

MŮŽE BÝT SAMOVÝROBA LÉČIV ŘEŠENÍM JEJICH CENOVÉ NEDOSTUPNOSTI?

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.com

Došlo 29.8.18, přijato 2.12.18.

Klíčová slova: ceny léčiv, generická substituce, Me-too léčiva, repurposing, DIY léčiva, bezpečnost léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Cenový vývoj léčiv v USA
3. Klasické možnosti řešení
 - 3.1. Generická substituce
 - 3.2. „Me-too“ léčiva
 - 3.3. Zavedení léčiva v nové indikaci (repurposing)
4. Samovýroba léčiv (DIY léčiva)
 - 4.1. Princip samovýroby léčiv
 - 4.2. Problematické aspekty
5. Závěr

1. Úvod

Každému normálně smýšlejícímu člověku se v titulku uvedená otázka zřejmě zdá zcela nesmyslná. Již delší dobu se na internetu objevují návody, jak si připravit z dostupných surovin ilegální drogy. Průkopníkem v této oblasti byl Alexandr Shulgin, který společně s manželkou Annou dokonce publikoval na toto téma dvě knihy^{1,2} a v současné době lze na Internetu najít i jejich laboratorní deníky³. V poslední době se ale v USA začala projevovat iniciativa DIY (Do It Yourself – udělej si sám) léčiv, která reaguje na problém nedostupnosti drahých léčiv pro značnou část populace⁴. V tomto článku bych chtěl blíže osvětlit podstatu této iniciativy, ale hlavně upozornit na z ní plynoucí nebezpečí jak pro pacienty, tak pro celý farmaceutický sektor.

2. Cenový vývoj léčiv v USA

Je nesporným faktem, že s rozvojem medicínálního výzkumu dochází k objevování účinných, ale velice nákladných léčiv. Částečně je cena nesporně způsobena vysokými náklady na jejich výzkum a jistou rizikovostí investic do takového výzkumu. Na druhou stranu stále ros-

toucí ceny léčiv vedou k úvaze, do jaké míry se na tomto nárůstu podílí také vysoká ziskovost farmaceutického průmyslu. V posledních několika letech byla široce diskutována cena některých inovativních léčiv a důsledkem této diskuse bylo často snížení jejich ceny, nebo iniciativa poskytnutí těchto léčiv méně rozvinutým zemím za nižší cenu, popřípadě licencování jejich výroby v těchto zemích za podmínek přijatelných pro místní zdravotnické systémy. Jedním z příkladů je léčivo hepatitidy C sofosbuvir (Sovaldi firmy Gilead), kde firma nastavila cenu 1000 USD za jednu tabletu, což odpovídá ceně 84 tisíc USD za léčebnou kúru.

I když může být cenová politika některých inovativních firem zpochybňována, zcela jiného druhu jsou snahy o výrazné navýšení cen starších generických přípravků na americkém trhu. Příslušné firmy dosáhnou exkluzivity a poté zvýší výrazně ceny a využívají toho, že registrace nového výrobce je v USA časově a administrativně náročná. Klasickým, hojně diskutovaným případem je zvyšování ceny přípravku pyrimethamin (Daraprim), léčiva používaného již od 50. let minulého století k léčbě malárie a v poslední době hlavně na léčbu toxoplazmózy pacientů s poruchou imunity. Práva na toto, z hlediska ziskovosti zcela nezajímavé léčivo, prodala v roce 2010 firma Glaxo-SmithKline (GSK) další firmě, kterou pak koupila firma Impax Laboratories. Ta zvýšila původní cenu z 1 USD za tabletu na cenu přibližně 14 USD. V roce 2015 tato práva koupila firma Turing Pharmaceuticals za 55 milionů USD a okamžitě zvýšila cenu na 750 USD za jednu tabletu, čímž cena roční léčby převýšila 600 tisíc USD. To učinilo tento lék pro řadu lidí zcela nedostupným a zakladatel této firmy Martin Shkreli se stal pro americkou veřejnost obdobou českých „šmejdu“. I když byl nakonec odsouzen za podvody v jím zřízených fondech a odstoupil ze všech funkcí ve firmě Turing, cena Daraprimu se ale drží na nepřijatelné úrovni. Přitom syntéza účinné látky je jednoduchá a neměl by být problém pro další generické firmy tento lék na trh za přijatelnou cenu dodávat. Cena 1 tablety je například v Indii pod 0,1 USD a ve Švýcarsku kolem 0,35 USD.

