



Xplore Health

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



Poradnik dla nauczycieli
Budowa leków
(Informacje podstawowe)

➔ AUTORZY:



➔ FINANSOWANIE::



European Commission

www.xplorehealth.eu



Treść

I. WPROWADZENIE	3
II. Stan rzeczy	3
1. Skąd pochodzą pomysły na nowe leki.....	4
2. Badania interdyscyplinarne: chemia / biologia / obliczenia	4
3. Fazy kliniczne	6
4. Rejestracja / Dopuszczenie / Sprzedaż	6
III. Aspekty Etyczne, Prawne i Społeczne (ELSA) budowy leku.....	7
1. Używanie leków: rzadkie, odpowiednie czy nadmierne?.....	7
2. Leczenie symptomów czy ludzi?	9
3. Koszty gospodarcze leków	10
4. Badania kliniczne leków do użycia przez ludzi	11

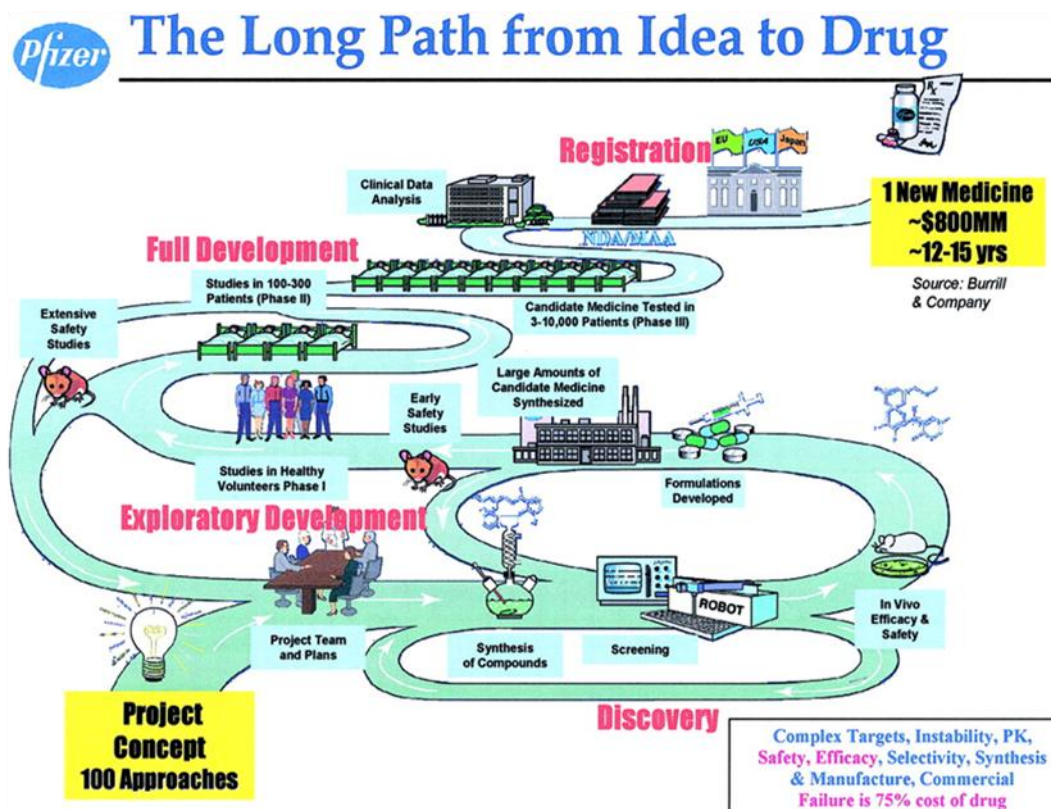


I. WPROWADZENIE

Niniejszy poradnik dla nauczycieli zawiera informacje na temat pierwszego modułu Xplore Health: "Jak konstruuje się leki". Wprowadzenie do tematu umożliwia przygotowanie lekcji i podaje informacje, które uczniowie muszą przyswoić jako podstawę, oraz potrzebne to przygotowania zajęć wprowadzających. Dokument podaje informacje o osiągnięciach w tych badaniach oraz aspektach etycznych, prawnych i społecznych zagadnienia.

II. Stan rzeczy

Pierwszy moduł Xplore Health zajmuje się zagadnieniem "odkrywania leku" i bada etapy konstrukcji leku z punktu widzenia nauki i technologii. Opisuje długi proces odkrycia i budowy, od badań naukowych, współpracę pomiędzy przemysłem farmaceutycznym, biotechnologią i naukowcami uniwersyteckimi, po koszty procesu konstrukcji leku, aż do ostatecznych testów i etapu rejestracji. Proces, który może trwać wiele lat, został naszkicowany na rysunku poniżej.



