

STRATEGIE OPRACOWYWANIA LEKÓW

dr farm. Paweł BODERA

Drug discovery strategies

Summary. Drug development or preclinical development is defined in many pharmaceutical companies as the process of taking a new chemical lead through the stages necessary to allow it to be tested in human clinical trials, although a broader definition would encompass the entire process of drug discovery and clinical testing of novel drug candidates. Novel drug candidates are compounds which emerge from the process of drug discovery. These will have promising activity against a particular biological target thought to be important in disease, however little will be known about the safety, toxicity, pharmacokinetics and metabolism in humans. Many aspects of drug development are focused on satisfying the regulatory requirements of drug licensing authorities. These generally constitute a number of tests designed to determine the major toxicities of a novel compound prior to first use in man. It is a legal requirement that an assessment of major organ toxicity be performed.

Słowa kluczowe: badania kliniczne, badania przedkliniczne, bezpieczeństwo, farmakogenetyka, farmakokinetyka, toksyczność.

Keywords: clinical trials, preclinical trials, safety, pharmacogenetics, pharmacokinetics, toxicity.

Obecnie wśród najbardziej obiecujących narzędzi, które pozwalają na tworzenie nowych leków, można wymienić genotypowanie i bioinformatykę. Po raz pierwszy ludzki genom opisano już przeszło 50 lat temu. W roku 2000 organizacja Human Genome Project (HGP) przy współpracy z firmą Celera opublikowała wstępną sekwencję całego ludzkiego genomu. Dzięki odkryciom dokonanym przez HGP konsorcjum skupiające 11 firm farmaceutycznych, 5 ośrodków akademickich, 2 firmy zajmujące się technologią IT oraz organizację Wellcome Trust rozbudowało mapę genomu, złożoną początkowo z 400 markerów, do 1 700 000 markerów.

Równie niezwykle osiągnięcia odnotowano w zakresie pomiaru ekspresji genów. W ciągu pięciu lat liczba badanych genów, czułość analiz oraz powtarzalność wyników znacznie wzrosły, podobnie jak możliwości analizowania danych. Pomiar ekspresji genu wykorzystuje się w różny sposób, m.in. w genetyce czy farmakogenomice nowotworów. Ekspresja genów doprowadziła do udoskonalenia systemu klasyfikacji nowotworów, a w konsekwen-

cji dała możliwość lepszego doboru terapii – indywidualnie dla każdego pacjenta (1).

Dzięki rozwojowi technik obliczeniowych bioinformatyka stała się samodzielną specjalizacją. Za pomocą komputerów naukowcy zbierają dane z różnych źródeł (dane genetyczne pochodzące z różnego typu badań, w tym także z piśmiennictwa naukowego) i wyciągają z nich wnioski (2). Techniki analizy danych opracowane poprzez badanie ogromnej ilości danych biologicznych, danych pochodzących z kosmosu czy nawet z zakresu bankowości, służą teraz jako podstawa zrozumienia bardzo złożonych danych pochodzących z badań nad ludzkim genomem (3).

METODY OPRACOWYWANIA NOWYCH LEKÓW

Opracowywanie nowych leków to długi i żmudny proces, który trwa przeciętnie około 15 lat od momentu określenia celu dla danego leku (np. receptora, na który lek działa) aż do wprowadzenia do sprzedaży produktu końcowego.

Ekspresja genów doprowadziła do udoskonalenia systemu klasyfikacji nowotworów, a w konsekwencji dała możliwość lepszego doboru terapii – indywidualnie dla każdego pacjenta.

- Proces opracowywania leków pociąga za sobą konieczność określenia biologicznego celu, w stosunku do którego zakłada się, że odgrywa rolę w chorobie będącej przedmiotem zainteresowania lub w ekspresji jej objawów. Nowe molekuly zwykle mają na celu zwiększenie poziomu substancji docelowej lub zablokowanie jej działania. Nowe molekuly muszą być tak skonstruowane, aby synteza chemiczna nie była zbyt kosztowna, a ponadto możliwa do przeprowadzenia na dużą skalę. Dodatkowe wymagania dotyczące nowych związków chemicznych typowych jako potencjalne substancje lecznicze to właściwości zapewniające odporność na warunki, w jakich będzie przechowywany dany lek oraz łatwe jego wchłanianie.