Nutno podotknout, že i na tomto případě lze najít něco pozitivního. Dokud Shkreli nepřišel s touto dravčí strategií, všichni si zvykali na postupný nárůst cen starých léčiv, u nichž byly náklady na jejich vývoj již dávno zaplacené. A dokud většina Američanů měla cenu léků krytou z pojištění, nikomu to nevadilo. Důsledkem Obamovy reformy zdravotního pojištění, zahrnující všechny Američany, bylo, že náhle většina obyvatel musela část nákladů platit ze svého a začala se více zajímat o to, proč náklady na léky tak stoupají. A právě kombinace obou faktorů vedla k tomu, že jsou ceny léčiv mnohem více sledovány jak občany, tak hlavně politiky.

3. Klasické možnosti řešení

3.1. Generická substituce

Originální léčiva prochází třemi fázemi klinického hodnocení, kde je ve fázi I na dobrovolnících nejprve prokazována jejich bezpečnost a poté ve fázích II a III na velkém množství pacientů jejich účinnost. Takové klinické hodnocení je velmi nákladné a odráží se v ceně originálních léčiv. Již před 50 lety vedlo zpřísnování požadavků na klinické hodnocení léčiv k jejich výraznému zdražení. Tento nárůst cen léčiv vedl v roce 1984 v USA k úpravě pravidel pro uvádění generických léčiv na trh příslušným zákonem (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act = Hatch-Waxman Act). Generická léčiva obsahují samozřejmě stejnou účinnou látku a jsou terapeutickými ekvivalenty léčiv originálních. Lze je legálně zavést až po uplynutí patentové ochrany (popřípadě dalších legislativních omezení). Moderní farmakologie prokázala, že účinek léčiva závisí na jeho množství v místě účinku, kam se v případě orálního podání obvykle dostává z krve. U generických léčiv se proto na pacientech provádějí pouze takzvané bioekvivalenční studie, které musí prokázat, že množství účinné látky v krvi je po podání originálního léčiva i generika srovnatelné. Zavedení generik vedlo k podstatnému snížení nákladů na léčbu. Rozsah používání generik se liší země od země a je dáno do značné míry cenovou politikou v oblasti léčiv v dané zemi. Podle dostupných údajů tvoří u nás generika zhruba dvě třetiny počtu prodaných balení a představují zhruba jednu třetinu tržeb. Možná překvapivé je v tomto směru zjištění, jak rozsáhle se využívají generická léčiva v USA. V roce 2016 tam představovala generika 89 % prodaných balení a tvořila 27 % tržeb. A třeba i ve Švýcarsku, pyšném na své originální farmaceutické výrobce, jsou čtyři z pěti prodaných balení léčiv, u nichž prošla patentová ochrana, generiky. Na druhou stranu, v současné době opět náklady na vývoj skutečně inovativního léčiva působícího novým mechanismem enormně rostou, takže ani cenová eroze poté, co se stávají generickými, neřeší rostoucí náklady na léčbu.

3.2. „Me-too“ léčiva

Faktem je, že ne všechna originální léčiva mají novou strukturu nebo působí novým mechanismem. Řada nově zaváděných léčiv je odvozena od léčiv již známých, a přesto bývají často z nějakého důvodu výhodnější. Nová léčiva odvozená od originálních léčiv zavádějí nejen firmy vyrábějící původní originální léčivo (označuje se za follow-up), ale hlavně firmy konkurenční. Taková strukturální analoga léčiv objevených konkurenční firmou se nazývají „me-too“ léčiva. Ze statistiky vyplývá, že velmi výjimečně je první látka s novou strukturou působící novým mechanismem dlouhodobě lékem volby v dané indikaci a většinou se takovým lékem volby stane některé z „me-too“ léčiv. Navíc zde existují interindividuální rozdíly mezi pacienty, takže je výhodné mít k dispozici několik léčiv z každé skupiny. Čili jak „follow-up“, tak

„me-too“ léčiva jsou pro terapii obecně přínosné. Dalším přínosem je fakt, že vývoj těchto léčiv je méně nákladný, což by se mělo projevit i v jejich ceně.