From: Scott P. Kennedy and B. J. Bormann, *Experimental Biology and Medicine* 231:1690-1694 (2006)



W ramach tego modułu należy przedyskutować z uczniami następujące zagadnienia:

1. Skąd pochodzą pomysły na nowe leki

Proces budowy nowego leku od pomysłu do rynku na każdym etapie jest różny. W przeszłości, wiele leków było odkrywanych przez szczęśliwy przypadek. Pod koniec XX wieku pojawił się proces celowego projektowania leków, który zaczyna dominować w procesie budowy, a nowe technologie są kluczowym instrumentem budowy leków. Leki odkryte w XXI wieku zawdzięczają swoje powstanie rozwojowi wiedzy o działaniu komórek i organizmów, oraz analizy genomu ludzkiego i innych organizmów.

2. Badania interdyscyplinarne: chemia / biologia / obliczenia

Pierwsze kroki w badaniach nad Odkryciem Leku często są prowadzone przez zespoły specjalistów różnych dziedzin, chemii, biologii i informatyki i mają przewidzieć oddziaływania chemiczno biologiczne i przeanalizować olbrzymie ilości danych zebranych podczas badań.

Tematy badań to:

- **Genomika i bioinformatyka**

Dostęp do danych o sekwencji genomu ludzkiego i innych gatunków umożliwia naukowcom analizowanie umiejscowienia genów w chromosomach różnych gatunków oraz rozszyfrowanie białek, które składają się na proteom każdego z gatunków. Wszystkie analizy wymagają wiedzy bioinformatycznej, a wynikiem jest wiedza o celach działania leku, przede wszystkim białkach, które można powiązać z odpowiednimi schorzeniami.

- **Biologia strukturalna i projektowanie leków**

Białka, które są przedmiotem oddziaływania leku to trójwymiarowe struktury, które mogą być zrekonstruowane za pomocą takich technik jak krystalografia rentgenowska i NMR (Jądrowy Rezonans Magnetyczny). Dzięki wykorzystaniu komputerów można analizować oddziaływanie agentów chemicznych i biologicznych na cel leku. Przyszłe leki można więc projektować, a po zsyntetyzowaniu można sprawdzić jak zbudowany związek chemiczny faktycznie oddziałuje. Ten cykl nazywa się Structure-Based Drug Design (SBDD) [Strukturalne Projektowanie Leku].

- **Chemia medyczna**



Związki chemiczne, które mogą być wykorzystane jako leki muszą zostać zsyntetyzowane w laboratorium, aby można było przetestować ich oddziaływanie z chorobotwórczym celem działania leku, gdyż ich oddziaływanie może być zbyt silne, albo w ogóle nie występować, albo różne od pożądanego. Chemia Medyczna umożliwia optymalizację związków wskazanych jako kandydaci na etapie wstępnym ("trafienia"), aby wytworzyć związki o lepszych właściwościach leczniczych ("wiodące").

- **Testowanie i farmakologia**

"Trafienia" i "Wiodące" związki są zazwyczaj badane systematycznie ze względu na oddziaływanie z białkami (próby biochemiczne), komórkami (próby komórkowe) i organizmami (próby fenotypowe). Po zidentyfikowaniu związków o obiecujących właściwościach są one poddawane kolejnym próbom farmakologicznym *in vitro* i *in vivo*.

- **Badania na zwierzętach i odkrywanie leków**

Zanim związki będą mogły być wykorzystane jako leki na schorzenia ludzkie, ich działanie musi być przetestowane na zwierzętach. Próby na zwierzętach są ściśle regulowane tak aby ograniczać liczbę użytych zwierząt i prowadzić te badania zgodnie z kodami etycznego postępowania. Badania na zwierzętach w przemyśle farmaceutycznym i biotechnologii muszą być dopuszczone przez komisje etyczne. Niemniej, instytucje dopuszczające leki załączenia wyników testów na zwierzętach (gryzoniach, psach, naczelnych (poza ludźmi)) do każdego wniosku o rejestrację.