Farmakogenetyka (badanie genetycznych przyczyn różnic w reakcji na leki) stwarza nowe możliwości odkrywania patogenezы chorób. Na przykład badając reakcję grupy pacjentów na L-dopa, Martin i wsp. (4) wyodrębnili podgrupę pacjentów z chorobą Parkinsona, którzy byli nosicielami genu podatności, o którym wcześniej donoszono tylko w przypadku bardzo rzadkiej odmiany choroby Parkinsona.

Koszt opracowania leku rośnie ze stopniem jego zaawansowania. Przed rozpoczęciem badań klinicznych związki chemiczne testowane są w laboratoriach w celu zdobycia jak największej wiedzy na temat działania leku „w próbówce”. Tego typu doświad-

czenia można przeprowadzać na różnych związkach we względnie krótkim czasie i przy niewielkim nakładzie kosztów. Jest to również moment rozpoczęcia badań na zwierzętach, aby sprawdzić, czy dany związek jest bezpieczny. Takie badania pomagają potem naukowcom określić sposób dawkowania leku u ludzi i przekonać się o jego ewentualnej toksyczności.

Badania toksykologiczne są niezwykle czasochłonne. Często już na tym etapie dalsze opracowywanie danego związku podlega ograniczeniom, a więc konieczne jest stworzenie bazy danych związków przed przystąpieniem do dalszych badań toksykologicznych. Dziedzina genomiki zwana toksykogenomiką daje w tym zakresie ogromne nadzieje. Przepuszcza się, że określenie danego profilu pozwoli przewidzieć potencjalną toksyczność.

BADANIA KLINICZNE – FAZA I

Pierwsza faza badań klinicznych ma na celu określenie wczesnej przyswajalności nowych leków i zwykle jest przeprowadzana na zdrowych ochotnikach. Na tym etapie określa się właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku u ludzi, co pozwala na ustalenie dawkowania.

Genetyczna podstawa reakcji na leki nie jest zagadnieniem nowym. W czasie drugiej wojny światowej zaobserwowano, że hemoli-



PARTNER WILLACH

zgodne z nowym prawem farmaceutycznym
własne projekty
leasing [tani]
niskie ceny

e-mail: biuro@bannach.pl
tel./fax 052 584 14 47 052 324 84 84



www.bannach.pl n o w o c z e s n e m e b l e d o a p t e k

za związana z leczeniem malarii występowała znacznie częściej u czarnoskórych żołnierzy amerykańskich, co doprowadziło do wyróżnienia dziedzicznej odmiany G6PD. W tym samym czasie naukowcy odkryli, że przedłużające się zwiótczenie mięśni oraz bezdech po *suksametonium* u niektórych pacjentów były wywołane przez dziedziczny niedobór cholinesterazy w osoczu. U znacznej liczby pacjentów leczonych przeciwgruźliczym środkiem o nazwie *isoniazid* zaobserwowano także neuropatię, co z kolei doprowadziło do określenia genetycznych różnic w acetytacji tego leku.

Obecnie główną metodą opracowywania leków jest unikanie zastosowania związków, które jako podstawową drogę metabolizowania mają jeden z 450 (polimorficznych) enzymów, w szczególności P4502D6.