3.3. Zavedení léčiva v nové indikaci (repurposing)

Je známo, že prakticky u všech léčiv jsou popsány kromě hlavního léčebného účinku také vedlejší účinky. V některých případech jsou pak taková léčiva používána i k léčbě onemocnění, ke které nebyla příslušnou regulační autoritou schválena. Pro takové použití léčiv se i v českých textech používá termín „off-label“ použití. U některých takových původně „off-label“ léčiv bylo toto použití zlegalizováno. Jedinou možností legalizace takového použití je rozšíření registrace založené ale na příslušných klinických důkazech. To se stalo v řadě případů, kdy si firmy vyhodnotily takovou registraci jako ekonomicky výhodnou. Takovéto zavedení léčiva v nové indikaci (repurposing) je mnohem levnější než vývoj nového léčiva, protože jsou známa toxikologická a farmakokinetická data, je vyvinuta syntéza, formulace a další aspekty, které by u nové molekuly vyžadovaly nákladný a časově náročný vývoj. Předmětem „repurposingu“ jsou i léčiva, která sice nebyla zavedena do terapie, ale prošla fází III klinického hodnocení a jsou tedy známé informace o jejich toxicitě a farmakokinetických vlastnostech. Bližší informace o známých případech „repurposingu“ lze nalézt např. v článku⁵.

Novějším příkladem „repurposingu“ jsou i snahy o využití léčiva používaného k odvykání alkoholu disulfiram (Antabus) k léčbě některých typů rakoviny, kde se angažují i čeští vědci z Univerzity Palackého v Olomouci⁶⁻⁸.

V každém případě jak užití léčiva mimo doporučenou indikaci (off-label), tak schválení již registrovaného léčiva v nové indikaci (repurposing) představuje oproti vývoji zcela nového léku výraznou úsporu a mohlo by tedy vést k levnější léčbě.

4. Samovýroba léčiv (DIY léčiva)

4.1. Princip samovýroby léčiv

Myšlenka samovýroby léčiv vychází z toho, že vysoké náklady na léčiva jsou způsobeny primárně hamižností farmaceutických firem, a tak by bylo výhodné si je podomácku vyrobit. Pokud by si lék vyráběl sám pacient, byl by prakticky nepostizitelný. Jako hlavní problémy vidí propagátoři tohoto směru v dostupnosti výchozích látek, dostupnosti vhodných postupů a dostupnosti vhodného výrobního zařízení. A právě v poskytnutí příslušných informací prostřednictvím internetu vidí řešení hlavní mluvčí tohoto trendu Dr. Michael Laufer, zakladatel iniciativy nazvané „Four Thieves Vinegar“ (dále bude používána zkratka FTV)⁴.

Když si zadáte toto heslo do Googlu, objeví se řada odkazů na přípravu octového extraktu s proklamovaným silným antibakteriálním účinkem. Název je snad odvozen od příběhu čtyř zlodějů, kteří v období morové epidemie



Obr. 1. Logo iniciativy „Four Thieves Vinegar“

olupovali nemocné a vykrádali hroby a od nákazy se chránili právě tímto lektvarem. S tímto příběhem se pojí také logo skupiny FTV (obr. 1).

Počáteční aktivity se soustředily na aplikaci známých léčiv, kde byly příčinou vysoké ceny formulační záležitosti. Asi nejznámějším případem aplikačního prostředku je tzv. EpiPen. Jedná se o automatický injektor k aplikaci epinefrinu (adrenalinu), díky kterému si může tuto látku pacient aplikovat sám bez cizí pomoci. Výrobce EpiPenů firma Mylan využila zájmu o tento prostředek a zvýšila drasticky jeho cenu. V USA je cena balení obsahujícího dva kusy prodávána za více než 600 USD, přičemž cena jedné dávky epinefrinu je zhruba 1 USD. Laufer vyvinul svou verzi automatického injektoru umožňujícího opakované použití a nazval ji EpiPencil. Výroba je jednoduchá a příslušné instrukce pro 3D tiskárnu jsou k dispozici ke stažení na stránkách FTV⁴. Zajímavostí je to, že firma TEVA v současnosti v USA registruje generickou verzi EpiPenů, cena ale dosud nebyla zveřejněna.

