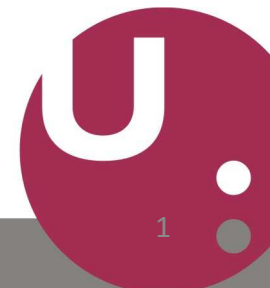


VÝZKUM V OBLASTI LÉČIV, VÝROBA LÉČIV A LEGISLATIVA

Aleš Imramovský

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie
Oddělení technologie

*Centralizovaný rozvojový projekt MŠMT č. C29:
„Integrovaný systém vzdělávání v oblasti výskytu a eliminace reziduí léčiv v životním prostředí“*



Obsah přednášky:

- **Základní pojmy a základní legislativní normy platné v oblasti výzkumu a výroby léčiv.**
- **Zdroje informací o léčivech a aktivních substancích.**
- **Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou.**
- **Legální kopie léčiv – generická léčiva a jejich porovnání s originálními přípravky.**
- **Životní cyklus léčiva na trhu.**

Základní pojmy a základní legislativní normy:

Léčivé přípravky:

Dle zákona 378/2007 Sb. (Zákon o léčivech) se léčivým přípravkem rozumí látka:

- a) prezentovaná s tím, že **má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat**, nebo
- b) látka, nebo kombinace látek které lze použít u lidí, nebo lidem podat a to **za účelem obnovy úpravy, či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím různých mechanismů, či za účelem stanovení diagnózy.**

Jaký je rozdíl mezi léčivým přípravkem a doplňkem stravy?

Základní pojmy a základní legislativní normy:

Léčivé přípravky - zisk:

Produkt získaný z **LÉČIV** a **farmaceutických pomocných látek** určitým technologickým postupem, uzpůsobené k tomu, aby léčivo v něm obsažené, mohlo vstoupit do interakce s organismem. Splňuje požadavky aplikace.

Léčivo:

Léčivem se rozumí **léčivé látky**, nebo jejich směsi anebo **léčivé přípravky**, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům.

Léčivé látky:

Je látka nebo soustava látek, která má schopnost interagovat s lidským, nebo živočišným organismem a výsledkem toho je rozpoznání chorob, ochrana před nimi, mírnění příznaků onemocnění a jejich léčení (proto se vyhledávají a cílevědomě užívají).

Léková (aplikační) forma:

Je dána potřebou použití (podání) léku a koexistencí v ní **přítomných léčiv** a **pomocných látek**. Léková forma zahrnuje tedy: tvar, složení, fyzikální strukturu, formu... (tablety, tobolky, injekce masti a krémy, čípky...).

Lék:

Lék je léčivo upravené do definitivní podoby, v jaké se používá a podává pacientovi (člověku nebo zvířeti). Na rozdíl od výše uvedených definicí uvedených nemá svou oporu v zákonech.

Pozn.:

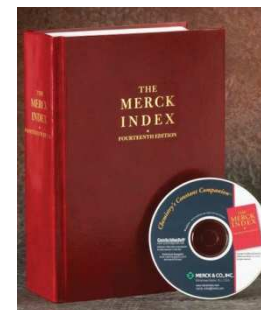
Uvedené pojmy se dají označit za platné, i když v odborné veřejnosti je zažita celá řada odlišných pojmů, nebo jejich výkladů, které se mohou projevat v zákonech, příručkách a učebnicích...

Zdroje informací o léčivech a aktivních substancích:

- Farmaceutické lexikony ([MERCK INDEX](#))
- Lékopisy (Pharmacopoeia Bohemica).
- On-line databáze (SCI finder, Reaxys).
- www stránky institucí: patentové úřady (Úřad Průmyslového vlastnictví, EPO).
- Registrační authority (SÚKL, EMA, FDA).
- Zdroje surovin (Sigma-Aldrich, buyersguidechem, chemexper, chemblink, on-line firemní katalogy – seznamy produktů).
- „Ostatní zdroje“ (ICH, IMS, PhRMA, CSDD, WIKIPEDIA).