- **Metabolizm, toksykologia i bezpieczeństwo leków**

Wiodące związki są zazwyczaj testowane ze względu na dostępność biologiczną. Związek jest dopuszczany do testów na ludziach jeżeli znane są szczegółowo cechy ADMET (absorpcja, rozkład (distribution), metabolizm, eliminacja i toksykologia) u zwierząt i u ludzi. Sprawdzanie bezpieczeństwa jest prowadzone na komórkach lub na zwierzętach, aby wykryć możliwe niepożądane oddziaływania i wybrać związki na najlepszych właściwościach, które nie są toksyczne.

Związki wybrane do przedklinicznych testów bezpieczeństwa muszą być produkowane w dużych ilościach, a zanieczyszczenia wynikające z procesu produkcyjnego wykryte i odseparowane od substancji czynnej w środowisku zgodnym z normami GLP (Good Laboratory Practices [Poprawne Praktyki Laboratoryjne])

Substancja czynna może zostać dopuszczona do testów na ludziach jeżeli zanieczyszczenia nie przekraczają wskazanego poziomu bezpieczeństwa a toksyczność zanieczyszczeń też została przebadana.



Substancje czynne wybrane do testów na ludziach są przygotowywane w formie zdatnej do recepcji biologicznej zależnie od sposobu podawania (t.j. doustnie, dożylnie etc.). Formuła leku zazwyczaj wymaga testowania zestawu (substancja czynna + nośnik) ze względu na stabilność, absorpcję, uwalnianie etc.

3. Fazy kliniczne

- **Faza kliniczna I**

Pierwsza faza obejmuje badanie ochotników dla potwierdzenia bezpieczeństwa związku już sprawdzonego w testach na zwierzętach. Podaje im się co raz większe dawki. Bada się możliwe skutki uboczne oraz stężenie w próbkach krwi i moczu. Cechy ADMET substancji kandydujących objawiające się na ochotnikach są też analizowane statystycznie.

- **Faza kliniczna II**

Druga faza ma określić właściwe dawkowanie. Jeżeli związki przebadane w pierwszej fazie klinicznej okażą się bezpieczne przy różnych dawkowaniach, można rozpocząć testy skuteczności substancji kandydujących na pacjentach (ludzkich) cierpiących na schorzenie, które ma być leczone budowanym lekiem, w warunkach unormowanych przez agencje kontroli leków. Celem drugiej fazy klinicznej jest ustalenie właściwych dawek i obserwacja skutków terapii, oraz skutków ubocznych. W większości przypadków, druga faza kliniczna jest prowadzona w reżimie podwójnej niewiedzy: część pacjentów otrzymuje lek, część pacjentów otrzymuje placebo (nie oczekuje się żadnych skutków), a nikt z prowadzących badania i analizujących dane, ani też pacjenci, nie wie kto należy do jakiej grupy.

- **Faza kliniczna III**

W tej fazie bada się skuteczność leku na chorych. Dla związków, które okazały się statystycznie skuteczne u pacjentów badanych w drugiej fazie klinicznej, ustala się skuteczne dawkowanie dla rozległych badań trzeciej fazy klinicznej, zazwyczaj prowadzonej na większej liczbie pacjentów w wielu krajach. W tej fazie też stosuje się reżim podwójnej niewiedzy, a ponadto skuteczność i bezpieczeństwo badanego związku jest porównywana (również w niewiedzy) ze skutecznością związków już dopuszczonych do użycia dla danego schorzenia. Po trzeciej fazie klinicznej skutki terapii schorzenia na pacjentach są potwierdzane.

4. Rejestracja / Dopuszczenie / Sprzedaż

Lek wprowadzany na rynek po zaaprobowaniu przez agendy nadzoru w każdym kraju lub obszarze geograficznym (np. European Medical Evaluation Agency, EMEA [Europejska Agencja Leków], Food and Drug Administration Agency, FDA [Federalna Agencja



Żywności i Leków (USA)). Te agencje analizują dokumentację i dopuszczają nowy lek na rynek bądź domagają się dodatkowych badań, bądź odmawiają dopuszczenia leku ze względu na nieskuteczność lub możliwe skutki uboczne związane z przyjmowaniem leku przez ludzi.

Po dopuszczeniu do sprzedaży, podawanie leku pacjentom wymaga przepisu lekarza, który oceni, czy pacjent może skorzystać na kuracji nowym lekiem. Lekarze analizują możliwe skutki uboczne związane z przyjmowaniem leku i przekazują raporty o występujących niepożądanych efektach do agencji nadzoru farmakologicznego w różnych krajach. Jeżeli nowy lek jest przyjmowany przez znaczną liczbę pacjentów, i pojawiają się niespodziewane skutki uboczne w statystycznie znaczącej liczbie, lek może zostać wycofany z rynku.