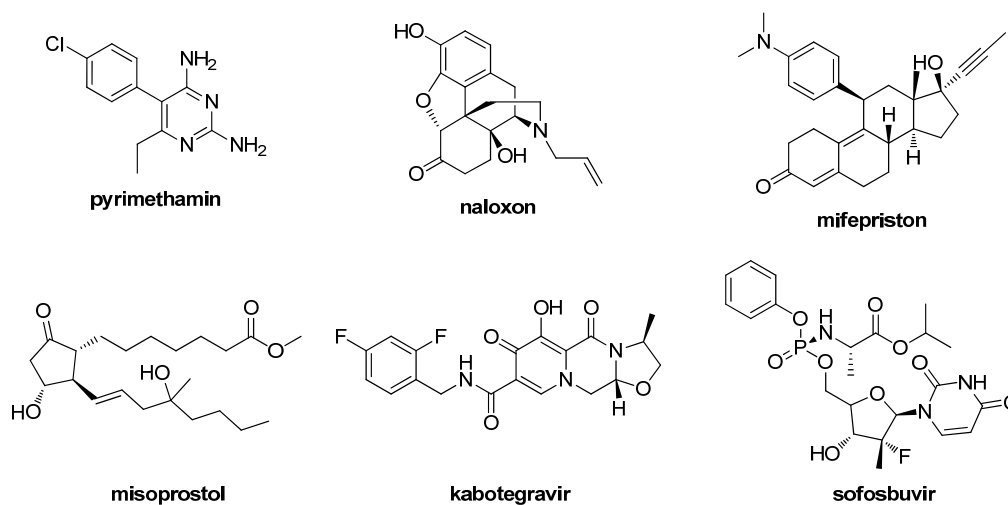
Hlavním směřováním iniciativy FTV je ale výroba předražených léčiv doma svépomocí. Přínosem iniciativy FTV by tedy mělo být získání informací a dostupnosti surovin, prověření možných syntetických cest a doporuče-

ní nevhodnější z nich a v neposlední řadě vyvinutí výrobního zařízení vhodného pro výrobu doporučeným postupem. Tyto informace FTV průběžně umisťuje na svoji internetovou stránku ke stažení. Také doufá v obecné rozšíření takových aktivit a v participaci mnoha dalších lidí, kteří by postupy i zařízení dále vylepšovali. Jelikož se jedná o informace obecné svoji povahou přístupné, neporušuje FTV zřejmě žádné konkrétní zákony. Z toho také plyne, že varování FDA před DIY léčivou není zákazem takových aktivit.

Výroba moderních syntetických léčiv je ale poněkud obtížnější, než sestavení funkčního autoinjektoru. K syntéze léčiv se používá řada přístrojů a zařízení obecně používaných v organické syntéze, přičemž sofistikovanější zařízení jsou poměrně drahá. To se Laufer rozhodl vyřešit zkonstruováním vlastní řady zařízení, kterou souhrnně nazývá „Apothecary MicroLab“. Jedná se o částečně automatizované zařízení použitelné k některým základním reakcím a operacím, které se dá vyrobit z běžně dostupných zdrojů za použití některých komponent vyrobených na 3D tiskárně. Návod je opět k dispozici ke stažení na stránkách FTV (cit.⁴).

FTV demonstruje životaschopnost svého přístupu tím, že prý již syntetizovali 5 důležitých léčiv. Prvním z nich je již zmíněný pyrimethamin (Daraprim). Dalšími léčivy jsou naloxon k léčbě závislosti na opiátech a dvě složky postkoitální antikoncepce mifepriston a misoprostol, jejichž použití je v některých státech ilegální. Další látkou domněle syntetizovanou pomocí „Apothecary MicroLab“ je kabotegravir, léčivo vyvíjené k léčbě HIV. Do budoucna se chce FTV zaměřit i na léčiva proti hepatitidě C, konkrétně na lék sofosbuvir. Jak je zřejmé z obr. 2, jedná se o skupinu látek strukturně značně rozdílnou.

