stuleci powstał potężny przemysł barwników syntetycznych, prekursor przemysłu farmaceutycznego. Pierwsze leki syntetyczne – nasenne: chloral (1869) i pierwsze barbiturany oraz antypiretyki – pochodne fenolu i aniliny – pojawiły się jeszcze w XIX stuleciu – salol (1883), antypiryna (1889), eukaina (1896), kwas acetylosalicylowy (1899), fenacetyna (1886), piramidon (1896), nirwanina (1898), na zasadzie modyfikacji właściwości substancji używanych do dezynfekcji, bez głębszej refleksji na temat mechanizmu działania⁸. Wkrótce jednak badania fizjologów zaowocowały sformułowaniem teorii receptorowej (Langley, 1909), co stworzyło naukowe podstawy badania aktywności biologicznej ksenobiotyków. Wiek XX to nieustanny, tryumfalny pochód chemoterapii, zapoczątkowany pracami P. Erlicha (1854–1915) i kontynuatorów nad selektywnością powinowactwa barwników do tkanek i komórek, zwłaszcza mikroorganizmów patogennych (próby leczenia malarii błękitem metylenowym, 1895), uwieńczony syntezą skutecznych leków arsenoorganicznych zwalczających kiłę (salwarsan, neosalwarsan), a następnie uwieńczony odkryciem przeciwbakteryjnej aktywności sulfonamidów². Dynamiczny rozwój chemii, zarówno w zakresie metod analitycznych, jak i syntezy, zapewniał stały wzrost puli dostępnych do badań biologicznych struktur – w zbiorach *Chemical Abstract Service* znalazło się pod koniec wieku kilkanaście milionów związków, co stanowiło znaczny nadmiar w stosunku do ówczesnych możliwości badania aktywności biologicznej. Faza intensywnego poszukiwania nowych leków obfitowała w odkrycia przypadkowe (określane w literaturze anglojęzycznej jako „*serendipity*”) skutkujące gwałtownym postępowaniem w pewnych kierunkach terapii, jak np. zastosowanie pochodnych iperytu do leczenia nowotworów, odkrycie antybakteryjnej aktywności sulfonamidów, nasennych benzodiazepin, antyhipertensyjnych dihydropirydyn etc., podczas gdy racjonalne projektowanie nowych struktur, w oparciu o teorie farmakofora i zależności struktura–aktywność (SAR; QSAR), jak to miało miejsce w przypadku syntetycznych leków przeciwbólowych wywiedzionych ze struktur alkaloidów, może być oceniane jako ewolucyjne i mniej spektakularne^{9,10}. Prawdziwy przełom w teorii i praktyce zwalczania infekcji, zwłaszcza bakteryjnych, zawdzięczamy wprowadze-

niu do medycyny antybiotyków – metabolitów wtórnych mikroorganizmów, które wykazują selektywną toksyczność względem innych drobnoustrojów. Początek tej nowej ery w przemyśle farmaceutycznym wiąże się nie tyle z odkryciem A. Fleminga z 1928 roku, które było jedynie wydarzeniem z dziedziny akademickiej mikrobiologii, co z heroicznym wysiłkiem organizacyjnym amerykańskiego przemysłu fermentacyjnego na rzecz zapewnienia wsparcia medycznego aliantom biorącym udział w inwazji w Normandii w 1943 roku. Podstawą do uruchomienia produkcji penicyliny, *nota bene* związku o nieznannej wówczas strukturze, były oryginalne i innowacyjne badania zespołu z uniwersytetu oksfordzkiego (H. Florey i wsp.) nad wyodrębnieniem substancji aktywnej z brzeczki fermentacyjnej *Penicillium notatum*. Dalsze odkrycia S. Waxmana z Rutgers University, NJ, USA, który był autorem pojęcia „antybiotyki”, a także odkrywca streptomycyny (1944), terramycyny (oksytetracyklina, 1950) i innych bakteriobijących metabolitów wytwarzanych przez drobnoustroje, ugruntowały podstawy biotechnologii farmaceutycznej oraz przyczyniły się do rozwoju chemii medycznej jako osobnej dyscypliny, obejmującej swym zakresem proces od zdefiniowania celu molekularnego leku, poprzez zaprojektowanie struktury nowej cząsteczki, aż do opracowania technologii wytwarzania substancji aktywnej⁸. Postępy biochemii oraz metod analizy strukturalnej biopolimerów, szczególnie analiza struktury białek metodą dyfrakcji rentgenowskiej, umożliwiły racjonalne projektowanie struktur przeznaczonych do hamowania aktywności białek funkcjonujących jako receptory, kanały jonowe, enzymy szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej etc.¹⁰ Temu etapowi badań nad nowymi lekami, który rozpoczął się w połowie XX wieku, medycyna zawdzięcza takie grupy nowoczesnych terapeutyków, jak: blokery receptorów adrenergicznych, blokery kanałów wapniowych, inhibitory jądrowych receptorów metabolizmu steroidów, antymetabolity o aktywności przeciwnowotworowej, analogi nukleozydów o aktywności przeciwvirusowej, fungistatyczne azole, pochodne sulfonilomocznika jako doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory kinaz białkowych, statyny, sartany, koksylby i in. W większości wymienionych grup przeważają leki pochodzenia syntetycznego, ale inspiracja różnorodnością strukturalną charakterystyczną dla związków naturalnych jest ciągle bardzo silna, co jest szczególnie dobrze widocz-

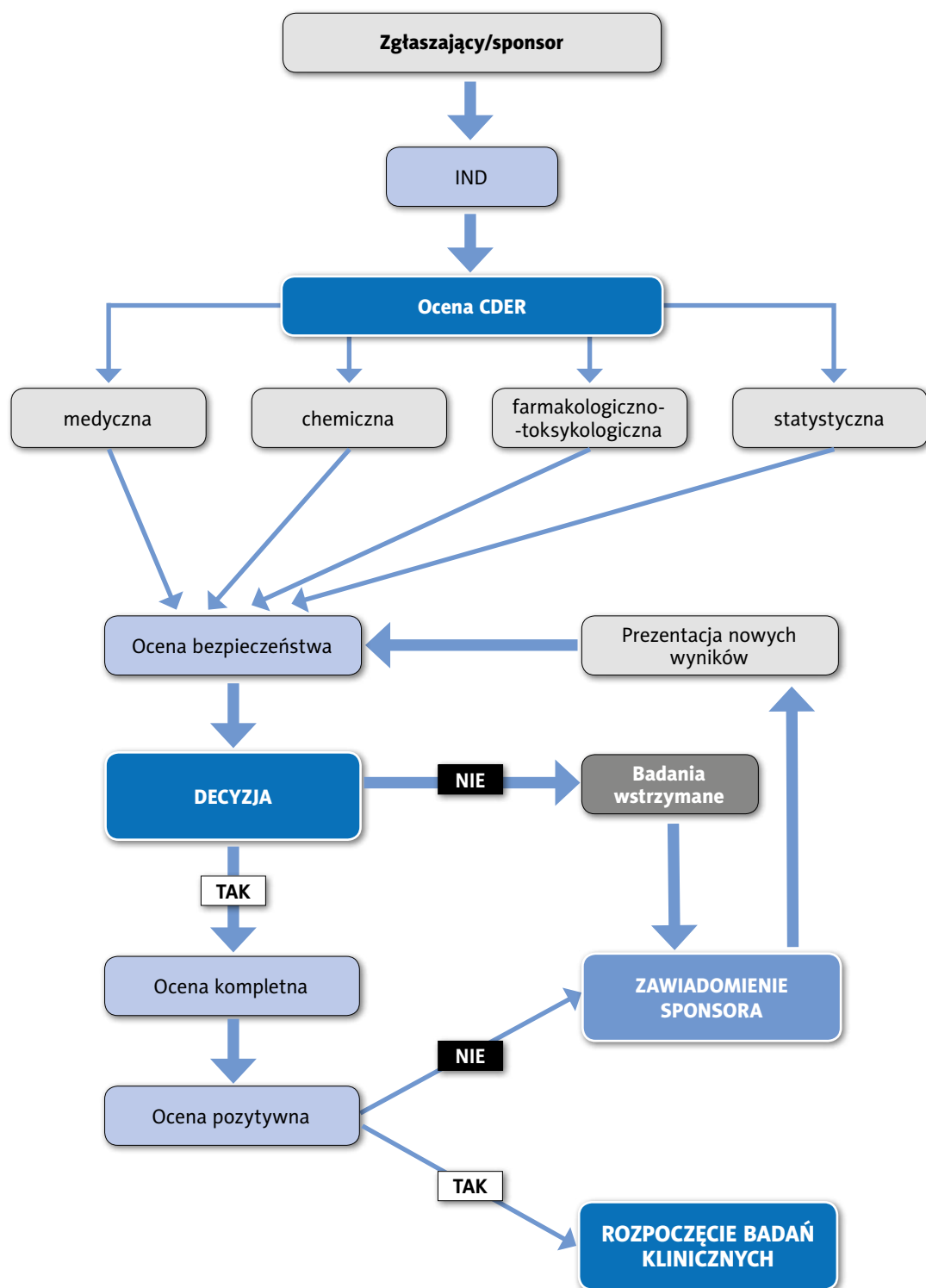
ne w kategorii terapeutycznej leków przeciwnowotworowych, gdzie leki pochodzenia naturalnego stanowią około 60%.