Większość prac dotyczących farmakogenetyki enzymów metabolizujących lek jest w fazie badań wstępnych, ale jedna procedura testowa weszła już w fazę badań klinicznych. Test TMPT określa polimorfizmy genu dla enzymów odpowiedzialnych za metabolizm tiopuryny oraz innych leków immunopresyjnych, stosowanych m.in. w leczeniu białaczki. Jeśli pacjenci mają dwie kopie jednego z genów obniżających aktywność, podlegają ryzyku poważnych działań niepożądanych związanych z dawką leku, wśród których można wymienić zahamowanie czynności szpiku kostnego a nawet śmierć. Już posiadanie jednej kopii danego polimorficznego genu stanowi dla pacjenta poważne zagrożenie ciężkimi działaniami niepożądanymi. W Mayo Clinic genotypowanie pacjentów przed podjęciem leczenia zapewnia dobranie odpowiedniej dawki leku oraz wyleczenie z raka, a jednocześnie pozwala na zmniejszenie ryzyka wywołanego terapią. (5)

BADANIA KLINICZNE – FAZA II

Faza II badań klinicznych jest zwykle prowadzona na grupie liczącej od kilkuset do tysiąca pacjentów cierpiących na chorobę, w której leczeniu ma pomóc nowy preparat. Dzięki takiemu działaniu można przekonać się o skuteczności leku bez potrzeby badania

nadmiernej liczby pacjentów. Grupa poddana testom klinicznym jest ściśle określona i eliminuje pacjentów z chorobami współistniejącymi. Przebieg fazy II zapewne ulegnie zmianom w momencie zastosowania procedur farmakogenetycznych w opracowywaniu nowych leków.

W trakcie tej fazy można by określić obecność powiązań pomiędzy parametrami skuteczności i/lub bezpieczeństwa a markerem farmakogenetycznymi.

BADANIA KLINICZNE – FAZA III

Przeprowadzenie mniejszych, ale bardziej efektywnych badań klinicznych fazy III, dotyczących skuteczności, powinny być możliwe w dzięki farmakogenomice.

Bezpieczeństwo leku jest jednym z pierwszych zagadnień, które pozwala docenić korzyści płynące z farmakogenetyki. Istnieją liczne przykłady, w których badano markery genetyczne w celu określenia mechanizmów przewidywania reakcji niepożądanych na dany lek. Trudnością jest fakt, że wielu z tych mechanizmów nie da się odtworzyć ze względu na niewielki rozmiar próby lub zmianę grupy badanych. Niedawno dwie niezależne grupy naukowców doniosły o istnieniu zależności pomiędzy powstaniem syndromu nadwrażliwości na skutek leczenia *abacavirem* a polimorfizmem w HLAB57 (6). Dane zebrane przez Mallala wykazały nawet wyższy stopień przewidywalności dla tego markera.

Strategia identyfikowania markerów genetycznych stale się rozwija. Początkowo sądzono, że zmierzenie tylko jednego polimorfizmu w genie wystarczy, aby przekonać się, czy występują powiązania między genem a wynikiem badania. Uważano także, że polimorfizmy miały znaczenie jedynie wtedy, gdy znajdowały się w rejonie kodującym genu. Obydwie tezy okazały się błędne. Wiele ważnych polimorfizmów zidentyfikowano w regionach regulatorowych oraz innych niekodujących regionach genu. Koncepcja analizy haplotypu jako sposób określania ważnych powiązań gen-fenotyp coraz częściej staje się metodą wyboru. Z tego sposobu skorzystał Drysdale i wsp. (7) ➤

Bezpieczeństwo leku jest jednym z pierwszych zagadnień, które pozwala docenić korzyści płynące z farmakogenetyki.

- w pracach nad polimorfizmami β -receptora i odpowiedzi na β -adrenergiczne leki w leczeniu astmy. Dostępne są również narzędzia wspierające metodę skanowania genomu w celu określenia markerów genetycznych do przewidywania skuteczności i bezpieczeństwa. Cała mapa SNP (Single Nucleotide Polymorphism) genomu została opracowana i opublikowana (8). Kilka firm zajmuje się już opracowaniem zestawów markerów, aby uzyskać genotypowanie całego genomu. Cena takich badań maleje i w ciągu następnych 2-3 lat ta metoda będzie w pełni powszechnie dostępna. Jej zaletą jest także fakt, że naukowcy mogą odkrywać nowe ważne ścieżki, których znaczenie wcześniej pomijano.

Herceptin to lek stosowany w leczeniu raka piersi u pacjentek, u których w komórkach rakowych znajdują się receptory hormonalne Her 2.

