



OD CZĄSTECZKI DO APTECZKI, czyli o długiej drodze produktu leczniczego

Małgorzata Szczepańska
Specjalista ds. Rozwoju Jagiellońskiego Centrum Innowacji

Dom mediowy Codemedia oszacował, że w ubiegłym roku branża farmaceutyczna wydała na reklamę ponad 1,173 mld złotych. Gdy zastanowimy się jak często widzimy lub słyszymy reklamę nowego leku to w zasadzie informacja ta nie powinna nas dziwić. Co jednak jest bardziej zastanawiające, to fakt że praktycznie nie słyszymy o wypuszczeniu na rynek nowych rewolucyjnych leków. Warto wiedzieć dlaczego tak się dzieje.

Najnowsze dane GUS (opublikowane 28.10.2019)¹ dotyczące wdrażania rozwiązań innowacyjnych w przedsiębiorstwach wskazują, że liderem w latach 2016-2018 zdecydowanie była branża farmaceutyczna. Wyprzedziła tym samym nawet producentów komputerów i elektroniki. Na czym polegają te innowacje? Między innymi na stosowaniu nowoczesnych technologii produkcyjnych, opracowywaniu kolejnych postaci produktów np. o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czy z zamaskowanym smakiem, by zredukować nieprzyjemne odczucia pacjenta. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że nieliczni producenci leków decydują się na poszukiwanie całkiem nowych, nieznanych substancji aktywnych. Większość produktów leczniczych, powstających w polskich fabrykach to preparaty odtwórcze, czyli tzw. leki generyczne. By zrozumieć dlaczego tak jest, przyjrzyjmy się jak wygląda proces powstawania leków innowacyjnych oraz generycznych.

ANALIZA NIESPEŁNIONYCH POTRZEB – OD TEGO ZACZYNA SIĘ KAŻDY PROJEKT

W każdej branży opracowywanie nowego produktu rozpoczyna się od analizy rynku i poszukiwania niespełnionych potrzeb ludzkości. W przypadku firm farmaceutycznych takimi potrzebami są jednostki chorobowe, na które nie ma skutecznego leku lub dostępne preparaty powodują dotkliwe działania niepożądane, są źle tolerowane przez pacjentów, nieprzyjemne w stosowaniu itd. Po określeniu choroby, do terapii której opracowywany będzie lek, naukowcy skupiają się na dokładnym poznaniu jej patogenezы na poziomie komórkowym. Często mechanizm nie jest do końca poznany, a literatura opisuje kilka prawdopodobnych możliwości, dlatego tylko wybór tego właściwego jest kluczem do sukcesu leku. Po dokładnym rozeznaniu, naukowcy proponują rozwiązanie problemu – np. *opracowanie cząsteczki (syntetycznej lub naturalnej) blokującej dany receptor, co przyczyni się do zahamowania produkcji określonego hormonu/substancji i ustania postępowania rozwoju choroby*. Wyznaczona struktura wiodąca jest testowana i modyfikowana chemicznie, przez co powstaje szereg podobnych cząstek (np. różniących się miejscem położenia podstawnika, ujęciem, dodaniem czy też zamianą grupy funkcyjnej itd.). Optymalizacja ta ma na celu znalezienie substancji, która najlepiej zahamuje mechanizm choroby. W tym przypadku sprawdzają się nowoczesne techniki spektroskopowe, dzięki którym możliwy jest sprawny screening setek cząsteczek. Jedną z metod weryfikacji wiązania ligandu do receptora białkowego jest spektroskopia NMR, która umożliwia identyfikację związków już o stosunkowo słabym powinowactwie, nie wymagając wiedzy na temat działania białka.² Co więcej, dzięki tej technice można zaobserwować czy badana cząsteczka wiąże się z receptorem w miejscu aktywnym, czy w innej kieszeni na powierzchni białka.

Takie badania wykonywane są na co dzień w Laboratorium Spektroskopii NMR
Jagiellońskiego Centrum Innowacji.

BADANIA PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE

Na tym etapie cząsteczka, która w przyszłości może stać się substancją farmakologicznie czynną jest najczęściej patentowana i testowana **w badaniach przedklinicznych – z udziałem zwierząt**. Często przeprowadzane są również badania *in vitro* np. na chorych tkankach ludzkich, jednak etap badań na żywych organizmach jest niezbędny przed dopuszczeniem cząsteczki do badań z udziałem ludzi. Badania przedkliniczne mają na celu obserwację ogólnego wpływu