Już w nowoczesnym okresie rozwoju farmacji zdarzało się kwalifikować do badań nad lekiem substancje o nieustalonej jeszcze budowie cząsteczki, jednak generalnie podstawą do rozważań nad właściwościami leczniczymi substancji jest zdefiniowana struktura chemiczna, którą chemicy medyczni opisują i kategoryzują na bardzo różne sposoby. Dwuwymiarowy wzór strukturalny, przyjęty jako standard w przekazywaniu informacji chemicznej, zwłaszcza o transformacjach zachodzących w procesie syntezy, nie jest dobrym obiektem do oceny prawdopodobieństwa sukcesu w procesie rozwoju nowego leku. Do charakterystyki nowego związku przeznaczonego do badań nad lekiem stosuje się więc szereg pomocniczych parametrów (deskryptorów) charakteryzujących cząsteczkę pod względem takich właściwości, jak: rozmiar i topologia, mobilność konformacyjna, rozpuszczalność, polarność, hydrofobowość, moment dipolowy, rozkład gęstości elektronowej, zdolność do tworzenia wiązań wodorowych itp., które umożliwiają kategoryzację i lepsze zarządzanie informacyjne zbiorami¹⁰. Z analizy danych uzyskanych z baz struktur leków i innych związków organicznych wynikała prosta „reguła piętek” (RO5) Lipinskiego, która ogranicza optymalny zakres takich parametrów kandydata na nowy lek, jak: ciężar cząsteczkowy (<500), współczynnik podziału oktanol-woda (<5), liczba centrów donorowych wiązania wodorowego (<5), liczba centrów akceptorowych wiązania wodorowego (<10)¹¹, uznana za dobrą wstępną ocenę zgodności z oczekiwaną dla leku charakterystyką (*drug-likeness*; *druggability*). Obecnie nowe koncepcje terapeutyczne w coraz większym stopniu bazują na materiałach wykorzystujących cząsteczki pochodzenia biologicznego, wytwarzanych metodami biotechnologii. Są to: przeciwciała, antysensowe DNA, siRNA, włączając w to konstrukty genowe oraz komórki macierzyste, ale znaczna część takich rozwiązań technicznych wywołuje debaty etyczne, proceduralne i prawne, jest także problem identyczności substancji aktywnych, dla których używa się pojęcia podobieństwa biologicznego (*biosimilarity*). Poprzestaniemy więc na komentarzach do tych obszarów innowacyjnego przemysłu farmaceutycznego, które są związane z tradycją badań nad lekami pochodzenia syntetycznego, charakteryzującymi się

(w odróżnieniu od biopreparatów) ściśle określoną strukturą chemiczną i relatywnie niskim ciężarem cząsteczkowym.

Współczesne procedury badań i rozwoju

Fundamentem współczesnego przemysłu farmaceutycznego są globalne porozumienia dotyczące ochrony własności intelektualnej (prawo patentowe) oraz systemów zapewnienia jakości w trakcie badań nad nowym lekiem, a zwłaszcza w procesie wytwarzania produktu farmaceutycznego (harmonizacja wymagań agencji regionalnych: europejskiej EMA – *European Medicines Agency*;; amerykańskiej FDA – *Food and Drug Administration* i japońskiej PMDA, Jp – *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*). W praktyce oznacza to nie tylko ochronę konsumenta, ale także ochronę wielkich korporacji przed konkurencją prywatnej przedsiębiorczości; taki system generuje coraz wyższe koszty, utrzymując ten sam, niezadowolający z punktu widzenia odbiorcy poziom innowacji. Jednakże, jak dziś wiadomo, w ustrojach autorytarnych, z centralnym zarządzaniem systemem ochrony zdrowia, również nie potrafią sobie poradzić z tym problemem. Priorytetem globalnego sektora farmaceutycznego pozostaje więc jakość i bezpieczeństwo stosowania wytwarzanych leków oraz koncentracja środków na kolejne badania. W odróżnieniu od poprzedniego okresu w historii innowacji farmaceutycznej, kiedy odkrycia nowych leków kojarzono z nazwiskami pojedynczych uczonych – liderów małych grup badaczy akademickich lub wręcz samotników – nowości generowane obecnie przez nowoczesny przemysł farmaceutyczny są efektem zespołowych interdyscyplinarnych wysiłków na etapie przedklinicznym, a w końcu wymaganych do rejestracji – wielośrodkowych badań klinicznych (**Rycina 1.**). Z romantycznego okresu wielkich odkryć nowych leków jako przebłysku indywidualnego geniuszu pozostał nam kluczowy dogmat: przekonanie, że właściwości substancji, fizyczne, chemiczne, a także biologiczne, są zdeterminowane przez strukturę cząsteczki. Jednakże konwencja, jaką posługują się powszechnie chemicy do przedstawienia struktur związków organicznych w przestrzeni dwuwymiarowej (na papierze), choć dobrze opisuje potencjalną reaktywność, okazuje się zupełnie niewystarczająca w sensie predykcyjnym nawet w obszarze prostych właściwości fizykochemicznych. Mimo postępów współczesnej bioinformatyki, projektowanie *de novo*