Zdroje informací o léčivech a aktivních substancích:

- Farmaceutické lexikony ([MERCK INDEX](#))
- Lékopisy (Pharmacopoeia Bohemica).
- On-line databáze ([SCI finder](#), [Reaxys](#)).
- www stránky institucí: patentové úřady (Úřad Průmyslového vlastnictví, EPO).
- Registrační authority (SÚKL, EMA, FDA).
- Zdroje surovin ([Sigma-Aldrich](#), buyersguidechem, chemexper, chemblink, pubchem, on-line firemní katalogy – seznamy produktů).
- „Ostatní zdroje“ (ICH, IMS, PhRMA, CSDD, WIKIPEDIA).



Zdroje informací o léčivech a aktivních substancích:

Lékopis - definice:

- Lékopis je **základní farmaceutické dílo normativního charakteru**, které **přispívá k zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv**.
- Za **správnost textů lékopisu odpovídá Lékopisná komise** Ministerstva zdravotnictví České republiky, která spolupracuje s Evropskou lékopisnou komisí, jejímž členem je Česká republika od roku 1998.
- Činnost Lékopisné komise MZ ČR a jejích odborných sekcí organizuje Technický sekretariát Lékopisné komise, který je organizačně a fyzicky začleněn do Oddělení lékopisu a standardizace léčiv SÚKL (LKS).

Výzkum v oblasti léčiv, výroba léčiv a legislativa

Charakter výzkumu v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

„MULTIDISCIPLINÁRNÍ CHARAKTER“

Zahrnující nejen:

- **Chemické obory** (organická syntéza, analytická chemie, biotechnologie, farmakologie...)
- **Biologické obory** (molekulární biologie, biotechnologie, farmakologie...)
- **Výpočetní technika** (metody optimalizace biologické aktivity...)

Výzkum v oblasti léčiv, výroba léčiv a legislativa

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

„MULTIDISCIPLINÁRNÍ CHARAKTER“

Zahrnující nejen:

- **Chemické obory** (**ORGANICKÁ SYNTÉZA**, analytická chemie, biotechnologie...)
- **Biologické obory** (molekulární biologie, biotechnologie, farmakologie...)
- **Výpočetní technika** (metody optimalizace biologické aktivity...)

Organická syntéza v oblasti výzkumu léčiv:

Který obor se zabývá výzkumem, výrobou, kontrolou a výdajem léčiv?



Odp.: **Farmacie**, jenž se dělí:

- **Farmacii galenickou**
- **Farmaceutickou chemii = Farmakochemii**

Galenická farmacie:

Léčiva označovaná jako **galenika** jsou připravovány z přírodních materiálů (drog) fyzikálními postupy.

Farmakochemie:

Vědní obor zabývající se studiem tzv. **chemických léčiv** (chemoterapeutik) a farmaceutických pomocných látek, dostupnými metodami chemické syntézy.

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Originální léčiva – vývoj a výzkum

Originální přípravek = přípravek vyráběný firmou (originátorem) vlastníci základní patent.

Generický přípravek = legální kopie originálního přípravku, po vypršení patentových práv originátora (viz. později).

Výzkum v oblasti léčiv, výroba léčiv a legislativa

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Originální léčiva – vývoj a výzkum