Jedním z problémů přístupu FTV je, jak získat potřebné výchozí látky, a to za cenu umožňující efektivní proces. Poměrně jednoduchá je situace u pyrimethaminu, zdaleka nejjednoduššího z uvedených léčiv, kde lze výchozí látky



Obr. 2. Struktury léčiv dle FTV syntetizovaných pomocí „Apothecary MicroLab“

získat koupí od legálních prodejců. Dosud se ale na stránkách FTV objevily ke stažení pouze dávno známé postupy syntézy pyrimethaminu, které však lze získat snadno i z jiných zdrojů. Dále FTV publikovalo velice zjednodušené schéma postupu navrženého softwarem Chematica, které je uvedeno v horní části obr. 3. Je to jen drobně upravený jeden ze známých postupů; ve schématu uvedený EtBr se musí samozřejmě nejprve převést na příslušný organokov, např. na Grignardovo činidlo EtMgBr. A závěrečná kondenzace je obdobou reakce popsané již v roce 1972 (cit.⁹). Ze schématu samozřejmě lze jen obtížně odhadnout výhodnost jakéhokoli postupu, v žádném případě se nedomnívám, že by měl být uvedený postup výhodnější než postup pravděpodobně využívaný většinou současných výrobců pyrimethaminu uvedený ve spodní části obr. 3 (cit.^{10,11}).

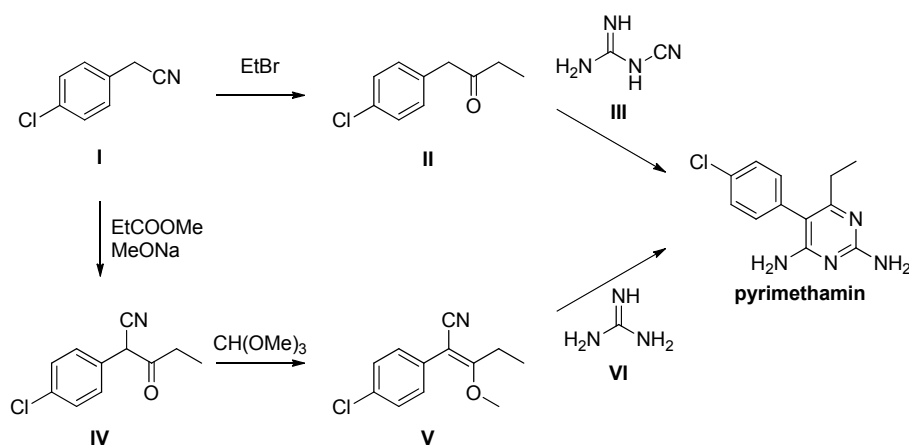
Mnohem složitější situace je u naloxonu, kde známé postupy vychází z kontrolovaných látek, které nelze legálně bez povolení získat. Výchozí látkou pro použitý postup byl oxykodon (OxiContin), který je v USA zneužíván jako droga a byl zřejmě získán ilegálně koupí od překupníků. Jak mohli za přijatelnou cenu získat suroviny pro zbylé jimi prý syntetizované látky, je mi záhadou. Nejsložitější je pak situace s výchozími látkami u kabotegraviru a do budoucna plánovaného sofosbuviru.

Podle Laufera lze kromě využívání známých cest syntézy konkrétních léčiv poměrně snadno navrhnout nové, efektivnější cesty. K tomu má sloužit využívání programů zahrnujících dostupné publikované informace a na jejich základě pak navrhovat syntetické cesty k cílovým molekulám. Tento princip známý pod anglickou zkratkou CAOS (computer-assisted organic synthesis) je obecně přijímaný, ale také jsou zpochybňovány jeho možnosti. Jako příklad takového softwaru Laufer uvádí retrosyntetický software Chematica vyvinutý skupinou B. A. Grzybowskiho. Užitečnost softwaru autoři demonstrovali v článku v *Angewandte Chemie*, mimo jiné na příkladu návrhu několika molekul s biologickou aktivitou nebo

sloužících jako intermediáty takových látek¹². Navrhované postupy byly ale vesměs známé z literatury, což autoři pokládali za validaci softwaru. V dalším článku se pak zaměřili na návrhy „one-pot“ syntézy¹³. Uvedený software je jistě přínosný pro návrhy vícestupňových syntéz, v současnosti se ale nejedná o žádnou revoluci v syntéze účinných farmaceutických látek, která by měla přinést výrazné zjednodušení a zlevnění výroby léčiv. Práva na tento software byla v roce 2017 koupena chemickou firmou Merck KGaA, která po ovládnutí firmy Sigma-Aldrich vidí zřejmě v akvizici mimo jiné i možnost dalšího rozšíření využití jimi prodávaných chemikálií. Laufer v tom ovšem vidí komplot farmaceutických firem, které chtějí zabránit konkurenci ve vývoji nových léčiv a nových cest k nim vedoucím. Podle jeho prohlášení ale FTV připravuje volnou verzi softwaru Chematica. Podstatné ovšem je, že Laufer si popletl chemickou firmu Merck KGaA s farmaceutickým gigantem Merck & Co., mimo USA používající označení Merck Sharp & Dohme (MSD).

