

JAK SE RODÍ LÉK, ANEB VYBRANÉ ASPEKTY VÝZKUMU A VÝVOJE CHEMICKÝCH LÉČIV

STANISLAV RÁDL

Zentiva – Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii,
U kabelovny 130, 10201 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.cz

Došlo 8.7.04, přijato 20.8.04.

Klíčová slova: farmaceutický výzkum, farmaceutický vývoj, originální léčivo, generické léčivo

Obsah

1. Úvod
2. Struktura farmaceutického průmyslu
3. Stručný přehled světových farmaceutických výrobců
 - 3.1. Inovativní firmy (originátoři)
 - 3.2. Generické firmy
 - 3.3. „High-tech“ společnosti
 - 3.4. Společnosti pracující na smlouvu
 - 3.5. Výrobci aktivních substancí a farmaceutických intermediátů
4. Výzkum originálních léčiv
 - 4.1. Vyhledávací výzkum
 - 4.1.1. Založení projektu
 - 4.1.2. Strategie objevení vůdčí struktury a výběru látky k preklinickému hodnocení
 - 4.2. Vývoj vybraného léčiva
 - 4.2.1. Preklinický vývoj
 - 4.2.2. Klinické hodnocení
 - 4.3. Zavedení léčiva na trh a jeho podpora
 - 4.3.1. Postmarketingové sledování
 - 4.3.2. Podpora nových klinických aplikací
 - 4.3.3. Vývoj nových lékových forem
 - 4.3.4. Podpora marketingu
5. Vývoj generických léčiv
 - 5.1. Historie generik
 - 5.2. Legislativní rámec zavádění generik
 - 5.3. Výhody a nevýhody generických výrobců
 - 5.4. Faktory úspěchu v oblasti generik
 - 5.5. Hlavní činnosti při vývoji generik
6. Závěr

1. Úvod

Tradiční jarní Publika na VŠCHT Praha byla v roce 2004 věnována tématice výzkumu a vývoje léčiv a já jsem byl požádán o přednesení úvodní přednášky tohoto cyklu. Nazval jsem ji „Jak se rodí lék, aneb vybrané aspekty vý-

zkumu a vývoje chemických léčiv“. Když jsem pak byl požádán o zpracování tohoto tématu pro Chemické listy, dlouho jsem přemýšlel o tom, jak toto téma pojmut. Je něco zcela jiného volně komentovat připravené obrázky a něco jiného zpracovat text, který je pouze několika obrázky i tabulkami doprovázen. Navíc jsem z diskuse k uvedené přednášce dospěl k názoru, že by bylo vhodné lépe osvětlit podstatu generických léčiv a poopravit názor některých diskutujících, že vývoj generik spočívá v bezduchem kopírování originálních léčiv a je z hlediska odborného něčím podřadným. Vzhledem k tomu, že jsem během svého působení jak ve výzkumném centru firmy Hoffmann-La Roche (1992–1993), tak ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii až do roku 2000 pracoval vlastně výhradně v oblasti vyhledávacího výzkumu nových léčiv a až v posledních letech se zabývám vývojem generik, mohu snad tyto dvě činnosti dosti fundovaně popsat. Rád bych proto v tomto článku také vysvětlil, v čem spočívají a jak se z hlediska práce chemika tyto dvě odnože farmaceutické chemie liší. Zdůrazňuji, že se jedná o vybrané aspekty této široké problematiky; pro systematické seznámení s oblastí chemie léčiv bych doporučil nedávno vydanou učebnici *Farmakochemie*¹. Přes nespornou budoucnost produktů genového inženýrství v terapii zde nebudu tuto oblast diskutovat, protože se necítím být k tomu kompetentní a v současné době není ani zcela ujasněná možnost výroby takových generických léčiv (viz článek L. Cvaka a M. Fuska v tomto čísle).

2. Struktura farmaceutického průmyslu

V současné době farmaceutický průmysl bezesporu patří ve většině technicky vyspělých zemí mezi nejvýznamnější odvětví. Je třeba zdůraznit, že hnací silou farmaceutického průmyslu je zisk a nikoliv etické pohnutky a že jde z tohoto hlediska o obor vysoce ziskový. Nejúspěšnější léčiva dosahují ročních prodejů řádově v miliardách USD (tabulka I), a i když čisté přínosy jednotlivých léčiv nebývají zveřejňovány, dá se předpokládat ziskovost v desítkách procent.

Mezi 10 v současnosti nejúspěšnějšími léčivy má 3 zástupce firma Pfizer, výrobce asi mediálně nejznámějšího léčiva Viagra používaného při erektilní dysfunkci. V roce 2003 byla Viagra s celosvětovými prodeji 1,879 miliard USD na 16. místě.

Na druhé straně je farmaceutický výzkum a vývoj extrémně finančně náročný a vložené investice jsou velice dlouhodobé a také rizikové. I přes neustálou koncentraci je farmaceutický průmysl vysoce kompetitivní. Dodatečné náklady pak plynou také z toho, že farmaceutický průmysl je značně regulovaný. Tyto aspekty budou diskutovány

Tabulka I

Pořadí léčiv podle celosvětových prodejů v roce 2003^a

Substance	Společnost	Miliardy USD	Změna [%]	Užití
Atorvastatin (Lipitor)	Pfizer	10,3	14	hypolipidemikum
Simvastatin (Zocor)	Merck & Co	6,1	– 4	hypolipidemikum
Olanzapin (Zyprexa)	Eli Lilly	4,8	13	antipsychotikum
Amlodipin (Norvasc)	Pfizer	4,5	7	antihypertensivum
Epoetin alfa (Procrit)	Johnson & Johnson	4,0	13	antianemikum
Lanzoprazol (Prevacid)	Tao Pharm.	4,0	0	antiulcerikum
Clopidogrel (Plavix)	Sanofi Synthelabo	3,7	40	antithrombotikum
Esomeprazol (Nexium)	Astra Zeneca	3,8	62	antiulcerikum
Seretide (Advair)	Glaxo Smith Kline	3,7	40	antiastmatikum
Sertralin (Zoloft)	Pfizer	3,4	11	antidepresivum

^a Každoročně se údaje z různých zdrojů liší podle toho, jak jsou přepočítávány. V tabulce uvedené údaje jsou převzaty z cit.²

v následujících odstavcích.

Do výzkumu, vývoje a výroby léčiv se různým způsobem zapojuje velké množství institucí a firem, mezi nimiž existuje řada synergických efektů, ale také tvrdý konkurenční boj. V oblasti farmaceutického průmyslu je obecně do výzkumu a vývoje dáván značný podíl z obrátu. U špičkových firem tento podíl kolísá obvykle mezi 10 až 20 %.

3. Stručný přehled světových farmaceutických výrobců

3.1. Inovativní firmy (originátoři)

Z hlediska celkového přínosu k úrovni léčby stojí na špičce takzvané inovativní firmy (research based companies, brand name companies). Tyto firmy využívají nejnovější poznatky k vyhledávání a vývoji nových originálních léčiv, které přinášejí výrazný terapeutický prospěch. S rostoucími náklady na vývoj léčiv se v posledních 10–15 letech urychlil proces slučování těchto firem do větších celků, a to jak rovnocenným sloučením, tak nepřátelským převzetím. Nejnovějším příkladem je nedávno ohlášené převzetí firmy Aventis firmou Sanofi. Prvních 10 firem podle obrátu v roce 2003 je uvedeno v tabulce II.