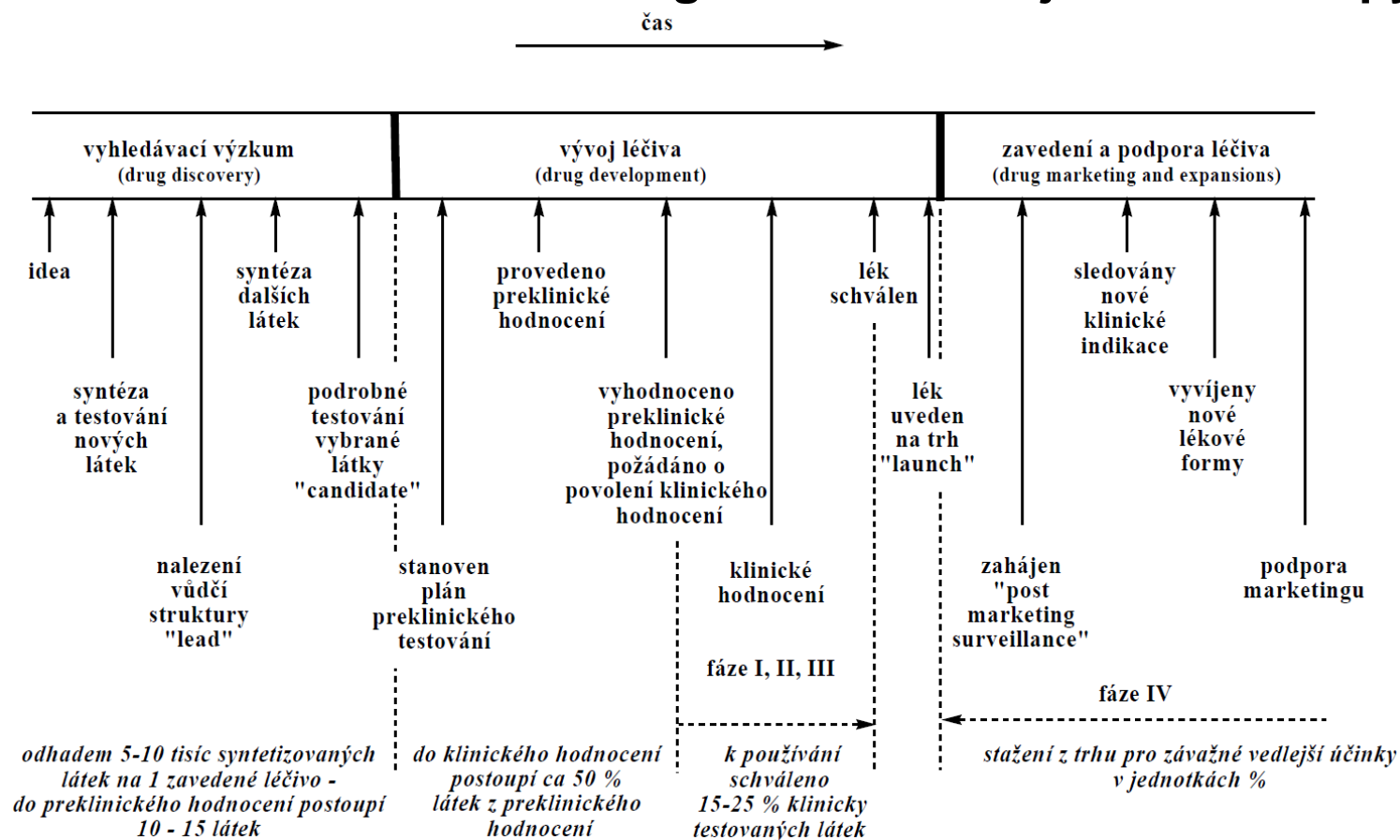
ORIGINÁTOR / INOVÁTOR - PŮVODNÍ VÝROBCE producenti originálních léčiv, tj. léčiv se základní patentovou ochranou, kdy si originátor patentově chrání přímo strukturu účinné látky (monopol 20 let + max. 5 let SPC).

Originátor provádí výzkum/vývoj v oblasti léčiv s novou strukturou (odhadovaný náklad vývoje jednoho léčiva je více jak 1 mld. USD, odhadovaná doba 10-15 let , sítem projde ca 1 molekula z 10tisíc...vysoké riziko selhání).

Jednotlivé fáze vývoje originálního léčiva viz. následující slide.