substancji na organizm zwierzęcy oraz toksyczności (na wszystkie narządy i tkanki) wpływu na funkcje reprodukcyjne, geny i chromosomy, powstawanie nowotworów. Ponadto dostarczają niezbędnych informacji na temat losów leku w organizmie (absorpcji, dystrybucji, metabolizmu, eliminacji). Należy podkreślić, że badania są przeprowadzane zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną, w ściśle kontrolowanych warunkach. Uzyskane informacje są decydujące, czy cząsteczka zostanie dopuszczona do badań klinicznych – z udziałem zdrowych ochotników. Po uzyskaniu pozwolenia Komisji Bioetycznej oraz **świadomej zgody uczestników pierwszej fazy badań klinicznych**, obserwuje się czy bezpieczeństwo i zachowanie leku jest podobne, jak w przypadku organizmów zwierzęcych. Eksperyment rozpoczyna się od stosowania niskiej dawki substancji i stopniowo ją zwiększa, jeśli poprzednia była bezpieczna dla pacjenta. Badanie wykonywane jest z udziałem tylko jednego uczestnika jednocześnie (by jak najbardziej obniżyć ryzyko wystąpienia znaczących działań niepożądanych u większej liczby badanych). Jeśli zaobserwowano jakąkolwiek niedogodność, uczestnik jest wyłączany z badania i obserwowany. Kolejna badana osoba, rozpoczyna stosowanie substancji w dawce nie powodującej żadnej szkody u jego poprzednika.



Po zebraniu informacji o bezpiecznej dawce, farmakokinetyce i farmakodynamice substancji, podejmuje się decyzję o **drugiej fazie badań**, w której udział biorą pacjenci cierpiący na konkretną chorobę. Istnieje co najmniej kilka schematów badań tej fazy. Eksperymenty mogą być nierandomizowane, gdzie jawna jest grupa pacjentów przyjmujących lek oraz grupa kontrolna (bywa, że wszyscy pacjenci przyjmują preparat, a kontrolę stanowią wyniki badań tych pacjentów sprzed stosowania leku). W przypadku badań randomizowanych ani lekarze prowadzący, ani pacjenci nie wiedzą kto jest przypisany do grupy badanej, a kto kontrolnej. Wbrew powszechnym poglądom, osoby w grupie kontrolnej przeważnie nie otrzymują placebo, ale inny lek dostępny na rynku we wskazaniach danej jednostki chorobowej. Ten etap badań trwa zwykle kilka lat. **Niestety tylko około 20% testowanych substancji przechodzi do badań fazy trzeciej – tzw. potwierdzającej**, przeprowadzanej na jak największej populacji osób chorych, w różnych ośrodkach badawczych, często w różnych krajach przez wiele lat. Celem tych testów jest potwierdzenie informacji zebranych w poprzednich etapach. **Ponad połowa tych badań kończy się brakiem sukcesu badanej cząsteczki.**³

**Takie badania wykonywane są na co dzień w Laboratorium Spektroskopii NMR
Jagiellońskiego Centrum Innowacji.**

Podsumowując, zaledwie kilka procent wszystkich substancji, które rozpoczęły badania kliniczne wykazuje potwierdzoną aktywność farmakologiczną i bezpieczeństwo stosowania dzięki czemu uzyskuje zgodę organu nadzorującego badania na wprowadzenie leku do obrotu. W praktyce wygląda to tak, że zysk z wprowadzonego na rynek innowacyjnego leku musi pokryć koszt jego badań klinicznych, jak również cząsteczek, dla których badania nie zakończyły się sukcesem. Mając na uwadze takie statystyki vs czas (minimum kilkanaście lat) oraz nakłady finansowe na przeprowadzenie badań (co najmniej miliard złotych), producenci farmaceutyków po przeprowadzeniu analizy farmakoekonomicznej, decydują się najczęściej jedynie na rozwój leków odtwórczych (po wygaśnięciu patentów innowacyjnych substancji).

ROZWÓJ LEKU ODTWÓRCZEGO – TO RÓWNIEŻ NIE JEST PROSTE

Z powyższego opisu mogłoby się wydawać, że wyprodukowanie leku generycznego jest niezwykle proste – patent produktu oryginalnego wygaś i można zrobić jego kopię, a jednak działy badawczo-rozwojowe firm farmaceutycznych miesiącami pracują nad opracowaniem takich preparatów. Aby produkt zyskał status leku generycznego, konieczne jest udowodnienie w dokumentacji rejestracyjnej produktu, że wykazuje on taką samą skuteczność i bezpieczeństwo, jak referent. W przypadku prostych form leków, jak tabletki czy kapsułki odbywa się to na podstawie badań uwalniania substancji czynnej z formy leku – w zlewkach o różnym pH symulujących środowisko układu pokarmowego. Leki o modyfikowanym (przedłużonym, skróconym) uwalnianiu muszą być testowane poprzez badanie ich stężenia z pobieranej krwi osób przyjmujących preparat badany i jego referenta. Zwróćmy uwagę, że oprócz substancji czynnej preparat zawiera szereg pomocniczych związków, które mogą decydować o właściwościach technologicznych ostatecznej formy produktu, ale i wpływają na szybkość uwalniania substancji czynnej, sposobu aplikacji czy trwałości produktu. Zawartość poszczególnych surowców pomocniczych nie jest opisana na opakowaniu lecz jest tajemnicą producenta. Co więcej, surowce o tej samej nazwie mogą pochodzić od różnych wytwórców i różnić się strukturą krystaliczną, wielkością i kształtem cząstek i inaczej zachowywać się w produkcie.⁴ Firmom produkującym leki generyczne zależy więc, by jak najwięcej dowiedzieć się o leku referencyjnym dzięki nowoczesnym technikom, takim jak na przykład obrazowanie ramanowskie. Metoda ta pozwala między innymi na zobrazowanie rozmieszczenia poszczególnych substancji w preparacie czy określenia średnicy wielkości cząstek substancji czynnej.