3.2. Generické firmy

Pod pojmem generické firmy se rozumí společnosti, které po vypršení patentových či jiných dodatečných

ochran zcela legálně vyrábějí léčiva původně zavedená firmami inovativními. Tímto zcela logicky dochází k podstatnému snížení cen těchto léčiv. Hlavním přínosem generických firem je tedy zvýšení dostupnosti moderních léčiv pro širší okruh pacientů. Výrobou generik se ale zabývají i firmy inovativní a po vypršení ochrany úspěšného léku konkurenční firmy jej často začnou také vyrábět. Často přitom z hlediska své „image“ tuto činnost provádějí majetkovou provázaností s jinými firmami. Největší gene-

Tabulka II

Pořadí inovativních firem podle celkového obrátu v roce 2002

Pořadí	Společnost	Obrat 2002 [mil. USD]
1.	Pfizer Inc.	42 270
2.	GlaxoSmithKline Plc.	26 990
3.	Merck & Co	21 440
4.	Aventis	18 290
5.	Astra Zeneca	17 840
6.	Johnson & Johnson	17 200
7.	Bristol-Myers Squibb	14 700
8.	Novartis	13 550
9.	Wyeth	12 380
10.	Roche	12 370

Tabulka III

Pořadí generických firem podle celkového obratu v roce 2002

Pořadí	Společnost	Obrat 2002 [mil. USD]
1.	Teva (Israel)	2 519
2.	Novartis (Sandoz, Lek)	2 026
3.	Alpharma (USA)	1 238
4.	Watson (USA)	1 220
5.	Ivax (USA)	1 197
6.	Merck (SRN)	1 193
7.	Mylan (USA)	1 175
8.	Barr (USA)	1 171
9.	Hexal (SRN)	985
10.	Ratiopharm (SRN)	976
:		
13.	Zentiva	350

rickou odnož má firma Novartis, která jednak získala firmu Lek, jednak oživila značku Sandoz a soustředila pod ní výrobu generik. Pořadí největších generických výrobců je uvedeno v tabulce III.

3.3. „High-tech“ společnosti

Jedná se o vysoce flexibilní organizace, často přímo účelově zakládáné pro využití nějakého objevu, jehož autoři se domnívají, že by mohl být komerčně zajímavý pro farmaceutický průmysl. Typickým představitelem je firma Genentech, která stála u zrodu průmyslového využití genetického inženýrství. Velice rychle se ukázala nosnost jejich myšlenky a firma byla rychle koupena (nejprve z 50 %, později zcela firmou Hoffmann-La Roche). Dalším, zvláště u nás známým příkladem může být firma Selectide založená v Tusconu pro využití jedné z metodik syntézy na tuhé fázi v kombinatoriální chemii. Firma byla koupena firmou Marion Merrell (později sloučenou s firmou Hoechst, která je nyní součástí firmy Aventis).

3.4. Společnosti pracující na smlouvu

Zvláště menší a střední farmaceutické společnosti si nemohou dovolit mít všechny činnosti soustředěné ve vlastní společnosti. Na základě poptávky tak vznikla řada specializovaných firem (Contract Research Organization – CRO). Dokonce i největší farmaceutické firmy často využívají těchto firem k překlenutí úzkých míst ve svém výzkumu a vývoji. V současné době je situace taková, že si lze nasmlouvat u různých firem postupně vlastně všechny činnosti vedoucí k zavedení léčiva, počínaje vyhledávacím výzkumem, preklinickým vývojem, klinickými pokusy, až po zapatentování všech detailů a zaregistrování léčiva. Vše

je v podstatě otázkou ceny a možných rizik spojených s takovým postupem.

3.5. Výrobci aktivních substancí a farmaceutických intermediátů

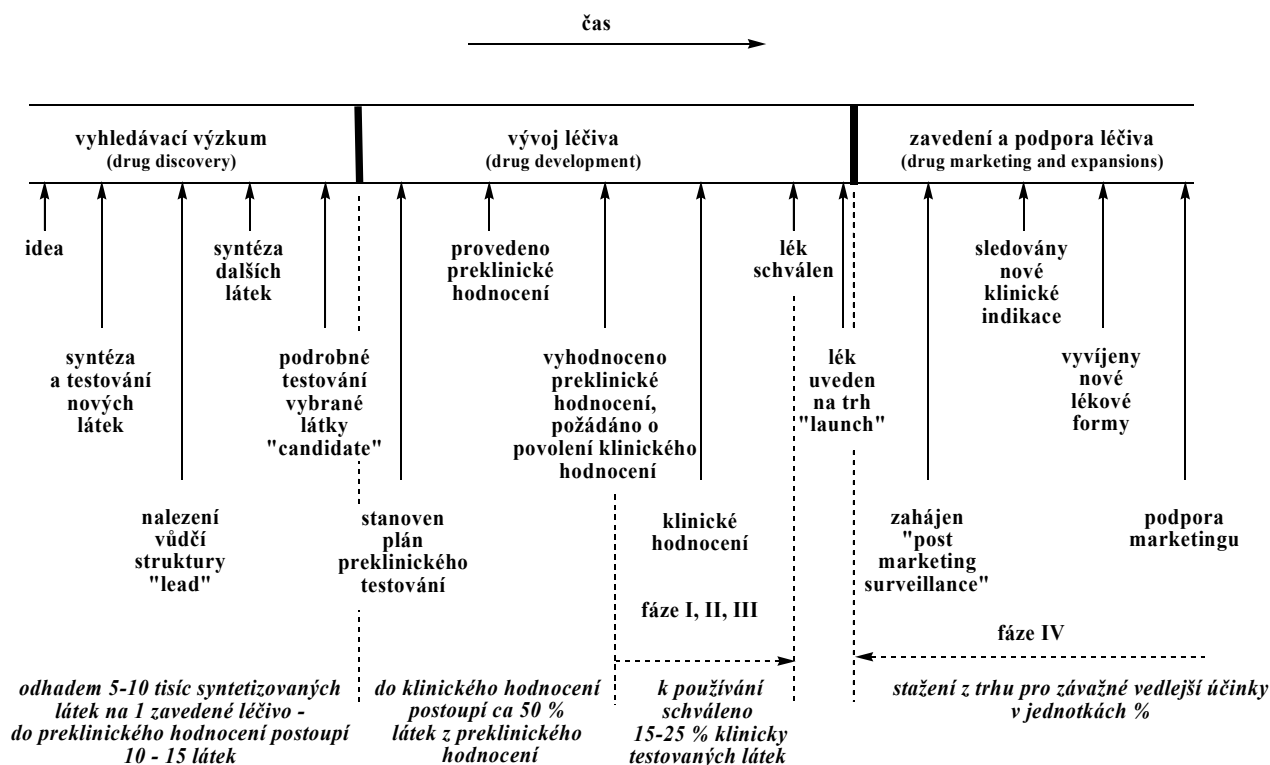
Zatímco inovativní i generické firmy se zaměřují na výrobu konečných lékových forem, řada výrobců se specializovala na výrobu aktivních substancí (Active Pharmaceutical Ingredients – API), popřípadě dokonce jen na produkci intermediátů těchto substancí (Pharmaceutical Intermediate – PI). Během posledních cca 5 let se těžiště této činnosti soustředilo v Indii. Jedním z důvodů je i fakt, že Indie dosud neuznává látkové patenty (od roku 2005 se situace mění), a proto místní firmy mohly začít s vývojem generických substancí podstatně dříve, přičemž náklady vynaložené na tento vývoj získaly okamžitě zpět prodejem léčiv na indickém trhu. V současné době, díky vysoce kvalifikované pracovní síle a dobré technické vybavenosti, některé z těchto firem již příliš nestojí o prodej intermediátů a soustřeďují se buď jen na výrobu kvalitních API, nebo dokonce na proniknutí na světové trhy jako výrobci generik (Zydus Cadila, Ranbaxy, Dr. Reddy's Labs a další). V současné době má více než 25 výrobních závodů certifikát FDA (Food and Drug Administration), řada z nich spolupracuje s originálními výrobci a dodává jim intermediáty i API, některé dokonce spolupracují na výzkumu nových léčiv³. Štafetu výrobců intermediátů přebírají dynamicky se rozvíjející čínské firmy.

4. Výzkum originálních léčiv

K hodnocení kvality, a tím i tržního ocenění inovativních firem, se často používá tzv. Pipeline Concept⁴, český překladaný obvykle jako princip produktovodu. V podstatě se jedná o grafické znázornění zachycující stav jednotlivých projektů od doby jejich otevření až do stadia výroby, které má na časové ose všechna stadia, kterým léčivo musí projít. Na obr. 1 jsou tato stadia znázorněna a rozčleněna na tři hlavní fáze – vyhledávací výzkum (Drug Discovery), vývoj léčiva (Drug Development), zavedení léčiva na trh a jeho podpora (Drug Marketing and Expansions) pro jedno hypotetické léčivo. Toto členění není samoúčelné, jednotlivé fáze bývají prováděny organizačně různými částmi společností.