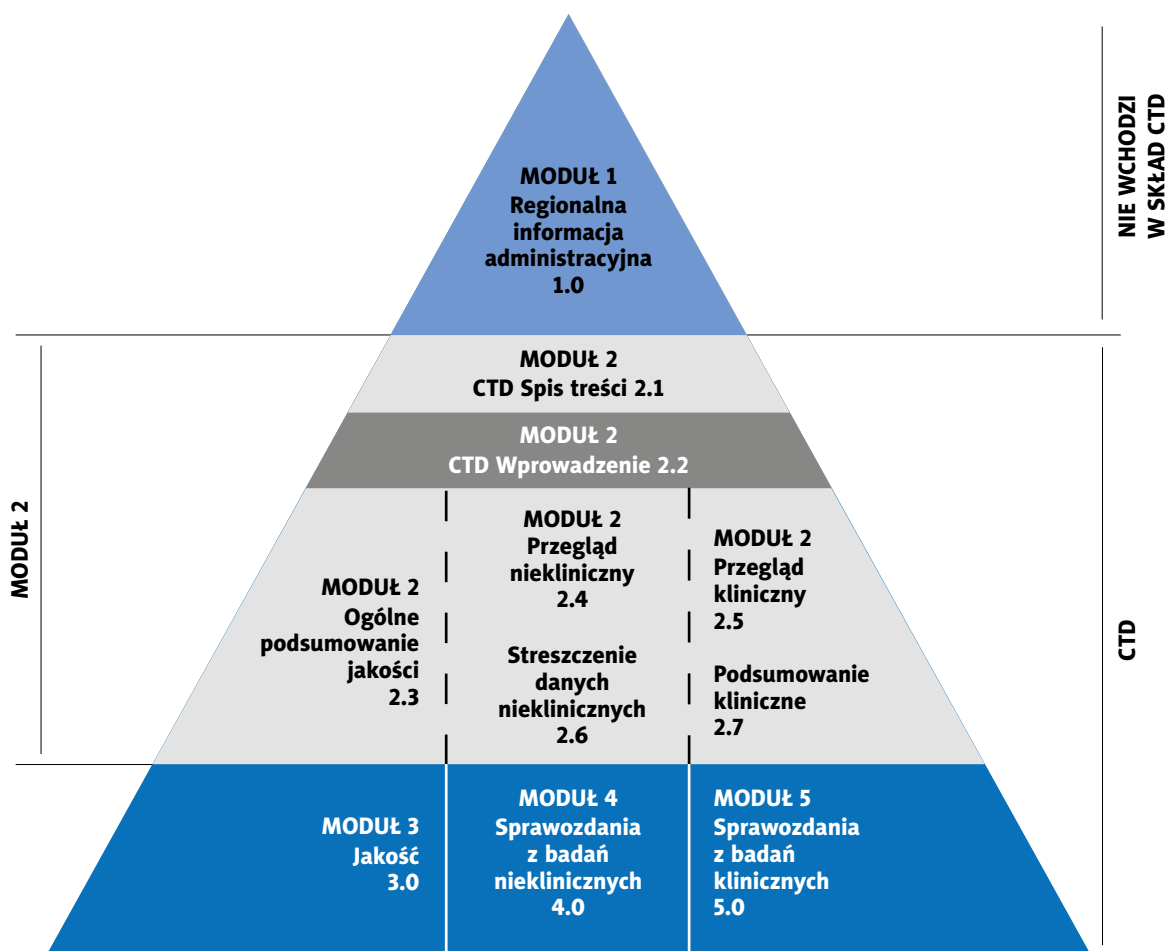
RYC. 1. Diagram działań i decyzji agencji przy ocenie zgłoszenia nowego leku (na przykładzie dokumentu IND – *Investigational New Drug Application* oraz organizacji FDA – *Food and Drug Administration*; CDER = *Center for Drug Evaluation and Research*, USA).

struktur o założonej funkcji biologicznej jest tylko jednym z narzędzi chemii medycznej, wymagającym stałej weryfikacji eksperymentalnej (**Rycina 2.**). Badania nad nowym lekiem polegające na wytypowaniu nowej cząsteczki jako kandydata do wdrożenia, nawet w globalnych, innowacyjnych, wielkich przedsiębiorstwach farmaceutycznych, stanowią stosunkowo krótką i względnie taną fazę projektu, którego dalszy rozwój technologiczny i weryfikacja kliniczna pochłaniają ponad 75% sumarycznych kosztów przedsięwzięcia. Całość projektu przedstawia się zwykle jako liniową sekwencję zadań, przy których zmienia się metodyka badań i zespoły wykonawców. Wydaje się, że lepsze wyobrażenie graficzne procesu badawczego daje diagram zadaniowy, uwzględniający kolejne iteracje działań, których efekt okazał się niezadawalający (przykład na **Rycinie 3.**; diagram dotyczy jedynie segmentu działań zmierzających do wytypowania nowej cząsteczki chemicznej o założonej aktywności biologicznej). Po zidentyfikowaniu potrzeby medycznej, należącej do kategorii schorzenia lub patologii, należy wytypować cel interwencji terapeutycznej (zwykle jest to białko pełniące funkcję receptora, kanału jonowego lub enzymu; w opisach projektów często używa się anglojęzycznego określenia „*target*”) na poziomie narządu, tkanki, a w końcu elementu komórki i wreszcie cząsteczki funkcjonalnego biopolimeru. Dopiero określenie oraz zweryfikowanie celu działania przyszłego leku na poziomie molekularnym pozwala na wszechstronne, racjonalne podejście do planowania cząsteczki. Inspiracją do planowania nowej struktury może być naturalny (fizjologiczny) ligand biopolimeru stanowiącego cel molekularny, związek pochodzenia naturalnego wyodrębniony z surowca wskazanego przez tradycję etnofarmakologiczną, istniejący już lek, a także związek syntetyczny wyselekcjonowany z baz danych, pochodzący z syntezy kombinatorycznej lub zaprojektowany *de novo* z zastosowaniem modelowania komputerowego. Równolegle z metodami otrzymywania zaplanowanych związków opracowywane lub przystosowywane są testy badania aktywności biologicznej: molekularne, komórkowe (w miarę potrzeby także tkankowe lub narządowe) oraz testy na zwierzętach z modelową zmianą genetyczną, fizjologiczną lub docelową patologią¹². Najprostsze z takich testów służą do badań przesiewowych większych zbiorów nowych związków i wskazania struktur zawierających fragment farmakoforowy (np. na podstawie

wyników testu wiązalności z receptorem lub innym celem molekularnym). Badania przedkliniczne obejmują zakres od wytypowania związków aktywnych (*hits*) i zoptymalizowanych związków wiodących (*leads*) do wyboru kandydatów na nowy lek, to znaczy nowych związków rokujących pożądaną efekt farmakodynamiczny, akceptowalne właściwości farmakokinetyczne (ADMET = absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, toksyczność; stosuje się także pokrewne wersje tego akronimu, np. LADMER, w którym pierwsza litera oznacza uwalnianie – *liberation*, a ostatnia oddziaływanie lub odpowiedź – *response*) oraz bezpieczeństwo podawania ludziom. Wyniki badań przedklinicznych są także podstawą do farmaceutycznych badań rozwojowych nad postacią leku oraz stabilnością preparatu³.

Celem badań nad nowym lekiem jest jego rejestracja, czyli dopuszczenie do produkcji i obrotu rynkowego na określonym terytorium, w zdefiniowanym wskazaniu terapeutycznym, na podstawie autoryzacji medycznej, czyli recepty lekarskiej. Agencja rejestrująca prowadzi krytyczną ocenę dokumentacji przygotowanej w ustalonym formacie (CTD, ryc. 2.). Poniżej przedstawiono schematyczną siatkę czynności oceny dokumentacji w przypadku oceny leku eksperymentalnego (*Investigational New Drug*) prowadzonej przez FDA. Jak widać w dolnej części schematu, jest to proces interaktywny, w którym prowadzący badania (sponsor) jest w dialogu z agencją i może w trakcie oceny przedstawiać dodatkowe wyniki popierające wniosek o badania na ludziach (www.fda.org).