4.2. Problematické aspekty

Iniciativa samovýroby léčiv má řadu problematických aspektů. V první řadě je to samozřejmě bezpečnost takových léčiv. Pravděpodobně největším nebezpečím je přítomnost škodlivých nečistot. Všechna léčiva se v civilizovaných zemích musí vyrábět v režimu správné výrobní praxe (SVP). Ta zajišťuje co možná největší bezpečnost vyráběných léčiv. Podstatnou součástí SVP je pak systematické sledování a analytické hodnocení během výroby účinné látky (API), tak její závěrečné analytické hodnocení. Náklady na přístrojové vybavení, nutné k takovému sledování, jsou zcela mimo dosah domácího výrobce a samozřejmě se také odráží v konečné ceně léčiv. Přítomnost nečistot jak v účinné látce (API), tak v konečném léčivu je všeobecně přijímaným faktem a jejich množství pod určitý limit je akceptované. Problematika nečistot, včetně jejich akceptovatelných limitů, je



Obr. 3. Syntéza pyrimethaminu dle FTV (horní cesta) a dle základního patentu (spodní cesta)

celosvětově legislativně řešena směrnice organizace ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) a průběžně aktualizována, hlavně v oblasti potenciálních genotoxických nečistot^{14–17}. To umožňuje řídit produkci léčiv z hlediska bezpečnosti na úrovni nejnovějších vědeckých poznatků. Argumenty, že před 50 a více lety se také produkovala léčiva a přitom byly k dispozici jen základní metody jejich analytického hodnocení (papírová či tenkovrstvá chromatografie, IČ, UV, později vodíkové NMR) jsou zcela bezpředmětné. Složení většiny moderních léčiv je ale mnohem složitější, chirální léčiva jsou používána většinou jako čisté enantiomery, atd. Dalším aspektem je fakt, že nikdo nemůže spolehlivě prokázat, do jaké míry byla léčiva produkovaná v té době bezpečná. Samozřejmě ne každá nečistota v léčivu musí být nutně toxická nebo jinak škodlivá, jsou známé případy, kdy nečistoty v léčivu dokonce mohou jeho účinek potencionovat. Existuje ale řada alarmujících příkladů, kdy může být potenciální nečistota dokonce smrtelně nebezpečná.

Nedávný případ celosvětového stahování antihypertensiva valsartanu kvůli znečištění potenciálně karcinogenním *N*-nitrosodimethylaminem je posledním příkladem. Přitom k tvorbě uvedené nečistoty došlo následkem náhrady původně používaného rozpouštědla dimethylformamidem. Vzhledem k charakteru uvedené nečistoty vylučují, že by její přítomnost mohl jakýkoli samovýrobce detegovat.

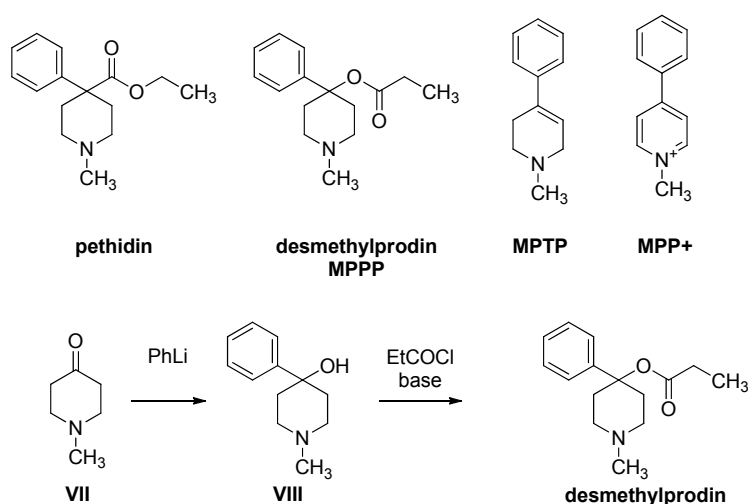
Jako příklad velmi nebezpečné nečistoty se často uvádí látka MPTP (cit.^{18,19}), která vzniká při syntéze analgetika desmethylprodinu (MPPP), pokud je acylace propionylchloridem²⁰ za mírných podmínek nahrazena zahříváním hydroxyderivátu **VIII** s propionanhydridem (obr. 4). Desmethylprodin je látka jak strukturně, tak aktivitou velice podobná pethidinu. Pro své účinky byl desmethylprodin zneužíván jako návyková látka a u některých uživatelů se