MONITORING POSTMARKETINGOWY

Monitoring postmarketingowy jest niezbędny, aby zapewnić bezpieczeństwo leków, głównie ze względu na ograniczenia II i III fazy badań w kwestii określenia rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych. Zazwyczaj te badania trwają zbyt krótko, a badana grupa jest względnie zdrowa. W momencie wprowadzenia leku na rynek ta grupa powiększa się o ciężiej chorych pacjentów, osoby starsze itd.

Farmakogenetyka może znacznie przyczynić się do rozwoju narzędzi dostępnych w monitoringu postmarketingowym. Obecne metody opracowywania leków nie biorą pod uwagę licznych badań stosowanych do odkrycia i zrozumienia poważnych, ale rzadkich ciężkich działań niepożądanych. Chociaż wielu jest zwolenników wolniejszego wprowadzania leków na rynek lub prowadzenia badań na większej grupie pacjentów (obydwa czynniki rzutują na wydłużenie czasu badań nad lekiem i zwiększeniem kosztów), można zaplanować program postmarketingowego monitoringu farmakogenetycznego dla nowych produktów leczniczych.

Dodatkowe dane i próbki DNA umożliwiają naukowcom szybkie badanie grupy pacjentów, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane i porównanie tej grupy

Dodatkowe dane i próbki DNA umożliwiają naukowcom szybkie badanie grupy pacjentów, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane i porównanie tej grupy z grupą pacjentów, u których takie objawy nie wystąpiły.

z grupą pacjentów, u których takie objawy nie wystąpiły.

CZY MOŻNA SPOULARYZOWAĆ FARMAKOGENETYKĘ?

Pojawi się na pewno wiele wątpliwości, czy służba zdrowia, prawodawstwo i pacjenci będą gotowi na badania odpowiedzi na leki z wykorzystaniem metod farmakogenetycznych. Chociaż praktyka medyczna musi przejść poważne zmiany w momencie zwiększenia dostępności farmakogenetycznych badań leków, jest bardzo prawdopodobne, że przyzwyczaimy się do tego szybciej niż można się tego spodziewać. Tak było między innymi w przypadku testów na mutacje, przeprowadzanych jako składowa leczenia zakażeń wirusem HIV.

Kolejny przykład to zastosowanie leku Herceptin w leczeniu raka piersi. Lek ten jest stosowany u pacjentek, u których w komórkach rakowych znajdują się receptory hormonalne Her 2. Występują one mniej więcej u co piątej kobiety, u której wykryto rak piersi. Herceptin to lek hormonalny obniżający poziom estrogenów także w guzie, co spowalnia rozwój nowotworu, niekiedy doprowadza do całkowitego wyleczenia.

Chociaż lek Herceptin wprowadzono na rynek dopiero w 1998 roku, badanie próbek pobranych podczas biopsji raka piersi w celu zbadania nadmiernej ekspresji genu HER-2 stało się już wcześniej prawie rutynowe w wielu krajach europejskich.

Nie tylko środowiska medyczne powinny przygotowywać się na nowy zakres wiedzy związany z praktycznym wykorzystaniem narzędzi farmakogenetycznych, lecz przede wszystkim instytucje zajmujące się rejestracją leków i nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) organizuje w tym celu specjalistyczne seminaria oraz szkolenia poświęcone kwestiom dotyczącym praktycznego wykorzystania farmakogenetyki i farmakogenomiki. EMA współpracuje również z instytucjami naukowymi zajmującymi się farmakogenetyką i razem z nimi dyskutuje kwestie wymagające rozstrzygnięcia.

PODSUMOWANIE

Woodcock i Lesko (9) zasugerowali, że w najbliższych latach nastąpią duże zmiany, które będą zauważalne zarówno w codziennej praktyce lekarskiej jak i w sposobie opracowywania leków przez firmy farmaceutyczne. Ważne, aby każdy, kto uczestniczy w procesie opracowywania nowych leków, a także w opiece nad pacjentami, był przygotowany na te zmiany tak, aby ich wprowadzanie przebiegało płynnie i pozwoliło na pełne wykorzystanie zdobyczy nowej, fascynującej gałęzi wiedzy medycznej, jaką jest farmakogenetyka.