Jeszcze niedawno ponad połowa kandydatów na nowe leki była dyskwalifikowana na etapie badań klinicznych ze względu na niewłaściwe parametry farmakokinetyczne, wadliwy metabolizm lub działania niepożądane. Ujawnianie tego rodzaju wad kandydatów na leki dopiero w badaniach klinicznych jest oczywiście najdroższym i najdłuższym sposobem ich weryfikacji. Obecnie, w ramach racjonalnej analizy czynników ryzyka, prognozę powodzenia badań klinicznych należy uzasadnić w ramach badań przedklinicznych. Powszechnie uważa się, że jednym z zasadniczych parametrów decydujących o biodostępności przy podaniu doustnym leku oraz o jego wchłanianości z układu trawiennego jest rozpuszczalność substancji aktywnej w wodzie (lub w buforach imitujących płyny ustrojowe). W badaniach API rozróżnia się rozpuszczalność kinetyczną, ocenianą zwykle



RYC. 2. Graficzna ilustracja organizacji Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD – *Common Technical Document*).

przy użyciu roztworu substancji badanej w DMSO, od rozpuszczalności termodynamicznej oznaczanej w warunkach równowagi roztworu z fazą stałą. Klasę wydzieloną stanowią związki zdolne do dysocjacji, dla których parametry rozpuszczalności określone są dość ściśle przez wartości odpowiednich stałych dysocjacji oraz pH roztworu. Dla związków niewykazujących zależności rozpuszczalności od pH przyjmuje się następujący podział: $<10 \mu\text{g/ml}$ – rozpuszczalność niska; $10\text{--}60 \mu\text{g/ml}$ – rozpuszczalność umiarkowana; $>60 \mu\text{g/ml}$ – rozpuszczalność wysoka. Według czysto praktycznego kryterium farmaceutycznego pojedyncza dawka leku powinna ulec rozpuszczeniu w 250 ml wody. Mając do dyspozycji zbiory danych fizykochemicznych dotyczących znanych leków, możemy kreować narzędzia bioinformatyczne, które pozwalają modelować i przewidywać właściwości nieotrzymanych jeszcze związków, jedynie na podstawie zaprojekto-

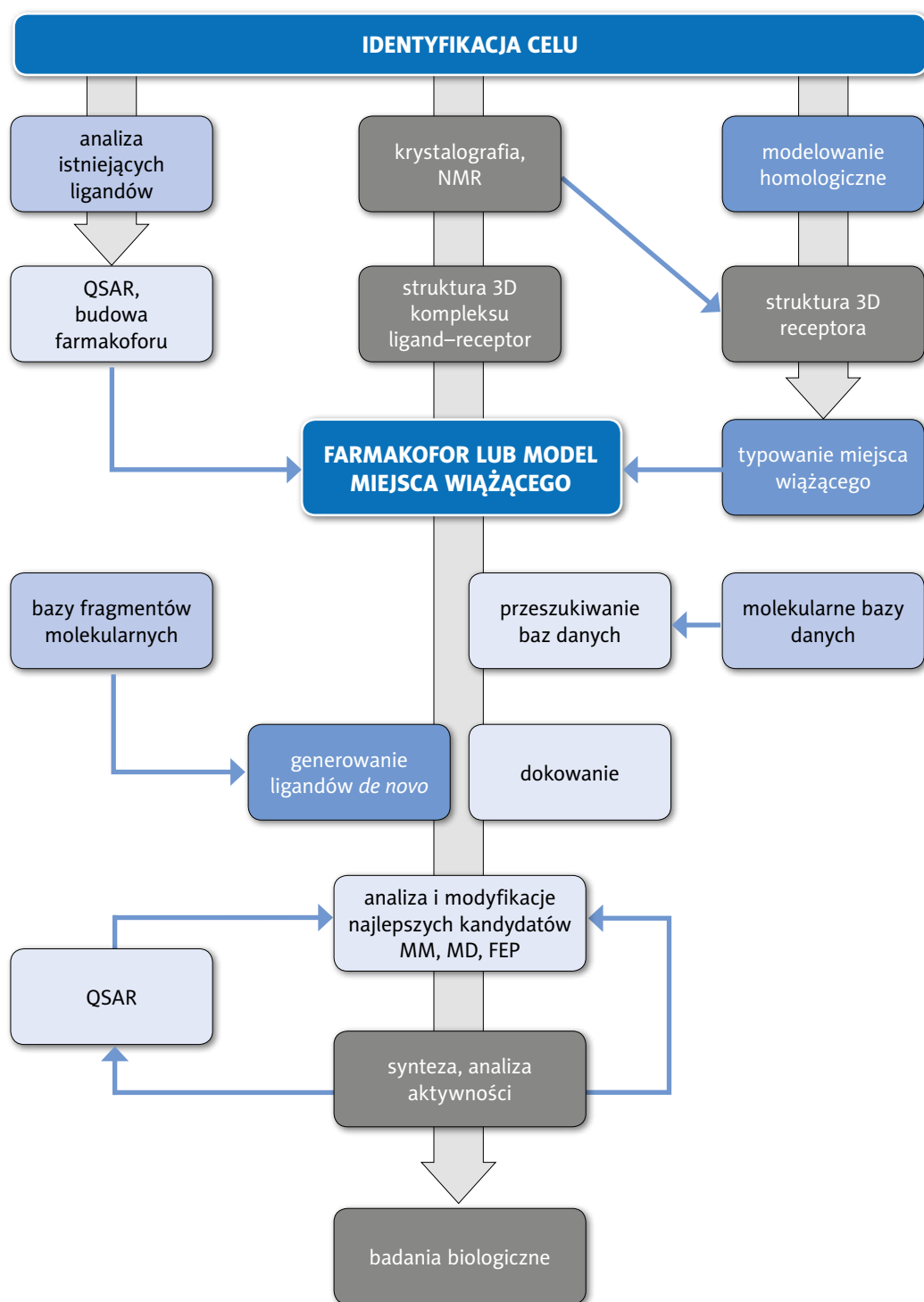
wanych struktur^{14,15,16}. Biodostępność określa się zwykle doświadczalnie, mierząc całkowite pole pod krzywą wyznaczaną przez pomiar wartości stężeń badanej substancji w czasie w surowicy krwi. Wynik oznaczenia biodostępności oraz innych parametrów farmakokinetycznych, takich jak objętość dystrybucji, czas półtrwania biologicznego i pochodnych, jest wypadkową wielu procesów biologicznych, wśród których jako najbardziej znaczące można wymienić: przenikalność przez błony biologiczne, wiązalność z białkami osocza oraz podatność na metabolizm i koniugację. Trwają próby ustanowienia systemów klasyfikacji leków (BCS – *Biopharmaceutics Classification System*), które łączą wyznaczone doświadczalnie parametry przenikalności (P_e) i lipofilowości ($\log P$) z wartościami oznaczeń farmakokinetycznych. Podstawowy system BCS różnicuje znane leki w cztery grupy według rozpuszczalności i przenikalności

(właściwości te mają często przeciwstawne wskazania strukturalne), co odpowiada także ich charakterystyce farmakokinetyczno-metabolicznej, a więc ma pewną wartość prognostyczną. Doświadczalną miarą przenikalności i podatności na transport biologiczny, które stanowią dobrą prognozę absorpcji z układu trawiennego człowieka przy podaniu doustnym, jest doświadczenie z pojedynczą warstwą komórek Caco-2 wyprowadzonych z hodowli adenomy jelita grubego. Wartości poniżej 2×10^6 cm/s charakteryzują związki o niskiej przenikalności. Umiarkowanej odpowiadają wartości pomiędzy 2×10^6 i 20×10^6 cm/s, a powyżej górnej wartości mamy do czynienia z wysoką przenikalnością przez błony biologiczne. Podobną metodykę stosuje się przy badaniu powinowactwa do naturalnych systemów transportowych, przy czym liczne testy są dostępne komercyjnie¹². Trzecie wydanie cytowanej monografii zawiera ok. 2000 stron opisów testów (*assays*) stosowanych we współczesnej farmakologii. Postęp metodyczny jest tu szczególnie duży i polega na bieżącym wykorzystaniu nowych technik pomiarowych w obszarze biologii.