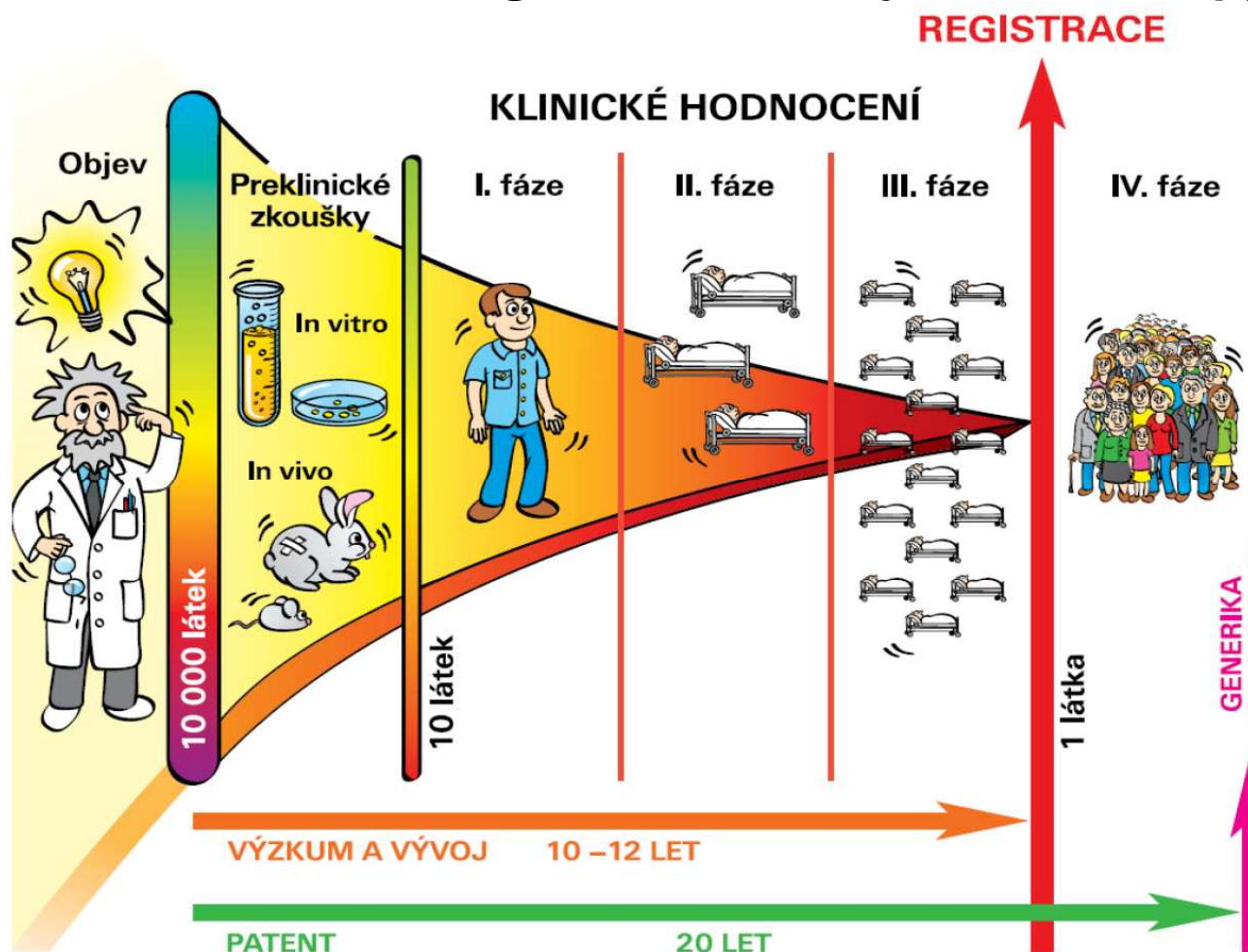
Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání **nových účinných** látek s biologickou aktivitou:

Originální léčiva – jednotlivé etapy vývoje.



Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Originální léčiva – jednotlivé etapy vývoje.



Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

TŘI ZÁKLADNÍ METODY:

- NÁHODA
- SYSTEMATICKÁ ČINNOST
- CÍLENÁ ČINNOST

- (a) Metoda strukturních variací
- (b) QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships)
- (c) Drug Design (Computer aided drug design)
- (d) Kombinatoriální chemie
- (e) Přírodní zdroje

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(a) Metoda strukturních variací

- Využívá obměnu strukturních fragmentů mimo farmakoforu.
- „Leading structure“ – prvně popsaná látka, nebo nejpoužívanější zástupce.

Obecný postup strukturních variací:

Cílem je zlepšení biologických nebo fyz.-chem. vlastností.

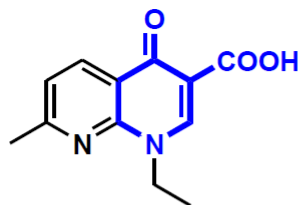
- 1) Princip isosterie: nahrazení určitého fragmentu v molekule (substituentů s rozdílnými el. efekty), nebo celých částí molekul. Vliv hraje také optická izomerie!
- 2) Chemická syntéza.
- 3) Vyhodnocení účinku, vlastností, odbouratelnosti apod.
- 4) Možnost opakování s jinou změnou v molekule.