Často diskutovanou otázkou jsou průměrné náklady nutné na vývoj jednoho léku. Samozřejmě konkrétní náklady jsou velmi rozdílné, závisí na mnoha hlediscích včetně strategie výběru projektu (obměna struktury, nový strukturální typ, atd.). V současné době se většinou uvádí, že na vývoj léčiva s novou strukturou náklady přesahují miliardu USD vynaloženou v průběhu 15 let. Často jsou náklady na vývoj léčiva zpochybňovány různými zájmovými skupinami (pacienti, zdravotní pojišťovny, generické firmy), lze totiž obtížně určit, které náklady jsou nutné pro vývoj a které už se vztahují na podporu marketingu nebo marketing samotný.

Se zvyšujícími se nároky na bezpečnost se zvýšil



Obr. 1. Grafické znázornění vývoje léčiva od počátečního vývoje až po zavedení výroby

i počet syntetizovaných látek nutných k zavedení jednoho nového léčiva; nyní se uvádí 5–10 tisíc látek (obr. 1). Z tohoto množství je průměrně 10–15 látek vybráno do preklinického hodnocení, kterým průměrně úspěšně projde zhruba 50 % z nich. Pravděpodobnost stažení látky z dalšího vývoje nadále roste v klinickém hodnocení, jímž úspěšně prochází 15 až 25 % testovaných léčiv.

4.1. V y h l e d á v a c í v ý z k u m

Vyhledávací výzkum (Drug Discovery) je v případě nových léčiv stadium, které nejvíce ovlivní jak budoucí úspěšnost preparátu, tak i dobu jeho vývoje. Podle typu projektu (viz dále) se uvádí obvyklá délka této fáze u zavedených léčiv 2 až 10 let. To však zdaleka neznamená, že většina projektů končí zavedením léčiva. V posledních letech je ze 100 zahájených projektů do 2 let 75 zastaveno, do preklinické fáze se dostane obvykle 10–15 projektů a na konci zbyde jedno zavedené léčivo.

4.1.1. Založení projektu

Každá firma musí podle své strategie, ale i možností, dbát na to, aby měla rovnoměrně rozloženy projekty v různých stadiích vývoje. Při zakládání nových projektů musí pak brát v úvahu řadu kritérií. Podstatné je terapeutické zaměření a zamýšlený mechanismus účinku. Některé menší firmy se do určité míry specializují na určité terapeutické skupiny, velké celosvětové firmy se tímto způsobem obvykle neomezují. Vzhledem k době mezi započe-

tím projektu a uvedením léčiva na trh je velmi obtížné na začátku vyhodnotit tržní úspěch, a tím i návratnost projektu. Je to dáno mnoha faktory, v počátečních stadiích nejsou známy projekty konkurence a většinou ani potenciál léčiv, které se v té době nacházejí ve stadiu klinického hodnocení. I když jsou prostředky vynakládány největšími firmami na výzkum a vývoj ohromné (například firma Pfizer vynaložila v roce 2003 přes 7 miliard USD) a jsou do značné míry soustředěny na výzkum zcela nových cílových struktur (drug targets), přesto se i tyto firmy věnují vývoji léčiv na základě podobnosti s léčivy známými. Tato léčiva mohou být vyráběna konkurencí („me-too“ nebo „me-better drugs“). Je to dáno jednak tím, že tento způsob vývoje nového léčiva bývá podstatně rychlejší a levnější, ale i faktem, že řada takto objevených léčiv se dostala do skupiny komerčně nejúspěšnějších léčiv, pro něž se obvykle i v českých textech používá anglický termín „block-bustery“ (trháky). Statisticky se zjistilo, že nejúspěšnějším léčivem dané terapeutické skupiny nebývá první zavedené léčivo, ale druhé či třetí v pořadí.

Pokroky ve studiu základních procesů probíhajících na buněčné a receptorové úrovni, dosažené v posledních desetiletích, zcela změnily koncepci výzkumu v oblasti medicíny.

Minulostí je dlouho platný přístup spočívající v rozsáhlém testování nových látek *in vitro* a pak *in vivo* vedoucí k objevení skupiny účinných látek, u nichž byl

poté zjišťován mechanismus jejich účinku. U projektů zaměřených na modifikaci známé struktury, popř. na objevení látek nové struktury účinkujících známým mechanismem, se značné úsilí věnuje vyvinutí vhodných testovacích metod založených na receptorových, popř. enzymatických studiích. Špičkové farmaceutické firmy se samozřejmě snaží objevit léčiva fungující zcela novým mechanismem, u nichž se dá v případě úspěchu předpokládat výrazný terapeutický prospěch, a tím i komerční úspěšnost. Zaměřují se proto hned na počátku projektů na výběr vhodných „drug targets“, kterými jsou obvykle receptory, iontové kanály, nebo enzymy. Samotnou hypotézu, že taková cílová struktura je využitelná k léčbě určité choroby, je ale třeba důkladně ověřit, takzvaně validovat. Je nutné ověřit, zda ovlivnění cílové struktury nemá významné nepředvídané účinky. Často se také ukazuje, že pokud nějakým léčivem ovlivníme určitý děj v těle, organismus toto ovlivnění zpětně kompenzuje a nelze účinně takový způsob terapeuticky využít. Po rozšířování lidského genomu se odhaduje, že v těle je zhruba 30 tisíc potenciálních „drug targets“. V současné době je něco známo o 2000 takových struktur a pouze asi 500 z nich je terapeuticky využíváno. Nehledě na přesnost těchto odhadů je zřejmé, že existuje velké množství nových, dosud netušených možností léčby chorob. Celosvětově jsou vynakládány ohromné prostředky na tzv. „genomic driven target generation“, tzn. na objevování nových cílových struktur založené na studiu lidského genomu⁵⁻⁸.

4.1.2. Strategie objevení vůdčí struktury a výběru látky k preklinickému hodnocení

Základním algoritmem klasického vyhledávacího výzkumu nových léčiv je syntéza, analýza a biologické hodnocení sérií strukturálních analogů (congeners). Z výsledků hodnocení takové skupiny podobných látek se získávají informace o vztahu mezi strukturou a biologickou aktivitou v této skupině (Structure-Activity Relationship – SAR; Quantitative Structure-Activity Relationship – QSAR). Při klasickém postupu byla tato série látek syntetizována postupně, v současné době se často využívá kombinatoriální chemie a syntetizují se tzv. cílené knihovny (targeted libraries), které jsou dále testovány. V současném výzkumu léčiv je významnou součástí studium mechanismu účinku na molekulové úrovni, při němž je extenzivně využíváno i současných možností molekulového modelování jak samotného léčiva, tak jeho komplexů s předpokládanými cílovými strukturami, jako jsou receptory nebo enzymy. Na základě těchto výpočtů jsou pak syntetizovány látky, které by měly dát lepší biologickou odpověď. Tak je možné snížit množství syntetizovaných látek nutných k získání příslušné aktivní látky. Je však nutné mít velké množství dat o daném receptoru nebo enzymu. Výsledkem takového cíleného výzkumu je látka, která je již výrazně účinná, nemá ale dosud všechny vlastnosti požadované od léčiva. Taková látka bývá nazývána vůdčí strukturou, nebo se používá anglického výrazu „lead“.

Před testováním strukturálních analogů je ale nejprve

nutné vybrat látku, jejíž analoga se mají syntetizovat. Původně se často jednalo o náhodný objev látky s biologickou aktivitou, popř. o využití poznatků z přírodního léčitelství (opiáty, námelové alkaloidy, kanabinoidy). Objev nových přírodních, biologicky aktivních látek je také často inspirován zkušeností přírodních národů. Tak studium obsahových látek indiánského šípového jedu kurare vedlo k zavedení kurarimimetik, vysoce analgeticky účinná látka epibatidin byla zase objevena v kůži jedovatých žab rodu *Epibates*.

V průběhu minulého století došlo k významným objevům v oblasti biochemie a bioorganické chemie a výsledkem bylo objevení řady biologicky aktivních látek přítomných v těle, jako jsou přirozené mediátory (katecholaminy, serotonin, histamin, dopamin, GABA), hormony a autakoidy¹. Některé z těchto látek byly zavedeny do terapie jako takové, staly se však také vděčnými strukturálními předlohami. Výsledkem bylo objevení velkého množství agonistů, antagonistů, nebo látek ovlivňujících příslušné receptory jiným mechanismem. Sem patří velké množství používaných léčiv, jen namátkou připomenu léčiva ovlivňující adrenergní systém využívaná jako antihypertenziva. V této oblasti dochází stále k objevování nových receptorových subtypů a k objasňování jejich role v organismu.