W badaniach nad nowym lekiem pojęcie metabolizmu rozumiane jest jako zdolność układu gospodarcza do usunięcia ksenobiotyku z organizmu. Proces detoksyfikacji przebiega najczęściej w dwu odrębnych etapach – aktywacji metabolicznej i biokonjugacji. Enzymami odpowiedzialnymi za pierwszą fazę metabolizmu są enzymy utleniające – cytochromy (CYP450), drugą zaś realizują enzymy sprzęgające – glukuronidazy, sulfotransferazy i inne, wytwarzające łatwo rozpuszczalne konjugaty usuwalne drogą nerkową³. Podatność metaboliczna nie jest postrzegana jako korzystna cecha kandydatów na nowe leki (są wyjątki, kiedy substancja aktywna leku, a właściwie pro-leku, powstaje w wyniku bioaktywacji *in vivo*); test biologiczny ma raczej wykazać odporność substancji badanej na działanie cytochromów. Rolę taką spełnia z powodzeniem próba inkubacji substancji badanej z homogenatem zawierającym mikrosomy wątroby szczura. Za poziom graniczny przydatności w programie rozwoju nowego leku uznaje się przetrwanie w określonym czasie 60% niezmięnionej substancji badanej. Badania toksyczności odgrywają dość szczególną rolę w zestawie testów przedklinicznych, ze względu na wzrastającą presję konieczności zapewnienia bezpieczeństwa pierwszego podania nowego związku w eksperymencie klinicznym (NOAEL – *no-observed-adverse-effect-level*) oraz z powodu

przeciwstawnych w skutkach ostrych ograniczeń zakresu badań z udziałem zwierząt doświadczalnych. Tradycyjnie pragmatyka badań toksykologicznych jest dość ściśle skodyfikowana, w postaci międzynarodowo uznanych procedur, wyróżniających zasadniczo dwa typy eksperymentu: podanie jednostkowe i wielokrotne (14–28 dni). Konieczne jest przeprowadzenie testów mutagenności, prognozujących bezpieczeństwo materiału genetycznego w dalszych etapach badań (*Bacterial Mutation Test and/or In vitro cytogenetic test on CHO cells*). W dążeniu do ustalenia maksymalnej dawki tolerowanej nie wylicza się już wartości LD₅₀ – można również użyć innego markera działań niepożądanych. Ten zakres badań pojmowany obecnie szerzej niż w ujęciu klasycznym, określany też jako *Safety Pharmacology*, ma szczególne wskazania w wielu dokumentach ICH (www.ich.org). Przedmiotem szczególnej troski jest zapobieganie objawom niepożądanym dotyczącym ośrodkowego układu nerwowego oraz możliwościom wystąpienia toksyczności narządowej. Rozwijane są nowe metody przesiewowe *in vivo*. Szeroko zaakceptowano przedkliniczny model zwierzęcy, rybki tropikalnej – zebrafish (*Danio rerio*), której milimetrowe larwy przeżywają do 7 dni w studzienkach płytek doświadczalnych, w stanie transparentności optycznej, pozwalającej oceniać stan rozwoju organów i tkanek, w tym: mózgu, serca, wątroby, trzustki, nerek, kości, mięśni w obecności badanych ksenobiotyków, w zakresie odpowiadającym podobnym doświadczeniom wykonywanym dawniej na ssakach¹².

Problematyka badań klinicznych kandydatów na nowe leki (prowadzonych zazwyczaj przez wyspecjalizowane organizacje – CRO) jest zwykle znacznie lepiej znana praktykującym lekarzom niż poprzedzające je etapy projektowania i ewaluacji przedklinicznej nowych związków, łatwiej też o zbiorowe opracowania dotyczące metodyki i organizacji takich badań¹⁷. Wystarczy więc przypomnieć, że fazę I testowania nowego leku prowadzi się zwykle na 20–80 zdrowych ochotnikach w celu określenia tolerancji, efektów farmakologicznych oraz parametrów farmakokinetycznych (ADME). Faza II polega na badaniu 100–300 pacjentów z wybranym schorzeniem, a jej celem jest obserwacja efektów terapeutycznych i zagrożeń krótkoterminowych. Faza III to badania wieloośrodkowe na dużej liczbie pacjentów (1000–5000) w celu określenia korzyści medycznych i częstości występowania efektów niepożądanych. Wy-



RYC.3. Zarys udziału metod i zasobów chemo- i bioinformatycznych w generowaniu nowych struktur przeznaczonych do weryfikacji aktywności biologicznej.

niki badań klinicznych są analizowane metodami statystycznymi i przedstawiane w formie wieloparametrycznych zależności. Dokumentacja składana do rejestracji zawiera komplet informacji technicznych, dotyczących zarówno substancji aktywnej, jak i preparatu farmaceutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem działań zapewniającym utrzymanie na każdym etapie badań i rozwoju systemu zapewnienia jakości. Format dokumentacji, znany pod nazwą Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD – *Common Technical Document*), jest standardowy; składa się z pięciu modułów przedstawionych graficznie na schemacie 2. W Polsce szczegółowy sposób przedstawienia dokumentacji dotyczącej produktów leczniczych stosowanych u ludzi reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia (Dz. U. RP nr 154 z R. 2003, poz. 1506, z załącznikami).

Moduł 1, zawierający dane administracyjne wytwórcy leku, nie jest integralną częścią dokumentu. W dalszych częściach dokumentacji głównym przedmiotem opisu jest produkt leczniczy, ale znajdujemy tam także szczegółowe wymagania dotyczące substancji aktywnej, która jest surowcem w procesie wytwarzania leku. Wymagania jakościowe dotyczące leków pochodzenia syntetycznego są jednolite, co oznacza, że substancja czynna nowego leku musi być równie dobrze scharakteryzowana pod względem chemicznym, farmaceutycznym i biologicznym (Moduły 3 i 4; jakość i badania niekliniczne), jak w przypadku leków odtwórczych. Jest to bardzo ważna wiadomość dla środowisk akademickich deklarujących badania w zakresie chemii medycznej i chemii leków.

Pozytywna weryfikacja kliniczna kandydata na nowy lek nie kończy procesu badawczo-rozwojowego. Dopiero po tym etapie, praktycznie przesądzającym możliwość uzyskania rejestracji, przystępuje się do prac wdrożeniowych technologii otrzymywania substancji aktywnej, a często także i docelowej technologii postaci leku. Z punktu widzenia stanu wiedzy i możliwości technicznych prace takie byłyby co prawda możliwe znacznie wcześniej, ale są one na tyle kosztowne, że decyzję o ich rozpoczęciu podejmuje się wyłącznie na podstawie kryteriów strategiczno-ekonomicznych¹⁸.