projevily symptomy Parkinsonovy choroby. Dalším studiem bylo zjištěno, že tyto symptomy způsobuje nečistota MPTP, která snadno přestupuje hematoencefalickou bariérou a v mozku je oxidována enzymem monoaminoxidasou B na kation označovaný jako MPP⁺. Tato látka působí jako silný neurotoxin, způsobující nevratné Parkinsonické příznaky. MPP⁺ byla poprvé popsána již v roce 1923 (cit.²¹), vzhledem k špatné vstřebatelnosti a neschopnosti překročit hematoencefalickou bariéru byly její neurotoxické účinky objeveny právě až v souvislosti s toxicitou MPTP. V současné době se MPTP používá k vyvolání symptomů Parkinsonovy choroby u laboratorních zvířat.

Pokud se zmiňujeme o nebezpečnosti možných nečistot, při nedostatečném analytickém zabezpečení může dojít dokonce k situaci, kdy je syntetizována látka odlišné struktury, jejíž použití opět nemusí, ale může být fatální. Tady bych připomenul případ bosutinibu, který byl syntetizován několika firmami z nedostatečně prověřené výchozí látky a výsledný produkt byl prodáván jako bosutinib. Naštěstí nebyla tato látka používána jako léčivo, ale jako standard pro biologické a biochemické studie²².

Dalším problematickým aspektem samovýroby léčiv je otázka odpadů ze syntézy. I přes snahy o využívání „Green Chemistry“^{23,24}, je při výrobě účinných látek používána řada rozpouštědel (včetně halogenovaných), činidel (včetně toxických) a v poslední době také celá řada kovových katalyzátorů. Náklady na ekologickou likvidaci v syntéze vzniklých odpadů se nezanedbatelnou měrou promítají do ceny léčiv. Nedovedu si představit, jak se s touto problematikou mohou vypořádat samovýrobci léčiv. Tedy bohužel si to spíše představit dovedu, včetně příslušných ekologických důsledků.

V neposlední řadě je problematickým přístup FTV z hlediska ochrany duševního vlastnictví. Vzhledem k tomu, že se tato iniciativa sama označuje za součást kultury takzvaného „biohackingu“, nepřekvapuje, že ve svých



Obr. 4. Syntéza desmethylprodinu

aktivitách propaguje myšlenky neslučitelné se současným chápáním duševního vlastnictví. Laufer uznává, že pokud je jimi použitý postup patentovaný, jedná se o krádež. Neposkytnutí známé existující léčby v případě život ohrožující nemoci ale pokládá za vraždu. Z faktu, že krádež je menší zlo než vražda, pak Laufer odvozuje legitimitu takové činnosti.

Když shrneme celou FTV iniciativu, jeví se mi jako velice nebezpečný přístup z hlediska pacienta a současně výrobce. Pokládám za velice neetické nabídat laiky k výrobě složitých látek, neboť takový výrobce nemůže zajistit čistotu a dokonce ani identitu léčiva. Přitom *de facto* nepřináší nic nového. Postupy uvedené FTV jsou postupy dříve popsány a proklamovaný výběr nejbezpečnějšího postupu je jen iluzí. Publikované zařízení je poměrně důmyslné a vyrobitelné z běžných komponent, nevidím ale žádnou výhodu oproti klasickým chemickým aparaturám, které jsou také z druhé ruky levně dostupné. Zcela je pak pomíjena otázka lékových forem, která je podstatná jak pro stabilitu léčiva, tak pro jeho biodostupnost. Léková forma je kritická v případě kabotegraviru, který si FTV vybrala na základě jeho dlouhodobého působení umožňujícího podávat léčivo jednou za měsíc. Toho je ale dosaženo speciální formulací ve formě nanosuspenze, o čemž není v prohlášeních FTV ani zmínka.