III. Aspekty Etyczne, Prawne i Społeczne (ELSA) budowy leku

Poniżej przedstawiamy wybór opinii do dyskusji w klasie na temat aspektów etycznych, prawnych i społecznych (Ethical, Legal and Social Aspects ELSA) procesu budowy leku:

1. Używanie leków: rzadkie, odpowiednie czy nadmierne?

- **Światowa lekomania**

Co raz więcej ekspertów uważa, że żyjemy w świecie lekomanów. Nie ulega wątpliwości, że leki są bezwzględnie konieczne dla chorych i osób które są narażone na znaczne pogorszenie zdrowia w przypadku ich nie przyjmowania. Nie mniej warto spytać: czy na pewno każda dolegliwość może zostać wyleczona lekami? Czy przykładamy wystarczającą uwagę do takich rzeczy jak zróżnicowane i właściwe odżywianie, aktywności fizycznej - ćwiczeń lub sportu, spędzania odpowiedniej ilości czasu przed telewizorem bądź komputerem, ograniczeniem spożycia substancji trujących, spędzania czasu z osobami bliskimi, i ograniczania spożycia leków.

- **Odpowiedzialność za własne zdrowie**

Nasz organizm to cudowne urządzenie, produkt milionów lat ewolucji, ale musimy mu pomóc, i podejmować decyzje na podstawie znacznie lepiej udokumentowanych przesłanek, zgodnie z tym co czyni nas szczęśliwymi.

- **Użycie leków**

Rosnąca długość życia jest wprost proporcjonalna do użycia leków we wszystkich społeczeństwach. Antibiotyki ratują życie, a ich właściwe wykorzystanie jest wprost skorelowane z rosnącą długością życia.



Nie ma leków nie przynoszących skutków ubocznych (nawet aspiryna ma takie) i należy zawsze pamiętać, że wszystkie leki, mają większe bądź mniejsze niepożądane skutki uboczne. Na razie nie potrafimy ich uniknąć. Ryzyko rośnie ze spożyciem. Paracelsus (1493-1541) lekarz, alchemik i astronom głosił "to dawka czyni truciznę"; a więc każda substancja podawana w wystarczająco dużych ilościach lub odpowiednio długo okaże się toksyczna. Systematyczne przyjmowanie leków może prowadzić do zatrucia. Dlatego należy używać jak najmniej leków i tylko w ściśle wyznaczonym okresie.

Masowe spożycie (i często nadużycie) antybiotyków już niepokoi, gdyż okazuje się, że mikroorganizmy budują znaczną odporność na niektóre antybiotyki przyjmowane przez ludzi i na podobne. Musimy pamiętać o tym, że mikroorganizmy to żywe stworzenia. Jeżeli zaadaptują się do nieprzyjaznego środowiska, to w nim przeżyją, a bakterie są wyjątkowo sprawne w tej grze. Niektórzy naukowcy uważają, że ze względu na tę odporność, obecnie dostępne antybiotyki wkrótce przestaną być skuteczne w populacjach gdzie spożycie jest wysokie.

- **Szerokie programy szczepień dla dzieci**

Szerokie programy szczepień dla dzieci i masowe wykorzystanie niektórych leków jest zdaniem niektórych specjalistów związane z rozwojem alergii, szczególnie wśród młodzieży, ze względu na przesadną reakcję systemu odpornościowego, który musi sobie radzić z efektami ubocznymi nadmiernego użycia leków od wczesnego dzieciństwa. Może to wyjaśniać, dlaczego co raz więcej rodziców nie zgadza się na szczepienie swoich dzieci poza sytuacjami nadzwyczajnymi, gdyż rozumieją, że w większości przypadków ryzyko przeważa nad spodziewanymi korzyściami.

Niektórzy naukowcy nie przyjmują tej argumentacji, gdyż ich zdaniem rodzice nie w pełni zdają sobie sprawę z ryzyka, które jest często przesadnie przedstawiane przez media i niektórych lekarzy i wprowadza w błąd. Szczepienia są potrzebne i zalecane przez Światową Organizację Zdrowia oraz instytucje ochrony zdrowia wielu państw: uratowały wiele istnień i korzyści z nich znacznie przewyższają ryzyko związane z zaniechaniem szczepień.