Významné pro zavádění nových léčiv je i objevování role různých enzymů a využití jejich inhibitorů jako léčiv. Příkladem může být využití inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) v léčbě hypertenze, inhibitorů HIV proteasy v terapii AIDS, nebo inhibitorů HMG CoA reduktasy ze skupiny statinů jako hypolipidemik.

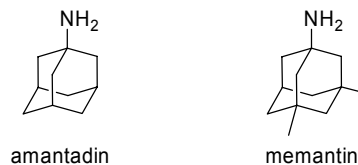


Schéma 1

Důkladné studium mechanismu hlavního účinku, ale i vedlejších účinků starších léčiv vedlo v některých případech k objevení nové indikace. Příkladem může být amantadin (Schéma 1), látka používaná k prevenci chřipky typu A. Bylo zjištěno, že u pacientů trpících parkinsonismem došlo ke zlepšení jejich stavu a v současné době je látka proto používána i jako antiparkinsonikum. Podrobnější studium biologických účinků derivátů aminoadamantanu vedlo k zavedení memantinu (Axura, Ebixa) pro léčbu Alzheimerovy choroby.

Na možnosti obměnou struktury dosáhnout zvýšení vedlejšího účinku a změnit jej tak na účinek hlavní, je založen přístup nyní označovaný jako SOSA (Selective Optimization of Side Activities). Známým vedlejším účinkem opiátů je obstipace (zácpa) a vhodnou změnou struktury zjednodušených opiátů bylo dosaženo potlačení analgetického účinku a odstranění návykovosti za současného zvýraznění obstipační aktivity. Příkladem jsou látky dife-

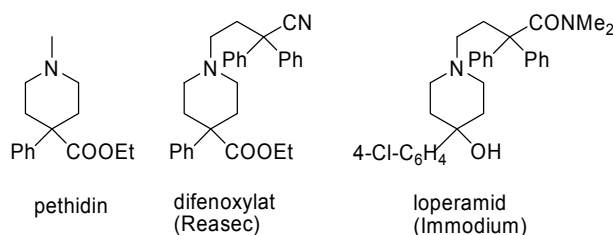


Schéma 2

noxylat a loperamid, strukturně podobné pethidinu (Schéma 2).

U vyvíjeného nebo staršího léčiva se běžně provádějí rozsáhlé metabolické studie. V některých případech lze těchto výsledků vhodně využít. V případě, že je účinná látka rozsáhle metabolizována na inaktivní metabolit nebo na metabolit s nežádoucím účinkem, je snaha tuto metabolickou cestu zablokovat. Jednou z možností, často využívanou ve vývoji nových léčiv, je možnost zablokovat metabolickou hydroxylaci aromatického jádra zavedením fluoru do polohy, kde k hydroxylaci dochází. Další možností využití výsledků metabolických studií jsou případy, kdy vzniklý metabolit je aktivnější, popř. nemá nežádoucí účinky původního léčiva. Po objevení kardiotoxicity antihistaminika terfenadinu (Schéma 3) byla tato látka v roce 1998 stažena z trhu a byla nahrazena jeho metabolitem fexofenadinem. Podobně je metabolitem hydroxyzinu i antihistaminikum cetirizin (Zyrtec). Dalším příkladem může být pravastatin, který byl izolován jako metabolit mevastatinu v moči krys a po objevení toxicity původního léčiva byl zaveden na trh pod názvem Pravachol.

Principiálně podobné je i zlepšení dostupnosti léčiva tím, že se do jeho molekuly zavedou substituenty, které zlepšují jeho biodostupnost. Ty pak jsou v organismu metabolicky odstraněny a je uvolněna aktivní látka. Takto modifikované léčivo se nazývá proléčivo (prodrug). Z velkého množství používaných proléčiv lze uvést hypo-

lipidemika statinového typu obsahující laktonový kruh, např. lovastatin (Mevacor) a simvastatin (Zocor), nebo antagonistu angiotensinu II candesartan cilexetil (Schéma 4).

Kromě těchto klasických proléčiv lze v některých případech dosáhnout selektivního uvolnění účinné látky v požadovaném místě. To je žádoucí například při léčbě rakoviny, kdy jsou sice známy některé velmi účinné látky (např. doxorubicin), které jsou ale značně toxické. Navázáním na vhodný polymerní nosič lze ale dosáhnout snížení jejich toxicity. Navíc dochází k hromadění tohoto polymeru v nádorových buňkách a důsledkem nižšího pH v těchto buňkách pak k uvolnění vhodně vázané aktivní látky. Pokud se využívá enzymatického uvolnění, je tento přístup označován jako PDEPT (Polymer-Directed Enzyme Prodrug Therapy). Dalšími moderními přístupy zkoumanými pro léčbu rakoviny jsou tzv. ADEPT (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy) a GDEPT (Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy), které přesahují rozsah tohoto článku^{9–11}.

Řada léčiv obsahuje ve své molekule jeden nebo více asymetrických atomů, většinou se jedná o uhlík. U chirálního léčiva často mají enantiomery rozdílnou bioaktivitu (účinek, účinnost, toxicita) a obvykle je výhodnější podávat jeden z isomerů. Pokud je léčivo používáno jako racemát a později se na trh zavede výhodnější enantiomer, označuje se tento akt nemající dosud český ekvivalent jako „chiral switch“. Z úspěšných případů lze uvést levofloxacin, levocetirizin, escitalopram a esomeprazol (chirální sulfoxid). Jen výjimečně jsou dokumentovány příklady, kdy je výhodnější použít racemát. Jedním z nich je indacrinone, jehož isomer *R* má výraznou diuretickou aktivitu, způsobuje ale nežádoucí retenci močové kyseliny. Naopak isomer *S* nemá diuretickou aktivitu, ale podporuje vylučování močové kyseliny, takže při použití racemátu nedochází k její nežádoucí retenci.

V období klasického farmaceutického výzkumu se rozšířilo testování látek bez strukturní předlohy (random

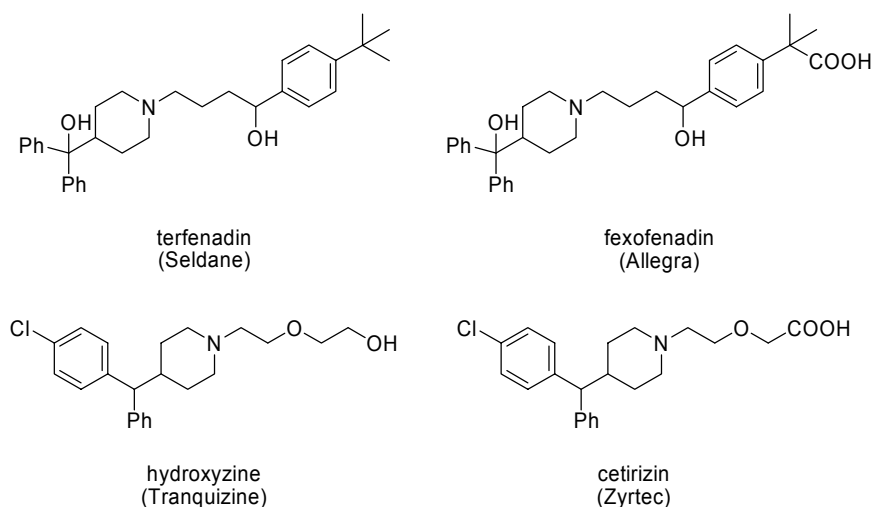


Schéma 3

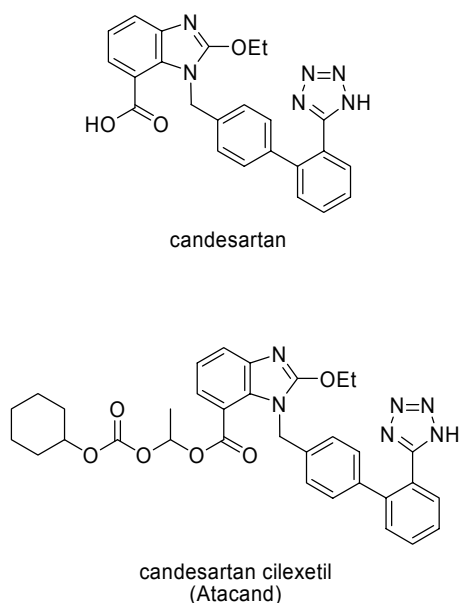


Schéma 4

screening). Byly testovány sbírky přírodních látek i sbírky látek syntetizovaných za jiným účelem. Např. významná skupina antibakteriálních léčiv, tzv. antibakteriální chinolony, byla objevena na základě testování antibakteriální aktivity nečistot izolovaných z matečných louhů z výroby antimalarika chlorochinu¹².