5. Závěr

Na závěr se sluší odpovědět na otázku z titulku článku. Odpověď zní kategorické NE. Ačkoli situace u nás a v řadě evropských zemí je odlišná od situace v USA, trend zvyšování cen je obecný a dlouhodobě lze pozorovat, že jak problémy, tak následné legislativní kroky v oblasti farmacie celosvětově v podstatě kopírují situaci v USA. Uvedená iniciativa domácí výroby léčiv ale není ani náznakem řešení. Jedná se spíše o symbolickou snahu upozornit na zhoršení dostupnosti léčiv v USA. Přestože se odborníci jeví postupy používané FTV jako naivní až hloupé, získává si tato iniciativa pro své proklamované cíle sympatie části veřejnosti.

LITERATURA

- Shulgin A., Shulgin A.: *PIHKAL, A Chemical Love Story*, Transform Press, Berkeley 1991.
- Shulgin A., Shulgin A.: *TIHKAL, The Continuation*, Transform Press, Berkeley 1997.
- <http://www.shulginresearch.org/home/>, staženo 21.7.2018.
- <https://fourthievesvinegar.org/>, staženo 21.7.2018.
- Rádl S.: Chem. Listy 107, 623 (2013).
- Skrott Z., Mistrík M., Andersen K. K., Friis S., Majera D., Gurský J., Ozdian T., Bartková J., Turi Z., Moudry P., a dalších 18 autorů: Nature 552, 194 (2017).
- Cvek B.: Vesmír 92, 43 (2013).
- Cvek B.: Vesmír 97, 449 (2018).
- Rosowsky A., Chen K. K. N., Papathanasopoulos N., Modest E. J.: J. Het. Chem. 9, 263 (1972).
- Kleeman A., Engel J., v knize: *Pharmaceutical Substances*, 4. vydání, str. 1758. Thieme, Stuttgart 2001.
- HAMPL F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. vydání, str. 483. Vydavatelství VŠCHT, Praha 2015.
- Kowalik M., Gothard C. M., Drews A. M., Gothard N. A., Weckiewicz A., Fuller P. E., Grzybowski B. A., Bishop K. J. M.: Angew. Chem. Int. Ed. 51, 7928 (2012).
- Gothard C. M., Soh S., Gothard N. A., Kowalczyk B., Wei Y., Baytekin B., Grzybowski B. A.: Angew. Chem. Int. Ed. 51, 7922 (2012).
- ICH Guideline Q3A (R2), *Impurities in New Drug Substances (Revised Guidelines)*, 2008.
- ICH Guideline Q3B (R2), *Impurities in New Drug Products (Revised Guidelines)*, 2006.
- ICH Guideline Q1A (R2), *Stability Testing of New Drug Substances and Products (Revised Guidelines)*, 2006.
- ICH Guideline M7 (R1), *Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (Revised Guidelines)*, 2018.
- Davis G. C., Williams A. C., Markey S. P., Ebert M. H., Caine E. D., Reichert C. M., Kopin I. J.: Psychiatry Res. 1, 249 (1979).
- Fries D., De Vries J., Hazelhoff B., Horn A. S.: J. Med. Chem. 29, 424 (1986).
- Iorio M. A., Casy A. F., May E. L.: Eur. J. Med. Chem. 10, 178 (1975).
- Emmert B., Varenkamp O.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 491 (1923).
- Rádl S.: Chem. Listy 108, 3 (2014).
- Dunn P. J., Wells A., Williams M. T.: *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Wiley, Weinheim 2010.
- Jiménez-González C., Poehlauer P., Broxterman Q. B., Yang B.-S., Ende D., Baird J., Bertsch C., Hannah R. E., Dell'Orco P., Noorman H., a další 4 autoři: Org. Process Res. Dev. 15, 900 (2011).

S. Rádl (*Zentiva, Dolní Měcholupy, Prague*): **Could Do-It-Yourself Drugs Solve Poor Affordability of Legal Medicines?**

All over the world, high drug prices prevent some people to be adequately treated. The price is caused, at least in part, by the complexity of the current drugs and high costs of their discovery and development. The present article reviews some possibilities how to reduce the cost by developing *me-too* drugs, using repurposing strategy and, last but not least, by generic substitution. The main part of the article deals with the Four Thieves Vinegar initiative offering information necessary for production of Do-It-Yourself (DIY) medicines. All drawbacks of the strategy are discussed.

Keywords: drug price, generic substitution, me-too drugs, repurposing, DIY medicines, drug safety