- **Odzysk przeterminowanych leków**

Zbędne medykamenty, które jeszcze nie wyczerpały terminu użycia nie powinny być przechowywane w domowej apteczce. Należy zanieść je do apteki, skąd trafią do recyklingu - zbierają je organizacje wysyłające je do takich miejsc na świecie gdzie są potrzebne. Medykamenty już przedawnione nie powinny być wyrzucane do śmieci ani splukiwane do kanalizacji; należy je wynieść do punktów recyklingu gdzie zostaną poprawnie zutylizowane.



- **Oddziaływanie pomiędzy różnymi lekami**

Niektóre leki mogą negatywnie oddziaływać z innymi przyjmowanymi przez pacjenta. Należy to brać poważnie pod uwagę, gdyż to oddziaływanie może obniżyć skuteczność leku i podnieść toksyczność. Te informacje są podawane w opisach leków i w reklamie i to kolejny powód do ostrożności w przyjmowaniu leków.

- **Rola porady lekarskiej i opisów leku (ulotek)**

Należy zawsze stosować się do zaleceń lekarza podczas przyjmowania leku: dla leków na receptę należy ich zawsze przestrzegać, a pacjenci winni zawsze informować lekarza i farmaceutę o tym, czy przyjmują inne leki, gdy proszą o lek dostępny bez recepty: apteki posiadają systemy informatyczne podające informacje o możliwych oddziaływaniach wszystkich leków dopuszczonych do sprzedaży. Czy zastanawiałeś się dlaczego ulotki leków ostrzegają, że kobiety w ciąży bądź uważające, że są w ciąży muszą podejmować specjalne środki ostrożności przed użyciem medykamentu? Jest związane z toksycznością, o której była mowa powyżej. Lek może szkodliwie działać na płód.

Ulotki leków załączone w opakowaniach zawierają szczegółowy opis zgodny w wymogami prawa, o leczniczych właściwościach leku jak i o możliwych skutkach niepożądanych oznaczanych na skali ryzyka od 'bardzo rzadkich' do 'bardzo częstych'. Użytkownicy są nakłaniany do ostrożności w użyciu leku. Jeżeli niepożądane reakcje organizmu zostaną zakomunikowane lekarzowi, zarejestruje je on w centralnym systemie nadzoru farmakologicznego w swoim kraju.

2. Leczenie symptomów czy ludzi?

Poza nielicznymi wyjątkami, większość produkowanych leków ma za zadanie zmniejszenie lub zniesienie symptomów chorobowych, ale zazwyczaj nie wpływa na przyczyny choroby. Dzieje się tak dlatego, że przyczyny choroby często związane są z ogólnym stanem zdrowia chorego, a nie z niewłaściwym funkcjonowaniem konkretnego organu, nawet biorąc pod uwagę, że obecne badania biomedyczne sięgają aż do molekularnych źródeł choroby. Co raz więcej osób poszukuje pomocy w medycynie alternatywnej albo "niekonwencjonalnych" terapiach, które niosą mniejsze ryzyko i mniej niepożądanych skutków ubocznych. Terapie "alternatywne" lub "komplementarne" (a w szczególności homeopatia, akupunktura i diety ortomolekularne) opierają się na koncepcji choroby, która postrzega osobę jako całość, włączając w to czynniki emocjonalne, sposób odżywiania i środowisko.

Stosowanie kuracji alternatywnych, w wielu przypadkach może wiązać się z poważnym ryzykiem. Jeżeli pacjent straci dużo czasu na kuracje alternatywne, to postępy choroby w tym czasie mogą być tak dalekie, że podawanie leków konwencjonalnych okaże się już



nieskuteczne. Jest to szczególnie niebezpieczne w przypadku zaburzeń genetycznych albo raka.

Niektóre z kuracji alternatywnych działają, gdyż wykorzystują substancje czynne produktów naturalnych, takich jak zioła, których skuteczność została wykazana. Krytycy medycyny alternatywnej argumentują, że nie ma żadnych wyników badań klinicznych potwierdzających skuteczność tych terapii. Na przykład studium opublikowane w 2005 roku przez The Lancet obejmuje ponad 100 badań klinicznych i nie znajduje żadnych dowodów na to, że homeopatia działa lepiej niż placebo.

3. Koszty gospodarcze leków

Na koszty leku składają się koszty badań, budowy i produkcji substancji czynnej. Spółki farmaceutyczne twierdzą, że największym składnikiem kosztu jest koszt produkcji substancji czynnej leku, który może sięgnąć miliarda dolarów. Kwota obejmuje cały proces badawczy, tj. innowację, budowę, prowadzenie badań klinicznych, rejestrację i patenty oraz etapy jakie musi przejść lek zanim uzyska dopuszczenie do rynku. Nie jest jasne jak porównać faktyczne koszty tego procesu z ceną rynkową produktu.