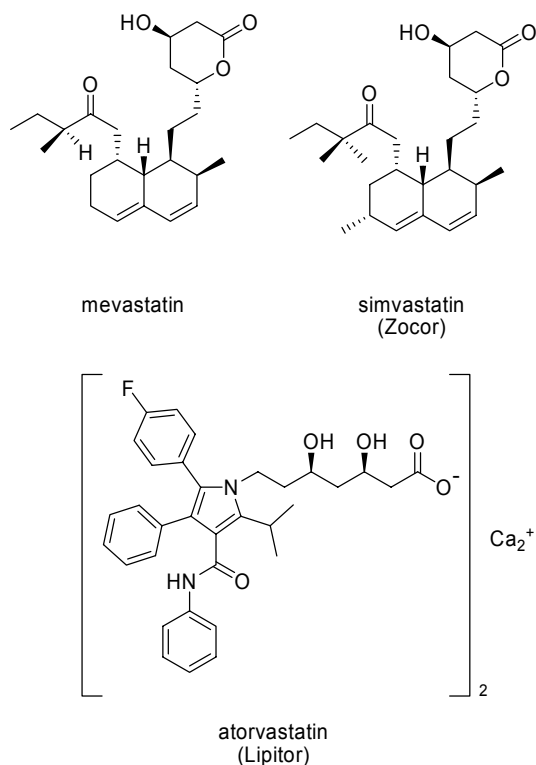


Schéma 5

Po nástupu kombinatoriální chemie na počátku 90. let minulého století bylo toto nové odvětví orientováno především na syntézu rozsáhlých nesměrovaných knihoven, od jejichž testování se slibovalo objevení léčiv zcela nových struktur. Další možností bylo testování produktů sbírek mikrobiálních kmenů z různých prostředí. Tento postup se osvědčil nejen v případě antibiotik, ale tímto způsobem byl objeven mevastatin, první látka z dnes komerčně nejúspěšnější skupiny léčiv – statinových hypolipidemik zahrnujících i vůbec nejúspěšnější léčiva posledních let simvastatin (Zocor) a atorvastatin (Lipitor) (viz Schéma 5, tabulka I).

Významnou součástí vyhledávacího výzkumu je vhodná testovací metodika syntetizovaných látek. Pro primární „screening“ se prakticky výlučně používá testování *in vitro*. Podle druhu cílového účinku se jedná o testování na tkáňových kulturách, testování na izolovaných orgánech, o vazebné studie na izolovaných nebo biotechnologicky připravených receptorech. Svým způsobem specifické je testování antimikrobiálních nebo antivirových látek, kdy je sledována inhibice růstu těchto organismů ve vhodném živném mediu. Samozřejmě i v této oblasti se používá „screening“ zaměřený na sledování inhibice enzymů životně důležitých pro tyto organismy (u bakterií např. DNA-gyrasy, což je bakteriální topoisomerasa II). Pro zvládnutí testování ohromného množství látek, získaného hlavně pomocí kombinatoriální chemie, byl vyvinut tzv. „high-throughput screening“. V etapě vyhledávacího výzkumu se jen výjimečně používá testování *in vivo*. To se běžně používá pouze pro ověření aktivity látek předběžně vybraných pro preklinické hodnocení (candidate) a na omezeném počtu zvířat (většinou malí hlodavci) pro orientační stanovení jejich akutní toxicity.

4.2. Vývoj vybraného léčiva

Po vybrání několika vhodných kandidátů následuje preklinické a klinické hodnocení, což jsou stadia mimořádně náročná jak na mezioborovou spolupráci, tak na finanční zdroje. Je nepopiratelným faktem, že v České republice není v současné době žádná společnost, která by si tento vývoj (Drug Development) mohla, bez spolupráce se silnějším subjektem, dovolit.

4.2.1. Preklinický vývoj

Nejdůležitější součástí preklinického vývoje je širší biologické hodnocení, při kterém se ověřuje aktivita *in vivo* na více zvířecích druzích. Sleduje se při tom jak osud léčiva v organismu a biodostupnost (farmakokinetické studie), tak biologická aktivita a vliv na kardiovaskulární systém, centrální nervový systém, gastrointestinální systém, urogenitální systém (farmakodynamické studie). Nedílnou součástí preklinického hodnocení jsou také toxikologické studie, které zahrnují jak testy speciální toxikologie (mutagenita, genotoxicita, teratogenita, kancerogenita, atd.), tak hodnocení subchronické a chronické toxicity. V období preklinického vývoje se obvykle také pracuje na optimalizaci syntézy a na vývoji analytických metod. U vybrané látky se také hodnotí stabilita a začíná se provádět vývoj léčivé formy.

Jak již bylo zmíněno, obvykle se provádí preklinické hodnocení několika vybraných látek a výsledkem je rozsáhlá studie vyhodnocení těchto výsledků. V kladném případě je po důkladném zvážení vypracována žádost o povolení klinického hodnocení, která je podána u příslušné regulační autority. V USA je to FDA, u nás Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Zdůrazňuji zde důkladné zvážení, které zahrnuje už i velmi detailní zhodnocení tržního potenciálu daného léčiva, který lze v této fázi obvykle mnohem lépe odhadnout než při založení projektu. Vývoj originálního léčiva je velice drahou záležitostí a v okamžiku ukončení preklinického hodnocení bývají sice už utráceny řádově desítky až stovky milionů USD, podstatnější část nákladů je ale vynaložena až v následujících stádiích.

4.2.2. Klinické hodnocení

Pro povolení první fáze klinického hodnocení nového léčiva se předkládá regulační autoritě rozsáhlá dokumentace, která jednak shrnuje výsledky preklinických studií, jednak obsahuje i plán studií klinických. Tato žádost se v případě FDA nazývá Investigational New Drug Application (INDA). Po prostudování příslušné dokumentace regulační autorita v kladném případě schválí provedení první fáze klinického hodnocení. Po každé fázi je nutno předat podrobné výsledky provedené studie spolu s plánem další fáze a její provedení si nechat opět schválit. Zmíním se pouze o základních charakteristikách jednotlivých fází klinického hodnocení, nebude se zmiňovat o všech podrobnostech této vysoce regulované oblasti. Není to cílem tohoto článku a já nejsem odborníkem na tuto složitou problematiku.

Fáze I zahrnuje metabolické studie a farmakokinetiku u omezeného souboru (20 až 80) zdravých dobrovolníků, cílem je zjistit případné rozdíly účinku oproti účinkům na pokusných zvířatech. Fáze II zahrnuje jednotlivé a opakované podání pacientům (obvykle 100 až 300) trpícím chorobou, pro jejíž léčbu je léčivo určeno. Léčivo se podává v různých dávkách pro ověření hlavního účinku a zjištění možných vedlejších účinků. Fáze III je prováděna na velkém souboru pacientů (obvykle 1000 až 5000) již v podstatě způsobem, kterým by mělo být léčivo používáno v praxi. Je prováděna na několika pracovištích a pokud tomu nebrání etické důvody, provádí se srovnání s placebem, většinou metodou dvojitého slepého experimentu (double blind experiment), popř. srovnáním se známými standardy. Rozsah klinického hodnocení je zřejmý z toho, že v roce 2003 bylo ve fázi III klinického hodnocení celosvětově 1200 léčiv. Někdy se setkáváme i s výrazem fáze IV klinického hodnocení (viz též odstavec 4.3.1.). Jedná se o monitorování vedlejších účinků, které musí firma zajistit po zavedení léčiva na trh.

4.3. Zavedení léčiva na trh a jeho podpora

Po úspěšném skončení klinického hodnocení jsou veškerá data zpracována a firma podává žádost o schválení výroby léčiva. Vzhledem k ohromnému objemu předkláda-

ných dat se obvykle doba schválení počítá na léta. V té době se už připravuje rozsáhlá kampaň spojená s uvedením na trh (launch). Ta se týká jak hledisek striktně odborných, jako je úprava stávajících nebo často výstavba nových výrobních zařízení, školení prodejců a instruktorů, kteří budou léčivo po zavedení lékařům představovat, atd. Důležitou součástí je také zvolení marketingové strategie, reklamní kampaně apod.