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

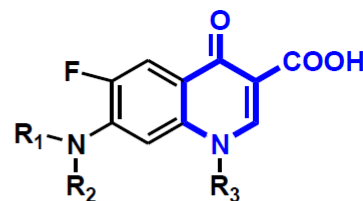
Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(a) Metoda strukturních variací

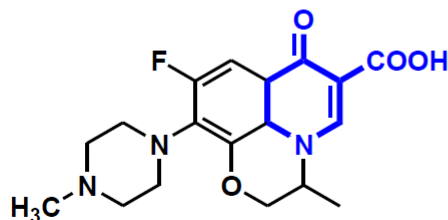
- Využívá obměnu strukturních fragmentů mimo farmakoforu.
- „Leading structure“ – prvně popsaná látky, nebo nejpoužívanější zástupce.



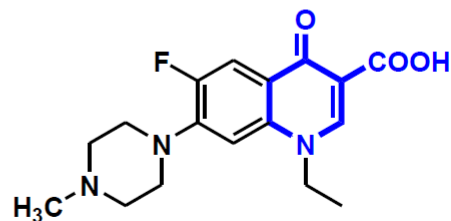
KYSELINA NALIDIXOVÁ



ANTIBAKTERIÁLNÍ
CHEMOTERAPEUTIKA



Ofloxacin



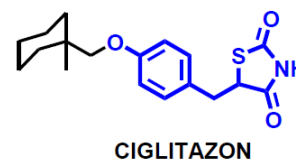
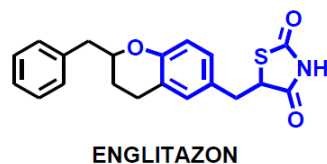
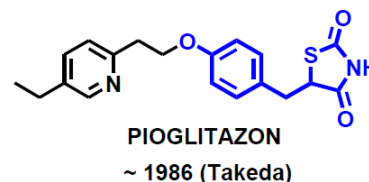
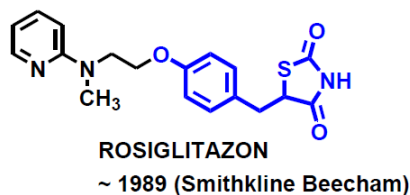
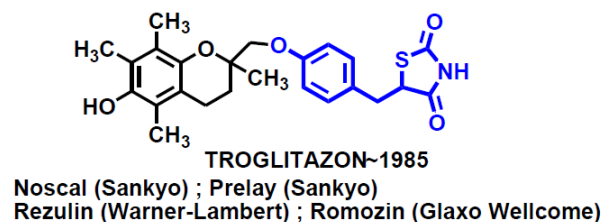
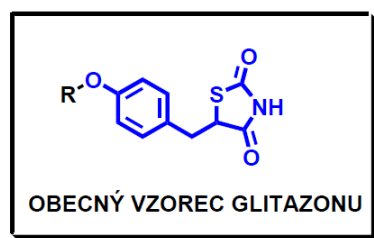
Pefloxacin

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(a) Metoda strukturních variací

- Využívá obměnu strukturních fragmentů mimo farmakoforu.
- „Leading structure“ – prvně popsaná látky, nebo nejpoužívanější zástupce.



Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(b) QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships)

- Jedná se prakticky o samostatnou oblast farmakochemie, která využívá jak klasické přístupy, tak nejmodernější metodiku např. s využitím umělých nervových sítí.
- **Cílem je nalezení optimálního substituentu pro danou základní strukturu.**
- Vyžaduje syntézu základní série látek a od ní zjištěné biologické aktivity, pak následují výpočty na které navazují syntézy konkrétních látek.

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(c) Drug Design (Computer aided drug design)

- 1) **Model receptoru** (obvykle bílkovina, prostorový (3D) modelu) s pravděpodobným prostorovým rozložením hydrofóbních oblastí, donorů a akceptorů vodíkových můstků, kationických a anionických míst. (receptor = zámek, aktivní látka = klíč, agonista/antagonista)
- 2) **Provede se návrh komplementární struktury** – vytvoří se návrh farmakoforu – vytvoří se konformační mapa – útvar komplementární ke struktuře receptoru.
- 3) **Navrhne se konkrétní chemická struktura** (struktury) a **metodami molekulární dynamiky** se studují vzájemné interakce receptor-farmakofor.
- 4) **Provede se syntéza a biologické testy.**

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(c) Kombinatoriální chemie

- **Chemické knihovny** – velké soubory chemických sloučenin.
- Syntéza a testování biologické aktivity je **zcela automatizované**
- **Syntéza může probíhat na pevných nosičích** (přebytek činidla, vyšší konverze, jednoznačnost reakce).