Dr farm. Paweł Bodera jest autorem pracy doktorskiej: „Działanie przeciwutleniające, radioprotekcyjne a struktura izoflawonów i ich pochodnych glikozydowych”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Iwony Wawer (Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 2004). Od 5 lat zajmuje się zawodowo nadzorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii.

Piśmiennictwo:

1. Miyazato A., Ueno S., Ohmine K., et al.: *Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cell fraction*, Blood, 15 July 2001, 98, 2, 422-427, 2001.
2. Searls, D.B.: *Reading the book of life*. Bioinformatics 17, 579-580, 2001.
3. Baldi, P., Brunak, S.: *Bioinformatics: The Machine Learning Approach*, MIT Press, Cambridge, MA, 2001.
4. Mandel R. J., Rendahl K. G., Spratt S. K., et al.: *Characterization of Intrastratial Recombinant Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Transfer of Human Tyrosine Hydroxylase and Human GTP-Cyclohydrolase I in a Rat Model of Parkinson's Disease*, The Journal of Neuroscience, 18(11):4271-4284, 1998.
5. Mayo Clinic Staff, *Gene therapy: Cancer research topic proves challenging, but promising*, <http://www.mayoclinic.com/health/cancer-research/CA00046>, 2006.
6. Mallal S., et al.: *Association between presence of HLA-B, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir*, Lancet 359: 727-732., 2002
7. Drysdale C.M., et al.: *Complex promoter and coding region 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness*, PNAS, vol. 97, no. 19, 10483-10488, 2000.
8. <http://snp.cshl.org>
9. Lesko J.L., Woodcock J.: *Opinion: Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective*, Nature Reviews Drug Discovery 3, 763-769, 2004.

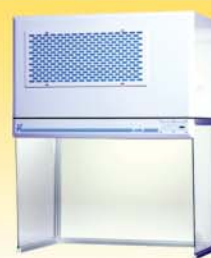
**KARSTULAN
METALLIOY**

KOMORY LAMINARNE

Nowoczesne i niezawodne fińskie komory (łoże) laminarne przeznaczone do przygotowania leków jałowych w aptekach.

Dzięki niewielkim wymiarom i wadze oraz wykonaniu w wersji nastołowej, bardzo łatwe do instalacji nawet w najmniejszym pomieszczeniu.

**NAJWYŻSZA JAKOŚĆ
ATRAKCYJNA CENA**



LAMIL

Produkowane w kilku wersjach rozmiarowych:

- **MINIFIL E** — 680 x 400 x 1032 mm
- **MINIFIL** — 680 x 400 x 1158 mm
- **MIKROFIL** — 680 x 598 x 1158 mm
- **LAMIL** — 1000 x 598 x 1263 mm

Polecamy również:

- komory laminarne do aptek szpitalnych
- komory laminarne do prac z cytostatykami
- profesjonalne urządzenia do oczyszczania powietrza w pomieszczeniach, gdzie wymagana jest wysoka klasa czystości: **C. A. PLUS 350 i C. A. PLUS 850.**

Urządzenia KARSTULAN METALLIOY to:

- solidność profesjonalnego producenta – ISO 9001, CE
- prawie 30 lat doświadczenia w ich produkcji
- nowoczesna technologia, niezawodne działanie
- najwyższej jakości podzespoły, w tym filtry HEPA
- prosta obsługa i konserwacja, niskie koszty eksploatacji
- natychmiastowa dostawa z magazynu w Warszawie
- autoryzowany serwis gwarancyjny i pogwarancyjny, w tym pomiary kontrolne i walidacja
- **24 miesiące gwarancji**

Wyłączny importer i przedstawiciel:

PHU SELMA IMPORT-EXPORT
ul. Cieszyńska 4/85, 02-716 Warszawa
tel. 0-22 847 8138, 0-601 347421
tel./fax 0-22 646 1320
www.selma.pl e-mail: selma@post.pl