Implementacja jakości wymaganej w produkcji farmaceutycznej, a także w badaniach nad nowymi lekami opiera się na doskonaleniu metod analitycznych, które podlegają obowiązkowi walidacji, to zna-

czy potwierdzenia przydatności do zamierzonego celu w określonych okolicznościach. Elementami walidacji metody są: specyficzność, określenie precyzji (powtarzalność i odtwarzalność), dokładność, zakres metody, liniowość, granica wykrywalności, granica oznaczalności i elastyczność. Docelowo agencje odpowiedzialne za regulacje i implementację prawa farmaceutycznego (FDA, EMA) zmierzają do wprowadzenia zintegrowanego systemu zapewnienia jakości substancji i produktów farmaceutycznych, w którym tradycyjna kontrola jakości, przeprowadzana etapowo po zakończeniu pewnej sekwencji operacji, będzie zastąpiona takim zaprojektowaniem procesu, w którym odstępstwo od dopuszczalnych parametrów prowadzenia procesu nie jest możliwe. Takie podejście do zapewnienia jakości określane jest jako koncepcja jakości założonej z góry (QBD – *Quality By Design*). Ma to być realizowane poprzez zrozumienie i nadzorowanie procesu wytwarzania już w fazie projektowania. Ustalenia ICH zalecają stosowanie wiedzy z obszaru nauk podstawowych oraz narzędzi statystycznych w rozwiązywaniu problemów związanych z jakością. Narzędzia te mają zapewnić poprawę zarówno końcowej jakości produktu, jego bezpieczeństwo, jak również zwiększenie wydolności procesów produkcyjnych. Ważnym elementem proponowanej strategii jest zbadanie stabilności badanego procesu (*process robustness*), redukcja zmienności parametrów, jak również procesów produkcyjnych. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie nowoczesnych metod i technik jakościowych, takich jak planowanie doświadczeń (DOE – *Design of Experiments*). Techniki te pozwalają znaleźć takie ustawienia kontrolowanych parametrów procesu, by uczynić ów proces „odpornym”, niewrażliwym na zewnętrzne zakłócenia. Całkowicie zbieżna z tą koncepcją jest lansowana przez FDA praktyka PAT (*Process Analytical Technology*), której cel stanowi „wbudowanie” jakości w sam proces. Innymi słowy, zamiast wykrywać i eliminować niezgodne ze specyfikacją produkty powinniśmy zaprojektować i wdrożyć taki przepis technologiczny, który po prostu nie będzie ich wytwarzał! Podstawowa wiedza naukowa o wszystkich elementach procesu jest niezastąpiona w skutecznej realizacji tych wytycznych. Gwarancją skuteczności PAT są nowoczesne metody analityczne zastosowane do kontroli procesu w systemie „on-line”¹⁹.

Pośród cząsteczek chemicznych, których odkrycie zmieniło losy ludzkości jest wiele leków, odkry-

tych w naturze lub otrzymanych w laboratoriach metodą syntezy²⁰. Trudno jednak wyrokować, które z nich są najważniejsze. Popularne rankingi leków opierają się na wskaźnikach ekonomicznych – wartości sprzedaży w danym roku, co często zmienia się dramatycznie w zależności od aktualnej sytuacji ochrony patentowej. W ostatnich latach, według *IMS Health*, pierwsze miejsce na rynku, którego wartość wyniosła w 2009 roku ponad 815 mld USD, zajmuje lek hipolipemizujący – atorwastatyna (Lipitor®, 1996; Zocor®, Mevacor®), inhibitor reduktazy związku pośredniego w syntezie cholesterolu (HMG-CoA). W grupie największych sukcesów rynkowych znalazły się: przeciwmiażdżycowy clopidogrel (Plavix®, 1997), inhibitor pompy protonowej esomeprazol (Nexium®, 2000), antyhipertensyjne: amlodypina (Norvasc®, 1992) i walsartan (Diovan®, 1996), przeciwastmatyczny montelukast (Singulair®, 1998) oraz leki stosowane w terapii schizofrenii: olanzapina (Zyprexa®, 1996), rysperydon (Risperidal®, 1993) i kwetiapina (Seroquel®, 1997). Dane te można traktować jako przybliżony wskaźnik ekonomiczny wartości rynkowej segmentu leków układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego. Znacznie trudniej ocenić względną wartość terapeutyczną i znaczenie społeczne nowych uruchomień innowacyjnych leków z ostatnich dekad. Spróbujmy jednak skomentować kierunki rozwoju w wybranym dziale farmakoterapii, np. w obszarze leków układu krążenia. Możliwość skutecznej interwencji kardiologicznej zawdzięczamy odkryciu działania glikozydów naparstnicy (*Digitalis*) dokonaniem przez W. Witheringa już w 1785 roku. Mimo że tzw. glikozydy nasercowe – digoksyna i proscylarydyna – są dziś ciągle w użyciu, kierunek ten można obecnie uznać za marginalny dla rozwoju nowych leków. Pierwszą grupą celów molekularnych, które stały się inspiracją dla racjonalnej syntezy nowych struktur były receptory adrenergiczne². W prowadzonych od początku ubiegłego wieku badaniach wyłoniono stopniowo nowe struktury agonistów i antagonistów poszczególnych podtypów receptorów, korzystając z analogii strukturalnych do katecholamin endogennych, które są naturalnymi ligandami tych receptorów. Najbardziej popularną grupą leków z tej kategorii są antagoniści receptora adrenergicznego β : propranolol, praktolol, atenolol, timolol, acebutolol, karwedilol i in., stosowane głównie w terapii dławicy, niemiaryowości i nadciśnienia tętniczego. W połowie XX wieku, w następstwie badań układu angiotensy-

na–renina, odkryto peptydowe i peptydomimetyczne inhibitory ACE (*angiotensine-converting enzyme*): kaptopril, enalapril, lizynopril i in., które stanowią kolejną, ważną grupę leków przeciwnadciśnieniowych. Substancją prototypową dla tej grupy był nona peptyd wyodrębniony z jadu żmii brazylijskiej *Bothrops jararaca*. Poszukiwanie niepeptydowych ligandów receptora AT_1 ³ zaowocowało znalezieniem „hиту” o budowie podstawionego triazolu, a po optymalizacji – odkryciem silnego, selektywnego antagonisty łączącego w swojej strukturze ugrupowania imidazolu, bifenylu i tetrazolu, któremu nadano nazwę losartan (badania kliniczne – 1993 rok, rejestracja w 1995 roku) i który dał początek grupie leków przeciwnadciśnieniowych zwanych sartanami.

Z terapią układu krążenia kojarzą się dwa inne kierunki działania: antylipidemiczny i przeciwzapalny, oba mające bogatą reprezentację we współczesnej chemii medycznej. Hiperlipidemia jest poważnym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych, w tym miażdżycy tętnic, co stało się jednym z powodów poszukiwania leków mogących kontrolować poziom cholesterolu³. Prawie równolegle ze specyfikacją lipoprotein zawierających cholesterol i odkryciem miażdżycogennej roli LDL, w 1976 roku odkryto (A. Endo, Sankyo, JP) grupę metabolitów wtórnych pleśniowców (*Penicillium*, *Aspergillus*), nazwanych statynami, które okazały się inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), kluczowego półproduktu (prekursora kwasu mewalonowego) w biosyntezie cholesterolu. Wkrótce te związki naturalne uzupełniono o syntetyczne analogi strukturalne: fluwastatynę (1996), atorwastatynę (1998) i rosuwastatynę (2003), które również zajęły ważne miejsce w regulacji hiperlipidemii. Tradycyjnie w tym segmencie terapeutycznym mieszczą się także: kwas nikotynowy i fibraty, żywice zdolne do wiązania cholesterolu w układzie pokarmowym (np. cholestyramina). Szczególnym przypadkiem nowego leku o nieoczekiwanej w tym wskazaniu strukturze β -laktamowej jest ezetymib. Postępy w tej kategorii terapeutycznej uważa się za główną przyczynę spektakularnego obniżenia poziomu zgonów z powodu zawałów i udarów w ostatnich dekadach.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne³ należą do najliczniejszych, najlepiej znanych i najłatwiej dostępnych specyfików medycznych, a ich wielokierunkowe działanie, wykorzystywane głównie do łagodzenia dolegliwości bólowych związanych z chorobami reu-

matycznymi, ma również istotne znaczenie w terapii chorób układu krążenia. Pod względem strukturalnym jest to grupa heterogenna: pochodne kwasu benzoowego, octowego i propionowego, wywodzące się od aspiryny, a właściwie od jej naturalnego prekursora – glikozydu: salicyny, stanowią główne kategorie. Do nowszych NLPZ należą pochodne enolowe (np. piroksydam) i koksyby (np. celekoksyb, rofekoksyb). Wszystkie te związki są inhibitorami cyklooksygenazy – enzymów uczestniczących w kaskadzie kwasu arachidonowego, produkującej mediatory stanu zapalnego – prostaglandyny. Niektóre NLPZ mają także działanie antytrombinowe, korzystne w profilaktyce przeciwwązowej. Dla większości charakterystycznym działaniem niepożądanym jest uszkodzenie śluzówki żołądka. Typ drugi cyklooksygenazy (COX-2), odpowiedzialny głównie za wytwarzanie prostaglandyn w czasie trwania stanu zapalnego, także hamowany przez aspirynę i NLPZ, odkryto dopiero w 1991 roku, co natychmiast uruchomiło poszukiwania inhibitorów selektywnych. W ten właśnie sposób wyselekcjonowano, przy użyciu testów enzymatycznych z zasobów agrochemicznych firmy Searle, celekoksyb, który został zarejestrowany w 1999 roku. Kolejny lek z tej grupy rofecoxib (Vioxx, MSD) został wycofany przez wytwórcę w 2004 roku, kiedy stwierdzono, że powoduje wyższe ryzyko udaru niż placebo.