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Vyhledávací výzkum (drug discovery) nových účinných látek

(e) Přírodní zdroje

- **Izolace účinných látek** z přírodních zdrojů získány mohou být (alkaloidy, steroidy, glykosidy, prostaglandiny...).
- Získané sloučeniny mohou být dále upravovány a modifikovány, přičemž mohou být získány nové základní struktury pro určitou terapeutickou kategorii.

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Testování a hodnocení nalezených účinných látek

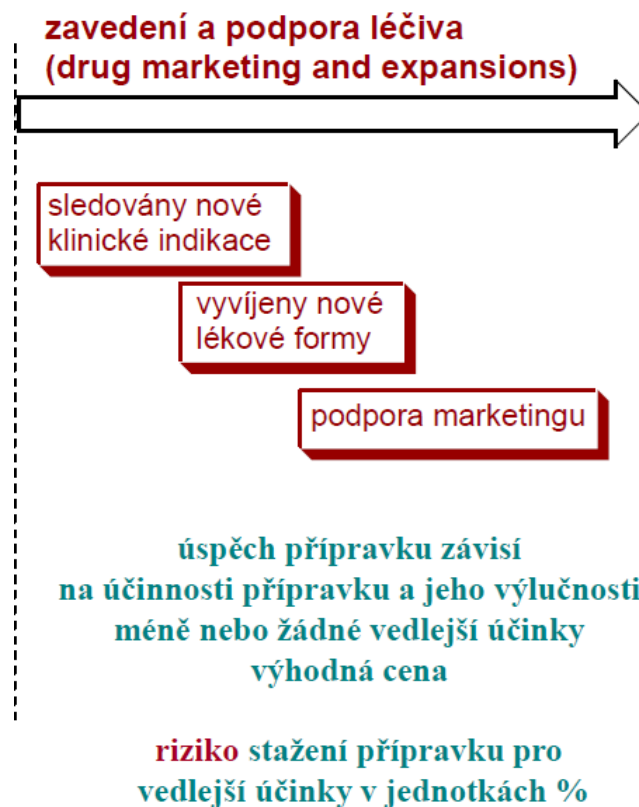
Testy biologické aktivity a testy toxicity jsou prováděny standardně v předchozích stupních vývoje tzv. preklinické testování.

Klinické zkoušení (3+1 fáze), náklady tvoří cca ½ na vývoj nového léku a zahrnuje:

- **Fáze I** **Sledování tolerance** + lokální snášenlivost
- **Fáze II** **Potvrzení léčebného účinku a nastavení dávky**
- **Fáze III** **Ověření terapeutického účinku** a srovnávací studie
- **Fáze IV** Sledování účinnosti a vedlejších nežádoucích účinků v praxi rizika v průběhu registrace se kontroluje standardní zvládnutí výroby přípravku, stát ručí za to, že byl lék vyvinut, vyroben a prověřen na úrovni mezinárodně uznávaného standardu (stát neručí za bezpečnost přípravku)

Výzkum v oblasti léčiv, metody hledání nových účinných látek s biologickou aktivitou:

Registrace a zavedení léčiva na trh (launch), životnost léčiva na trhu



Legální kopie léčiv – generická léčiva

- **Originální léčiva:** **Nové chemické sloučeniny a lékové formy.**
Doposud nevyužívané v humánní a veterinární praxi.
Obvykle chráněny patenty a jinými druhy duševního vlastnictví.
Na trh je přináší tzv. „originátor“, který nese všechny rizika (výzkumu, vývoje, aplikace).
Vývoj 12-15 let, tisíce syntetizovaných látek.
Originální léčivo je vždy jedno.

Legální kopie léčiv – generická léčiva

- **Generická léčiva:** Objevují se až po uplynutí práv duševního vlastnictví.

Plnohodnotná náhrada originálních léčiv.

Stejně jako originální lék, musí tyto léky **vyhovět pravidlům registračních aktivit** a legislativním požadavkům.

Pozitivně ovlivňují náklady na léčebnou péči.

Mohou existovat desítky generických alternativ.

Každé léčivo má svůj **generický název** a ten je uveden malými písmeny na obalu, či příbalové informaci.