4.3.1. Postmarketingové sledování

Firma je povinná si zajistit sledování vedlejších účinků i po zavedení na trh, a to jak z odborné literatury, tak z klinické praxe. V případě objevení nežádoucích účinků, které nebyly dokumentovány v klinickém hodnocení, musí okamžitě tyto účinky nahlásit regulační autoritě. V současné době díky moderním metodám i díky velice přísným požadavkům není sice běžné stažení nového léčiva z trhu, i to se ale občas stává. Nejnovějším případem je stažení cerivastatinu (LipoBay) firmy Bayer v roce 2001 z trhu po úmrtí více než 50 pacientů na rabdomyolýzu (stav, kdy dochází k vážnému poškození svalů, přičemž obsah zničených svalových buněk se dostává do krevního oběhu a může poškodit ledviny a další orgány). Případ je o to složitější, že většina takto postižených pacientů užívala vedle cerivastatinu zároveň gemfibrozil přes varování v příbalovém letáku, že cerivastatin nemá být užíván spolu s fibráty.

4.3.2. Podpora nových klinických aplikací

Tato část vývoje je pro firmy velice atraktivní, protože bez enormních nákladů může dojít k podstatnému zvýšení prodeje. Příkladem mohou být látky ze skupiny oxetinu zavedené jako antidepresiva působící mechanismem selektivní inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu. Po úspěšném fluoxetinu (Prozac) byly zavedeny další látky této skupiny duloxetin (Cymbalta) a tomoxetin (Strattera)

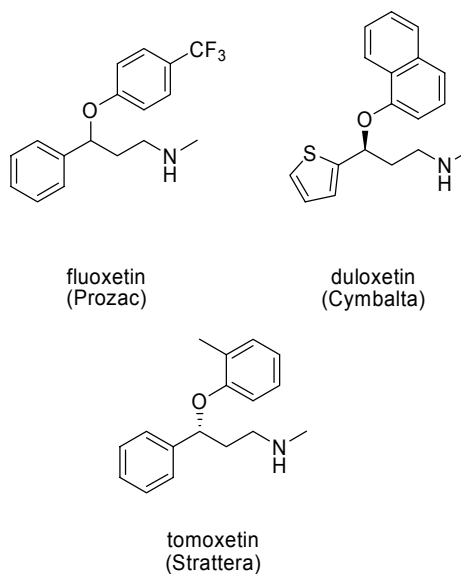


Schéma 6

(Schéma 6). První z nich je v současné době povolen i jako léčivo proti spontánnímu úniku moči, druhý zase k léčbě poruch pozornosti mladistvých označovaných zkratkou ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

4.3.3. Vývoj nových lékových forem

Po zavedení léčiva na trh je zpravidla pokračováno ve vývoji nových lékových forem, které jsou z nějakých důvodů žádoucí. Může se jednat o vývoj forem s protrahovaným účinkem, které by bylo možno brát méně často, někdy naopak je žádoucí vyvinout formu s rychlým nástupem účinku. Pokud to jde, je snaha mít léčivo používané v injekční formě a také ve formě orální. To je zvláště důležité u onemocnění, kdy v akutní fázi je nutné použít injekční formu a po propuštění z nemocničního ošetření lze s výhodou přejít na totéž léčivo v orální formě. Existuje ale řada dalších možností, které se s pokrokem ve formulačních technologiích dále rozšiřují.

4.3.4. Podpora marketingu

Po zavedení léčiva na trh jsou k dispozici vlastně pouze odborné údaje zveřejněné příslušnou firmou. Obvykle se tedy firma snaží iniciovat všemožné studie tohoto léčiva i na nezávislých pracovištích a podporuje publikování kladných výsledků. Zvláště žádoucí jsou kladné studie srovnávající takový lék s konkurenčním, již používaným léčivem. Čas od času se objevují pochybnosti o tom, zda je zmíněná podpora studií ze strany farmaceutických firem etická. Skutečností ale zůstává, že po zavedení nového léčiva na trh je o něm publikováno velké množství prací a že výsledky těchto studií poskytují cenné informace o nových možnostech terapie. Odpovědnost za korektnost publikovaných údajů mají pochopitelně autoři těchto publikací.

5. Vývoj generických léčiv

5.1. Historie generik

Z podstaty patentové ochrany plyne, že po jejím vypršení může být toto léčivo volně vyráběno ostatními firmami¹³. K tomu ale původně musela každá firma podstoupit schvalovací řízení, které vyžadovalo i klinické hodnocení. S rostoucími požadavky na klinické hodnocení se stával tento fakt významným faktorem omezujícím zavedení léčiv s prošlou patentovou ochranou. Ve snaze omezit tato hodnocení byl v USA v roce 1962 přijat příslušný zákon označovaný jako DESI (Drug Efficacy Study Implementation). Na základě tohoto zákona bylo na účinnost testováno více než 3000 používaných léčiv. U léčiv s prokázaným účinkem nebylo nutné dělat klinické hodnocení. Tento zákon, který vlastně vedl ke zrodu průmyslu generických léčiv, se ale vztahoval jen na léčiva zavedená před rokem 1962. V případě nových léčiv nedošlo k žádné změně.

Ve snaze zvýšit bezpečnost léčiv docházelo k prodlužování doby vývoje léčiv, a tím i ke zkrácení doby, kdy měla firma patentovou exkluzivitu a následkem

toho bylo, že na konci 70. let minulého století se povážlivě snížil počet nově zaváděných originálních léčiv. Vytvoření rovnováhy mělo být dosaženo v USA zákonem přijatým v roce 1984, který je označován buď jako Drug Price Competition and Patent Restoration Act, nebo jako Hatch-Waxman Act. Tento zákon vycházel vstříc originálním výrobcům tím, že sjednotil dobu patentové ochrany pro nově zaváděné látky na 20 let. Pro generické výrobce pak bylo podstatné, že na látky zavedené po roce 1962 se vztahovala takzvaná zkrácená procedura ANDA (Abbreviated New Drug Application). Ta umožňovala vyhnout se nákladným klinickým studiím a provést na lidech pouze takzvanou bioekvivalenční studii prokazující u generika shodnost časové závislosti jeho dostupnosti v cílových tkáních s léčivem originálním. Účelnost tohoto zákona prokázal fakt, že během jednoho roku bylo na FDA podáno více než tisíc žádostí o schválení.

Rozsah používání generických léčiv se velmi různí a je závislý hlavně na místní legislativě. Na největším trhu léčiv, tj. v USA, se v posledních letech pohybuje tato hodnota na hranici 50 %. V EU se pohybuje od rozsahu jednotek % (např. Itálie, Belgie) do 70 % (např. Česko, Polsko).

5.2. Legislativní rámec zavádění generik

Základním principem zavádění generik je, že léčivý přípravek obsahující generické léčivo by měl dosáhnout stejného efektu jako originální, již zavedený, preparát. V EU je k dosažení tohoto principu požadována podmínka zásadní podobnosti (essential similarity). Vyžaduje se, aby oba léčivé přípravky (tj. originální i generický) obsahovaly identickou API, přičemž pomocné látky se mohou lišit. Generický léčivý přípravek smí být používán pouze ve stejné indikaci jako originální preparát, musí mít sílu (tj. obsah API) identickou se silou originálního léčiva, nemusí být ale dostupný ve všech silách jako originál. Generikum však musí mít stejný typ lékové formy a způsob podání. Kromě těchto více či méně formálních záležitostí musí být obě léčiva bioekvivalentní a generikum musí splňovat nebo být blízké specifikaci originátora. To se týká i identity a množství nečistot, což může být problém, zvláště pokud generický výrobce vyvine nový způsob výroby účinné látky. Samozřejmostí je také požadavek, aby byla generická léčiva vyráběna pod stejnými standardy správné výrobní praxe (GMP – Good Manufacturing Practice) jako léčiva originální.