Jak widać z tego krótkiego przeglądu, także w nowoczesnej farmacji prekursorami nowych leków są związki naturalne, włączenie na etapie związku wiodącego optymalizacji z użyciem syntezy chemicznej jest typowe, a pozytywnego wyniku nie gwarantują nawet prawidłowo zaplanowane badania kliniczne.

Perspektywy dalszych badań nad nowymi lekami

Liczba wdrożeń i rejestracji nowych leków w skali globalnej utrzymuje się od lat na poziomie około dwudziestu rocznie. Oznacza to, przy stale zwiększających się nakładach na badania, coraz wyższy koszt każdego „sukcesu”, który niesie w sobie sumę wszystkich kosztów niepowodzeń w procesie badań i rozwoju, związanych z eliminacją mniej udanych kandydatów na nowy lek. Ocena sumarycznych kosztów uruchomienia procesu badania nowego leku w wielkich koncernach farmaceutycznych przekroczyła już zatrważającą granicę miliarda dolarów, co wskazuje wyraźnie, że ten kierunek rozwoju nowoczesnych technologii zmierza w stronę

poważnych trudności operacyjnych, których konsekwencje społeczne w zakresie ochrony zdrowia mogą być wręcz nieobliczalne. Główny problem, jak się wydaje, można określić jako brak nowych struktur, które można sklasyfikować jako „lekoopodobne”, zdolne do ochrony patentowej oraz osiągalne w ramach zdroworozsądkowych założeń technicznych i ekonomicznych.

Ekstensywne techniki operujące dużymi zbiorami nowych związków pochodzących z syntez kombinatorycznych i równoległych oraz szybkimi, automatycznymi systemami testów przesiewowych (HTS – *highthroughput screening*) nie spełniły pokładanych w nich oczekiwań. Prosta refleksja nad liczbą możliwych cząsteczek chemicznych, którą ocenia się na niewyobrażalne 10^{200} (dziesięć do potęgi 200, z czego cząsteczki o właściwościach lekoopodobnych mogą stanowić 10^{50}), wskazuje, że systematyczna eksploatacja tzw. przestrzeni chemicznej, poprzez syntezę aktualnie dostępnych pod względem metodycznym molekuł, przeprowadzaną w celu sprawdzenia ich aktywności biologicznej, jest zupełnie nierealna²¹. Liczba poznanych dotychczas związków chemicznych (wydzielonych ze źródeł naturalnych i zsyntetyzowanych) nie przekracza 3×10^7 . Na tle oceny rozmiarów przestrzeni chemicznej liczba ok. 30 tys. genów, wyrażająca wyposażenie strukturalne ludzkiego systemu dziedziczenia i zmienności, może się wydać liczbą bardzo skromną, ale regulacje biologiczne rzadko mają charakter zerojedynkowy. Liczba białek funkcjonalnych oraz ich modyfikacji, takich jak glikoformy lub pochodne fosforylowane, jest na pewno wielokrotnie większa niż liczba genów. Ponadto wewnątrzgatunkowa zgodność genomu na poziomie 99,99% oznacza jednak zmienność średnio co 10 tysięcy nukleotydów, co przy ich liczbie ocenianej na 3 miliony par skutkuje olbrzymią różnorodnością osobniczą, znaną zresztą medykom od początków istnienia tej profesji. Polimorfizm genetyczny szczególnie łatwo zaobserwować w obszarze metabolizmu leków. Cytochromy, białka katalizujące procesy utleniania ksenobiotyków, mają różne aktywności, co skutkuje podziałem każdej populacji pacjentów na lepiej (szybciej) i gorzej (wolniej) metabolizujących dany lek. Ostatecznie konsekwencją różnorodności genetycznej jest konieczność indywidualizacji medycyny, na razie w formie empirycznego dopasowywania leków do pacjenta. W przyszłości zapewne konieczne i możliwe będzie projektowanie różnych leków, w ra-

Po raz pierwszy w Polsce **Inosinum Pranobexum** dostępny w postaci syropu.

Bo dzieci wolą syrop



Neosine syrop to:

- łatwiejsze podanie
- precyzyjne dawkowanie

Przestrzeganie zaleceń lekarskich u dzieci, a forma podania leku¹.



Forma syropu zwiększa szansę powodzenia terapii o **49%**.

Neosine, 250 mg/ 5 ml, syrop; Neosine, 500 mg, tabletki.

Skład: 1 ml syropu zawiera 50 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*); jedna tabletki zawiera 500 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*). **Wskazania do stosowania:** - Zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane wirusami: Herpes simplex typu II (opryszczka zwykła) oraz Herpes varicella-zoster (ospa wietrzna, półpasiec). - Inne zakażenia o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu). - Wspomagająco u osób o obniżonej odporności. **Przeciwwskazania:** Produktu leczniczego nie należy stosować - u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek ze składników produktu leczniczego, - u pacjentów u których występuje aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi. **Dawkowanie i sposób podawania:** Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawka dobową powinna być podzielona na równe dawki pojedynczo podawane kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Po ustąpieniu objawów podawanie leku należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni. **Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku:** Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała/dobę (1 ml na 1 kg m.c. na dobę), zwykle 3 g (czyli 60 ml syropu na dobę), podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę. **Dzieci w wieku powyżej 1 roku:** 50 mg/kg masy ciała/dobę, Syrop zwykły 1 ml na 1 kg masy ciała w 3 lub 4 równych podzielonych dawkach podawanych w ciągu doby. **Uwaga dotyczy wszystkich grup wiekowych:** W ciężkich zakażeniach (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu w ostrej fazie choroby) dawka może być podwyższona do 100 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 4 godziny. **Dawkowanie inozyny pranobeksu w pobudzeniu układu odpornościowego:** 50 mg/kg m.c. na dobę (maks. 4 g) w schemacie pulsacyjnym. 10 dni → 20 dni przerwy → 10 dni → 20 dni przerwy → 10 dni*. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Inozyny pranobeks może wywoływać przemieszczanie zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (10,16-0,42 mmol/l), zwłaszcza u mężczyzn oraz u osób w podeszłym wieku u obu płci. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wynika z zachodzących w organizmie przemian katabolicznych inozynowego składnika produktu do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub Miensu nerkowego. Z tego względu produkt należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego. Podczas leczenia długotrwałego, co najmniej 3 miesiące u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek. **Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:** Syrop Neosine zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-sacharozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. 1 ml syropu Neosine zawiera 553,5 mg sacharozy. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę. Syrop Neosine zawiera metylu parahydroksybenzoian i propylu parahydroksybenzoian, które mogą powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego). **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Wpływ inozyny na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym, produktu nie należy podawać kobietom w ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały opisane z uwzględnieniem częstości występowania zgodnie z poniższą konwencją: Jedynym stałe występującym działaniem niepożądanym zależnym od leku, jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu. Kilka dni po odstawieniu leku poziom kwasu moczowego powraca do normy.