Společné znaky originálních a generických léčiv

- Musí vyhovovat přísným pravidlům registračních autorit a legislativním požadavkům.
- Aktivní substance v obou typech léčiv musí být identické.
- Léková forma je stejná.
- Neliší se v biologické dostupnosti a mají stejný terapeutický účinek.

Legislativa specifikuje požadavky na „stejnost aktivní substance“ a charakterizují ji **kvalitativně** (strukturní analýza) i **kvantitativně** (analytické hodnocení obsahu a přítomnost nečistot) i způsobu podání.

Biologická dostupnost musí být doložena tzv. bioekvivalenční studií na dobrovolnících (sledována plasmatická hladina aktivní látky či metabolitu).

Po splnění požadavků je pak terapeutický účinek obou léčiv shodný.

Rozdílné znaky originálních a generických léčiv

➤ **Náklady na výzkum a vývoj.**

Originální léčivo cca >100mil USD, vývoj substance s veškerými toxikologickými testy a riziky s tím spojenými – generický výrobce tyto výdaje nemá. Výdaje pro oba typy výrobců jsou spojeny s vývojem lékové formy a syntézou aktivní substance.

➤ **Vztah k patentové ochraně.**

Originální lék je obvykle chráněn patentem s platností 20 let* a prioritním přístupem na trh, ochranou dalších metod přípravy aktivní substance, lékové formy tzv. závislými patenty. Generický výrobce může vstoupit na trh po uplynutí těchto ochran.

➤ **Cena API i lékové formy.**

Po vstupu generických výrobců dochází ke snížení ceny léčiva a poklesu ceny první rok po vypršení patentových práv o cca 30 % a tento trend pokračuje i v dalších letech.

*v zemích, které přistoupily k tzv. Pařížské konvenci.

Generická léčiva, jejich rizika a ekonomické dopady

- **Relativní neprůhlednost původu generika.**
 - Výroba účinné substance (obvykle asie, Čína) jinde než je adresa generického výrobce (EU). **Mají generická léčiva nějaká rizika?**
- **Množství generických alternativ.**
 - Výroba až desítek generik a zkušenosti pacientů/lékařů jsou omezené.
- **Přenositelnost registrační dokumentace v rámci EU.**
- **Různé pomocné látky** – vliv na snášenlivost a trvanlivost léčiva.
- **Generický výrobce nemá** významné náklady na výzkum jako originátor.
- Na trh uvádí **výrazně levnější** preparát – vede ke snížení ceny originálního léčiva – dostupnost prověřeného léku za cenu generika.
- Začne však stoupat počet předepsaných balení – náklady se vrací na původní hladinu... **Jsou generická léčiva výrazně levnější než originální lék?**
- **Význam je ve snížení ceny v určité lékové skupině**, nepředstavují však výraznou úsporu pro veřejné zdravotnictví.

Výzkum v oblasti léčiv, výroba léčiv a legislativa

Ovlivnění tržeb vstupem generických výrobců na trh s originálním léčivem.

- Dochází k němu obvykle po vypršení patentové ochrany orig. přípravku

New Product Revenue – 2002 Approved drugs



Returns on Research and Development for 1990s New Drug Introductions, Grabowski et al, Pharmacoeconomics, 2002, p. 20

Avg. of 118 NMEs introduced into the US market from 1990 - 1994

Děkuji za pozornost 😊

Seznam zásadní literatury:

- 1) Kuchař, M. *Výzkum a vývoj léčiv*, 1. vyd.; Vydavatelství VŠCHT: Praha, 2008.
- 2) Doležal, M. *Technologie syntetických léčiv*, 1. vyd.; Nakladatelství Karolinum: Praha, 1999.
- 3) Hampl, F.; Paleček, J. *Farmakochemie*, 2. vyd.; Vydavatelství VŠCHT: Praha, 2002.
- 4) Komárek, P.; Rabišková, M. *Technologie léků*, 3. vyd.; Galén: Praha, 2006.
- 5) Mayer, O. *Interní Med.* **2012**, 14(10), 396-398.

Obrázky využívané v prezentaci pocházejí z následujících zdrojů:

- 1) Halama A., Přednášky předmětu Výroba léčiv 2014, ÚOCHT, Univerzita Pardubice.
- 2) Imramovský A., Přednášky předmětu Výroba léčiv 2014, ÚOCHT, Univerzita Pardubice.
- 3) www.uni-onward.com.tw
- 4) <http://www.slideshare.net>