Důležité jsou u generických výrobců otázky patentové či jiné ochrany léčiv¹³. V současnosti je délka patentové ochrany obecně 20 let. Pokud není léčivo zavedeno na trh do 5 let po patentování, je možné požádat o dodatečnou ochranu. Takto lze dosáhnout prodloužení ochrany až o 5 let, maximální souhrnná doba ochrany je 15 let. V EU se toto prodloužení označuje jako SPC (Supplementary Protection Certificate). V EU platí ještě další omezení plynoucí z tzv. exkluzivity dat (Data Exclusivity). Podstatou je to, že u žádného léčiva nelze podat registraci generika dříve než 6 (10) let po datu první registrace v EU. Doba

takové ochrany, tj. 6 nebo 10 let si stanovovaly jednotlivé státy dle svého uvážení. Od roku 2004 platí pro nově registrace v EU pravidlo 8 + 2 + 1. Pro registraci generika je nutno dodržet lhůtu 8 let od registrace originálního léčiva. S výrobou lze začít po dalších 2 letech a pokud se u originálního léčiva během prvních 8 let prokáže významná klinická výhodnost (significant clinical benefit), je možno tuto dobu prodloužit o další rok.

Poměrně přesně je také stanoveno, co lze dělat před vypršením patentové ochrany. Obecně lze provádět vývojové práce jak na API (vývoj syntézy API, vývoj analytického hodnocení, studie stability API) a vytvářet příslušnou dokumentaci, například DMF (Drug Master File). Podobné je to i v oblasti lékové formy. Je také dovoleno poskytovat vzorky API i lékové formy případným zájemcům. Striktně zakázáno je ale vyrábět jak API, tak konečnou lékovou formu ke komerčnímu použití, a to i budoucímu.

5.3. Výhody a nevýhody generických výrobců

Hlavní výhodou generických výrobců je fakt, že nemusí investovat do počátečních fází vývoje léčiva, které jsou značně rizikové. Obvykle nejsou nutné ani klinické studie, stačí průkaz bioekvivalence. Další výhodou je, že je známý tržní potenciál a že není nutná tak nákladná marketingová kampaň. V počátečním stadiu vývoje generika sice obvykle nejsou dostupné pokročilejší intermedie, to se ale zvláště u léčiv typu „blockbusterů“ časem mění a tak lze ve vhodných případech snížit počet reakčních stupňů a často i zlevnit produkt.

Na druhou stranu originátoři prodlužují patentovou ochranu patentováním nových postupů, nových polymorfů a nových lékových forem. Prodloužením patentové ochrany svého druhu je už zmíněný „chiral switch“. Další nepříjemností spojenou s vývojem generických substancí je nebývalá konkurence generických firem. Je velmi obtížné předvídat konkurenci a nelze ani odhadnout skutečnou patentovou situaci. V současné době je běžné zahajovat vývoj generika 10 a více let před vypršením ochrany, a tak často některé procesní patenty originátora nejsou v té době ještě publikovány. Mnohem větší je pravděpodobnost, že vybraný postup je již popsán v dosud nepublikovaných patentových přihláškách konkurenčních generických firem. Navíc některé generické firmy se doslova specializují na objevování a následné patentování polymorfů. Např. v současné době je již patentováno více než 30 polymorfů atorvastatinu a bylo podáno více než 15 patentových přihlášek na výrobu amorfního atorvastatinu. Objevují se přihlášky chránící API, mající rozličné fyzikálně-chemické vlastnosti zjevně nerelevantní k zamýšlenému použití (např. schopnost se elektrostaticky nabít, synný objem vyjádřený tzv. Hausnerovým číslem, poměr délek stěn krystalů v určitém rozmezí, atd.). Je tedy svízelným problémem prokousat se těmito mnohdy několikasetstránkovými patenty. Dalším problémem je zjistit, zda byly tyto patenty chránící API uděleny a pokud ano, tak v jakém rozsahu.

5.4. Faktory úspěchu v oblasti generik

V současné době je oblast výroby generických léčiv vysoce konkurenční oblastí a vzhledem k omezenému množství léčiv, kterým prochází patentová ochrana, je pro komerční úspěch nutné splňovat řadu kritérií. Klíčové je vhodné načasování, v době vypršení ochrany je nutné co nejdříve přijít na trh. Samozřejmě je kvalita produktu i dokumentace, stejně jako spolehlivost vůči odběratelům. Dalším důležitým kritériem je cena, přesto zvláště u API to není kritérium, které by stálo na prvním místě. Cena API obsažené v lékové formě je totiž v závislosti na charakteru léčiva řádově v jednotkách a jen vyjimečně přesáhne 10 % celkové ceny. Ostatní zmíněná kritéria jsou proto důležitější. Přesto je samozřejmě dosažení co nejnižších nákladů pro každou generickou firmu velmi důležité. Snaží se toho dosáhnout vlastní invencí a následnou ochranou duševního vlastnictví přihlašovaním vlastních patentů. Existence vlastního patentovaného nekolizního postupu je další přidanou hodnotou. Pro snížení nákladů je v současné době také důležitá spolupráce s dodavateli intermediátů, hlavně z Indie a Číny. Nezanedbatelná je i nutnost modernizace výroby.

Ne každé originální léčivo se ve velké konkurenci prosadí, jen omezenému počtu se podaří proniknout na špičku prodejů a stát se „blockbustery“ (viz tabulka I). Na druhé straně řada malých preparátů, tzv. „niche“ produktů, si najde své místo na trhu, i když jejich spotřeba je omezená. A je velice obtížné se rozhodnout, zda se soustředít na „blockbustery“ nebo na „niche“ produkty. Obecně, pokud si firma vybere „blockbuster“ a splní všechna výše diskutovaná kritéria, má velkou pravděpodobnost dosažení slušného zisku. Protože se ale na oblast „blockbusterů“ soustředí většina firem, je tento úspěch možný jen pokud splní opravdu všechna kritéria. Na druhou stranu, pokud se podaří vytipovat nějaký menší produkt, na který se nesoustředil žádný větší výrobce a podaří se získat podstatnou část trhu, lze na „niche“ produktu vydělat podstatně více než na „blockbusteru“. To se v poslední době podařilo například firmě Farmak Olomouc s preparáty tizanidin a brimonidin (viz článek P. Hradila v tomto čísle).

5.5. Hlavní činnosti při vývoji generik

Důležitost správného výběru generika již byla diskutována. Tento výběr musí být udělán na základě zhodnocení patentové situace z hlediska délky ochrany a na základě rozboru tržního potenciálu. Podstatné je i zhodnocení syntetické dostupnosti látky podle všech do té doby zveřejněných publikací a patentů, ale i zhodnocení možnosti vlastního postupu. Je tedy nutné hned zpočátku provést důkladnou patentovou a literární rešerši.

Následně musí být provedena analýza originálního léčiva, pokud možno z několika trhů. Cílem je zjistit řadu parametrů, pro syntézu API je důležitá čistota, profil nečistot a použitá forma (amorfní, krystalická, v případě polymorfie i použitý polymorf). Pokud léčivo není lékopisné, slouží tato analýza ke stanovení specifikace generické

substance, popř. lékové formy.

Vlastní syntetické práce začnou obvykle prověřením původního postupu, při kterém se syntetik často musí seznámit s pro něj zcela novým typem chemie. Pokud to lze, následuje navržení vlastního výhodnějšího postupu. Z vlastních zkušeností vím, že je velmi důležité se pokud možno zaměřit na cesty, mající s původním postupem společné intermedie. Poté, co je vybraným postupem syntetizována cílová látka, je třeba tímto postupem připravit obvykle několikagramový vzorek, který vyhovuje předem stanovené specifikaci. Všechny nečistoty přítomné v množství 0,1 % musí být jednoznačně identifikovány a je snahou je připravit jako standardy pro stanovení odezvy faktorů pro HPLC (pokud je substance určena pro prodej mimo firmu, bývají často vzorky vyžadovány). Po definitivním výběru syntetické cesty se průběžně provádí vývoj analytických metod, zatím bez validací. Také se musí upravit specifikace podle použitých rozpouštědel a činidel tak, aby specifikace obsahovala přípustný obsah zbytkových rozpouštědel (maximální hodnoty jsou dány směrnici), těžkých kovů, atd.

Obvykle již v této fázi se nasadí malé vzorky k určení orientačních stabilit v běžném obalu (obvykle při 20 °C, 45 °C, 60 °C), vyhodnocení těchto orientačních stabilit bývá prováděno po 1 měsíci a dle výsledků se zvolí další odběry. Následuje provedení zátěžových testů, při nichž je substance podrobena zátěži, obvykle tepelné a UV záření. Stabilita roztoku substance je sledována po přidání kyselin, zásad a oxidačních činidel. Podmínky těchto zátěží se volí podle charakteru substance. Opět je snaha identifikovat podstatné rozkladné produkty, popř. je syntetizovat.