Często (od >1/100 do <1/10) >1% przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	- nudności z wymiotami lub bez, ból w nadbrzuszu
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	- podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu moczowego we krwi (BUN)
- zaburzenia skóry i tkanek podskórnych:	- swędzenie, wysypka
- zaburzenia układu nerwowego:	- bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek łącznych:	- bóle stawów

Niezbęd często (od >1/1000 do <1/100) <1% przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	- biegunka, zaparcia
- zaburzenia układu nerwowego:	- nerwowość, senność lub bezsenność
- zaburzenia nerek i dróg moczowych:	- wielomocz (zwiększona objętość moczu)

Podmiot odpowiedzialny: Alfofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., ul. Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice

Pozwolenie MZ Nr 17 547 (syrop), Pozwolenie MZ Nr 17 585 (tabletki)

*Ulrich E, El Waj, "Compliance with Different Antibiotic Formulations for Treatment of Childhood Pneumonia", Journal of Tropical Pediatrics, 1995; 41(2): 103-108

**Gołębiowska-Wawrzyniak M. i Wsp., "Immunologiczne i kliniczne badania nad przydatnością terapeutyczną inozyny pranobeksu", Pol. Merk. Lek., XIX, 111, 379

artykuł redakcyjny

mach tego samego wskazania terapeutycznego, dla subpopulacji z określonym profilem aktywności cytochromowej (lub innej grupy białek funkcjonalnych).

Historia nauki i techniki wskazuje wyraźnie, że rozwój cywilizacji ma charakter skokowy, a prognozowanie oparte o liniowe ekstrapolacje aktualnego stanu wiedzy i techniki są w najwyższym stopniu zawodne. Trudno więc wyrokować, czy i jak obroni się w przyszłości, cierpiący na *elephantiasis* tradycyjny przemysł farmaceutyczny, którego główną troską wydaje się obecnie ochrona przed konkurencją. Nie należy jednak lekceważyć inicjatyw spontanicznych spoza kręgów przemysłowych. Do takich należy pomyśl otwartych badań w kierunku poszukiwania nowych leków. W powszechnym mniemaniu wiedza jest motorem postępu, trudno natomiast o jednomyślność w odpowiedzi na pytanie, czy wiedza (np. wyniki badań naukowych dyscyplin przyrodniczych) jest towarem, który może być monopolizowany i komercjalizowany przez uprzywilejowanych czy też ogólnodostępnym dobrem społecznym, wytwarzanym przeciwko zwykłe przy udziale środków publicznych. Powołany w kilku krajach (Indie, USA, Australia) – niemal równocześnie w końcu ubiegłego wieku – ruch obywatelski żądający dostępu do wiedzy w ogóle, a wyników badań finansowanych przez państwo w szczególności (OAI – *Open Access Initiative*; OSDD – *Open Source Drug Discovery*), ma obecnie wiele nurtów, a obszar swobodnego dostępu do czasopism i dokumentów naukowych stale się powiększa. Podobnie jak to miało miejsce z nowymi programami komputerowymi, nowa wiedza bioinformatyczna, tak istotna w procesie projektowania nowego leku (CADD – *computer assisted drug design*; patrz: ryc. 3.), może powstawać w ramach inicjatyw otwartych²². Społeczne badania nad nowymi lekami w formule OAI już się rozpoczęły, dotyczą na razie obszarów spoza specjalizacji wielkich koncernów, czyli chorób tropikalnych, pasożytniczych i sierocych, a więc nie rokujących zwrotu poniesionych na badania nakładów (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*; www.dndi.org). W Indiach OSDD ma charakter inicjatywy państwowej, której patronuje oficjalnie *Council of Scientific and Industrial Research*. Stamtąd właśnie zgłoszono do WHO otwarty projekt poszukiwania leków przeciwgruźliczych, poprzedzony poznaniem przez uczonych hinduskich genomu *Mycobacterium tuberculosis*. Wydaje się jednak oczywiste, że przy aktualnie obowiązujących uregulowaniach praw-

nych etap rozwoju technologii otrzymywania substancji aktywnej lub produktu farmaceutycznego może się odbywać jedynie w ramach uprawnionej i wyspecjalizowanej organizacji posiadającej aktualny certyfikat systemu zapewnienia jakości, a więc poza środowiskiem akademickim. ■

prof. dr hab. Grzegorz Grynkiewicz

Instytut Farmaceutyczny

01-793 Warszawa, ul. Rydygiera 8

✉ g.grynkiewicz@ifarm.waw.pl

Piśmiennictwo

- ¹ Abraham DJ, Rotella DP. *Burgers Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*, Wiley New York 2010.
- ² Patrick GL. *Chemia medyczna*, WNT, Warszawa 2003.
- ³ Buczek W, Krzemiński TF, Czuczwar SJ. *Farmakologia Goodman & Gilman, Czelej*, Lublin 2007.
- ⁴ Smith CG, O'Donnell JT. *The process of new drug discovery and development*, Informa Healthcare, New York 2006.
- ⁵ Chorghade MS. *Drug discovery and development*, Wiley Interscience, Hoboken, N.J. 2007.
- ⁶ Turner RJ. *New drug development: design, methodology and analysis*, Wiley J & Sons, Hoboken NJ, 2007.
- ⁷ Kołodziejczyk A. *Naturalne związki organiczne*, PWN, Warszawa 2004.
- ⁸ Sneader W. *Drug Discovery; A History*, Wiley J & Sons, Chichester 2005.
- ⁹ Drews J. *In quest for tomorrow's medicines*, Springer, New York 1999.
- ¹⁰ Krosgaard-Larsen P, Liljefors T, Madsen U. *Textbook of drug design and discovery*, Taylor&Francis, New York 2002.
- ¹¹ Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution, *Drug Disc Today*, 2004; 1:337-341.
- ¹² Vogel HG. *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*, Springer Verlag, 3rd Ed., Berlin 2008.
- ¹³ Rogge MC, Taft DR. Preclinical drug development, *Drugs and the pharmaceutical sciences*. *Informa Healthcare*, 2010;187.
- ¹⁴ Kerns EH, Di L. *Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Academic Press, Amsterdam 2008.
- ¹⁵ Katritzky AR, Kuanar M, Slavov S i wsp. Quantitative correlation of physical and chemical properties with chemical structure: utility for prediction, *Chem Rev*, 2010;110:5714-5789.
- ¹⁶ Gonzalbes R, Pineda-Lucena A. QSAR-based solubility model for drug-like compounds, *Bioorg Med Chem*, 2010;18:7078-7084.
- ¹⁷ Walter M. *Badania kliniczne; organizacja, nadzór i monitorowanie*, OIN-PHARMA, Warszawa 2004.
- ¹⁸ Federsel HJ. Process R&D under the magnifying glass: organization, business model, challenges and scientific context, *Bioorg Med Chem*, 2010;18:5775-5794.
- ¹⁹ Hinz DC. Proces analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative, *Anal Bioanal Chem*, 2006;384:1036-1042.
- ²⁰ Nicolau KC, Montagnon T. *Molecules that changed the world*, Wiley-VCH, Weinheim 2008.
- ²¹ Lipinski C, Hopkins A. Navigating chemical space for biology and medicine. *Nature* 2004;432:855-861.
- ²² Rai A, Reichman JR, Uhir P, Crossman C. Pathways across the valley of death: novel intellectual property strategies for accelerating drug discovery, *Yale J Health Policy Law Ethics*, 2008;8:53-89.