Po dobraniu substancji pomocniczych, preparaty muszą spełnić wymagania jakościowe, przechodząc szereg różnych badań fizykochemicznych w zależności od formy leku. Po udokumentowaniu powtarzalnych wyników, mieszczących się w określonych normach, przychodzi czas na kolejny etap prac rozwojowych. Badania stabilności produktu mają na celu określenie warunków i czasu przechowywania preparatu, w których nie zmienia on żadnych parametrów, jest bezpieczny w stosowaniu i skuteczny. Zazwyczaj produkt w docelowym opakowaniu umieszczany jest w komorach klimatycznych.⁵

Badania długookresowe trwają przez cały deklarowany przez producenta termin ważności zaznaczony na etykiecie produktu. Przez pierwszy rok badania wykonywane są co trzy miesiące, przez drugi i kolejne lata co sześć miesięcy. Produkt przetrzymywany jest w temperaturze 25°C i wilgotność 60% RH.

Badania pośrednie wykonywane są by zaobserwować w nieco krótszym czasie reakcje chemiczne i fizyczne przebiegające w produkcie. Warunki przechowywania to temperatura 30°C i wilgotność 65% RH. Próby do badań pobierane są co 3 miesiące przez okres od pół do roku.

Celem **badania przyspieszonych** (40°C i wilgotności 75% RH) jest ponaglenie procesów chemicznych i fizycznych leku pod wpływem zwiększonej temperatury i wilgotności. Rezultaty tych testów pozwalają na przewidzenie stabilności leku w trakcie krótkotrwałych odchyłeń od przewidywanych warunków przechowywania jakie mogą wystąpić np. w trakcie transportu. Próby do badań pobierane są co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące lub częściej. Zwykle badania przeprowadzane są przez okres sześciu miesięcy.

Leki przechowywane w lodówce lub w zamrażarce również badane są w odpowiednich warunkach temperaturowych. Ponadto w większości przypadków przeprowadzone są dodatkowo testy kompatybilności substancji pomocniczych z substancją farmakologicznie czynną (API) oraz testy kompatybilności leku z jego opakowaniem.



Powyższy opis cyklu życia produktu leczniczego jest bardzo uproszczony. Nie opisuje sytuacji, które pokazuje praktyka technologów, np. problemów występujących podczas produkcji, wystąpienia zanieczyszczenia mikrobiologicznego, które nie jest ujęte w specyfikacji, a wpływa na trwałość leku (w takich sytuacjach z pomocą przychodzi nowoczesny spektrometr masowy MALDI-TOF, służący do szybkiej identyfikacji drobnoustrojów). Obrazuje natomiast proces powstawania leku generycznego oraz jak skomplikowane i kosztowne są badania kliniczne, co tłumaczy nie tylko ceny leków na aptecznych półkach, ale i znikomą ilość innowacyjnych preparatów.

LITERATURA

1. <https://stat.gov.pl/>
2. Żylewski M., Zając A., *Od etapu projektowania leku do kontroli produkcji gotowego preparatu. Zastosowania spektroskopii NMR w chemii farmaceutycznej*. Świat Przemysłu Farmaceutycznego 2014, nr 2, s.36-38
3. <https://www.eupati.eu/pl/>
4. Sznitowska M., *Sposoby oceny jakości leków generycznych – od badania uwalniania do badania biorównoważności. Choroby Serca i Naczyń 2011*, tom 8, nr 4, 209–214
5. Bardel A., *Życie produktu leczniczego. Lab Laboratoria, Aparatura, Badania 2015*, nr 20, s.20-22

Jagiellońskie Centrum Innowacji Sp. z o.o. – spółka powołana w 2004 r. przez Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, zarządzająca Life Science Parkiem, a także oferująca komplementarny zestaw usług dla przedsiębiorców i naukowców działających w obszarze nauk przyrodniczych. W ofercie JCI znajdują się m.in. wynajem specjalistycznych powierzchni laboratoryjnych, wsparcie kapitałowe dla innowacyjnych firm, usługi badań kontraktowych i badań klinicznych oraz linia do produkcji kosmetyków.

Więcej informacji na www.jci.pl