Po definitivním výběru syntetické cesty následuje zvětšování měřítka syntézy, nejprve v laboratoři, posléze se provádějí ověřovací, tzv. „scale-up“ šarže, jejichž velikost je už směřována k velikosti příští výroby. Po nutných úpravách technologie během ověřovacích šarží se navrhne definitivní výrobní postup, kterým se vyrobí nejméně 3 pilotní šarže. Minimální velikost pilotní šarže je dána jednak velikostí budoucí výroby (ta by neměla přesáhnout desetinasobek pilotní šarže), jednak silou vyráběné lékové formy, kdy pro výrobu pilotní šarže léčiva je nutné použít substanci z jediné pilotní šarže API. Z vyhovující pilotní šarže se pak nasadí definitivní stabilitní pokusy v různých obalech, popř. u citlivých substancí s desikantem nebo pod inertním plynem. V této fázi už se také provádí validace analytických metod a kompletuje se dokumentace. V počáteční fázi jsou odběratelům vzorků poskytovány tzv. technické balíčky (Technical Package), jejichž rozsah závisí na momentálním stavu projektu. V konečné fázi je technický balíček v podstatě shodný s otevřenou částí definitivní dokumentace, která se nazývá DMF (Drug Master File). DMF se skládá z části otevřené (Open Part) a z části, která je předkládána obvykle jen regulačním autoritám a která se nazývá uzavřená část (Restricted Part).

Samostatnou kapitolou je vývoj lékové formy. Jak bylo již zmíněno, pro splnění podmínky zásadní podobnosti není třeba, aby byly použity tytéž pomocné látky (excipienty) jako u originálního léčiva. Přesto jsou údaje o

složení lékové formy originátora uvedené v dostupné dokumentaci cennou informací, protože navržená léková forma generika musí být stabilní a musí mít stejnou biodostupnost jako forma originální. Orientačně se podobnost formulací stanovuje disolučními testy za různých podmínek. Protože obvykle není snadné zjistit kvantitativní složení lékové formy originátora, provádí se zkoušky kompatibility jednotlivých složek. To je zvláště důležité, pokud se do lékové formy přidávají složky, které nejsou obsaženy v původní formulaci. Tomu se mnohdy nelze vyhnout, zvláště v případech, kdy originátor používá do lékové formy jiný, např. z patentových důvodů pro generického výrobce nepoužitelný polymorf. V takovém případě je obvykle nutné pro dosažení stejných disolucí vyvinout jinou formulaci. V případě použití méně stabilního polymorfu je pak často nutné přidávat stabilizační přísady. Po vyvinutí lékové formy se zkouší, podobně jako u API, orientační stability lékové formy, v případě existence několika polymorfů se musí sledovat i polymorfní stabilita (obvykle se používá RTG prášková difraktometrie, NMR v pevné fázi, IČ nebo Ramanova spektroskopie).

Po vyhodnocení orientačních stabilit se přejde k výrobě nejméně 3 pilotních šarží, které budou použity jednak k definitivním stabilitním studiím, jednak k bioekvivalenčním studiím. Pro velikost pilotní šarže platí, že prakticky pro každou sílu (obsah API v lékové formě) musí být vyrobeno minimálně sto tisíc jednotek (tablet, dražé, apod.). Výroba klinických šarží lékové formy ale není jedinou činností nutnou pro řádnou přípravu bioekvivalenčních studií. Pečlivá příprava zahrnuje i přípravu analytických metodik stanovení léčiva a jeho metabolitů v krvi. Často se používají metody zahrnující hmotnostní spektroskopii jako detekční techniku (HPLC/MS, GC/MS). Pro běžnou bioekvivalenční studii je nutno připravit několik standardů známých nebo předpokládaných metabolitů, často i značených vhodným izotopem.

6. Závěr

Jak jsem se zmínil již v úvodu, chtěl jsem v tomto přehledu kromě obecných informací o vývoji originálních a generických léků také přinést pohled syntetického organického chemika na tuto problematiku. Snad se mi to alespoň částečně podařilo.

Poznámka

Při korekturách prováděných koncem října autor přidal následující poznámky:

1. Bylo schváleno převzetí firmy Aventis firmou Sanofi-Synthelabo (viz. kap. 3.1.) a nově vzniklá firma Sanofi-Aventis se stala druhou největší farmaceutickou společností na světě.
2. Označení cerivastatinu za poslední významné léčivo stažené z trhu pro závažné nežádoucí účinky (viz. kap.

4.3.1.) již neplatí. V říjnu firma Merck stáhla pro možnost vážných kardiovaskulárních komplikací selektivní inhibitor cyklooxygenasy-II rofecoxib (Vioxx). Toto nesteroidní protizánětlivé léčivo ze skupiny coxibů zavedené v roce 1999 dosáhlo v roce 2003 celosvětových prodejů 2,5 miliard dolarů a jde o stažení dosud nejrozšířenějšího léčiva v historii. V současné době není zcela jasné, zda tento fakt ohrozí i ostatní léčiva této perspektivní, k žaludeční sliznici šetrné skupiny coxibů.

Seznam použitých zkratk

ACE	–	Angiotensin Converting Enzyme
ADEPT	–	Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy
ADHD	–	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AIDS	–	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANDA	–	Abbreviated New Drug Application
API	–	Active Pharmaceutical Ingredient
CRO	–	Contract Research Organization
DESI	–	Drug Efficacy Study Implementation
DMF	–	Drug Master File
FDA	–	Food and Drug Administration
GABA	–	Gamma Amino Butyric Acid
GDEPT	–	Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy
HIV	–	Human Immunodeficiency Virus
HMG CoA	–	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A
INDA	–	Investigational New Drug Application
PDEPT	–	Polymer-Directed Enzyme Prodrug Therapy
PhI	–	Pharmaceutical Intermediate
QSAR	–	Quantitative Structure-Activity Relationships
SAR	–	Structure-Activity Relationships
SOSA	–	Selective Optimization of Side Activities
SPC	–	Supplementary Protection Certificate
SÚKL	–	Státní ústav pro kontrolu léčiv

LITERATURA

1. Hampl F., Paleček J.: *Farmakochemie*, skriptum. VŠCHT Praha, Praha 2002.
2. IMS World Review 2004 (<http://www.imshealth.com>).
3. Imaggon K.: *Drug News Perspect.* 16 (Suppl.),1 (2003).
4. Spilker B., Cuatrecasas P.: *Inside the Drug Industry*. Prous Science Publishers, Barcelona 1990.
5. Nagy J. M., Brown K. A.: *Drug News Perspect.* 15, 601 (2002).
6. Jacoby E., Schuffenhauer A., Floersheim P.: *Drug News Perspect.* 16, 93 (2003).
7. Warne P., Page C.: *Drug News Perspect.* 16, 177 (2003).
8. Dutta A. S., Garner A.: *Drug News Perspect.* 16, 637 (2003).
9. Ferguson M. J., Ahmed F. Y., Cassidy J.: *Drug Resistance Updates* 4, 225 (2001).
10. Niculescu-Duvaz I., Springer C. J.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 26, 151 (1997).
11. Niculescu-Duvaz I., Cooper R.G., Stribbling S. M., Heyes J.A., Metacalf J. A., Springer C. J.: *Curr. Opinion Mol. Ther.* 1, 480 (1999).
12. Rádl S.: *Arch. Pharm.* 329, 115 (1996).
13. Knight H. J.: *Patent Strategy for Researchers and Research Managers*. Wiley, Chichester 2001.

S. Rádl (*Zentiva – Research Institute of Pharmacy and Biochemistry, U kabelovny 130, 102 01 Prague 10*): **The Origin of a Drug – Selected Aspects of the Research and Development of Synthetic Drugs**

The article is based on a lecture presented to the general chemical audience with the aim to describe some basic facts on pharmaceutical industry and on pharmaceutical research and development. Particular stages of drug discovery and development are explained and basic approaches to this process are mentioned, together with several case studies of either well-known or interesting drugs. Differences between research-based and generic companies are discussed and the importance of both these branches of pharmaceutical industry for the progress in medicinal chemistry as well as the health care accessibility is demonstrated.