Koszt budowy leku jest bardzo wysoki, a cały proces jest bardzo niepewny gospodarczo. Ponadto ceny środków farmakologicznych są ściśle regulowane przez władze w wielu krajach świata, i spółki farmaceutyczne mają pozostawiony niewielki margines na zbilansowanie kosztów z przychodami ze sprzedaży swoich produktów.

Z drugiej strony, biorąc pod uwagę, że okres w którym spółka ma wyłączność na sprzedaż swoich produktów jest ograniczony (czas ważności patentu), można spodziewać się, że producent będzie chciał do maksimum "zamortyzować" faktyczne i możliwe koszty. Inną drogą jest kolejne patentowanie "nowych" leków, w których modyfikowane są tylko formuły i sposób uwalniania substancji czynnej, zaś sama substancja czynna nie jest zmieniana. W istocie, takie nowe leki są starymi lekami przebranymi w nowe opakowanie.

Przykład Inną drogą jest dodanie nowych składników do starych leków (np. aspiryna z witaminą C), co pozwala na podniesienie ceny i jest sprzedawane drożej jako "nowy lek".

Firmy farmaceutyczne finansują też badania i budowę leków, które są konkurencyjne wobec leków już dostępnych na rynku. Tak zwane specyfiki "ja też" ("me-too") mają bardzo podobne działanie do istniejących już leków.

Ponadto, działa pojęcie "schorzeń rzadkich", na które cierpi niewielka liczba osób, i dlatego jest mało prawdopodobne aby producent kiedykolwiek odzyskał środki włożone we wprowadzenie nowego leku na rynek. Pojawia się też problem leków przygotowanych do leczenia schorzeń dla których do tej pory nie istniały żadne terapie.



Po wygaśnięciu patentu, lek może być wytwarzany przez inne firmy, zazwyczaj w znacznie niższej cenie. Są to tak zwane leki generyczne (zawierają identyczną substancję czynną jak lek "markowy", ale są sprzedawane znacznie taniej). Zachęca to administracje państwowe do motywowania dawkowania leków generycznych, gdyż oznacza to oszczędności w wydatkach na ochronę zdrowia zarówno systemów publicznej opieki zdrowotnej jak i obywateli.

Raport organizacji Lekarze bez Granic (Médecins Sans Frontières) zatytułowany wprost Rażąca Nierównowaga (Fatal Imbalance) pokazuje że nawet w 2001 roku nie istniały skuteczne terapie ani nie prowadzono badań nad schorzeniami dotykającymi kraje najbiedniejsze, głównie dlatego, że nakłady na takie badania nigdy nie przyniosłyby wystarczających przychodów spółkom farmaceutycznym.

4. Badania kliniczne leków do użycia przez ludzi

Zanim lek zostanie dopuszczony do sprzedaży musi przejść długi proces sprawdzający jego deklarowaną skuteczność i możliwe działanie toksyczne, najpierw na zwierzętach laboratoryjnych, a następnie na ludziach i wreszcie na dotkniętych chorobą bądź zdrowych ochotnikach. Proces jest określany jako "próby kliniczne". Organizacja udzielająca zezwolenia na sprzedaż jest nazywana "agencją kontroli". Spółki farmaceutyczne muszą przesłać do agencji kontroli wszelkie informacje związane z procesem wytwarzania leku, możliwymi wskazaniami co do toksyczności i możliwymi skutkami ubocznymi, oraz wyniki obowiązkowych prób klinicznych.

Zasadnicze pytanie to: Czy producenci na prawdę raportują agencji kontroli wszystkie wyniki prób klinicznych bez względu na uzyskany rezultat?

Gdy próby kliniczne są wykonywane na zdrowych ochotnikach, pula poddana próbom jest zazwyczaj złożona z reprezentantów populacji "idealnej": osób w wieku 20 do 45 lat w dobrym zdrowiu. Ale czy taka pula reprezentuje w istocie populację, która będzie korzystać z leku gdy trafi on na rynek? Raczej nie. Osoby starsze są często wyłączone, ale w wielu przypadkach to są właśnie przyszli użytkownicy leku.

Od jakiegoś czasu, niektóre państwa rozwijające się (mn. Brazylia, Indie, Afryka Południowa) postanowiły ominąć zasady handlu międzynarodowego (tj. te zadekretowane przez najbogatsze państwa świata) w odniesieniu do patentów na leki i rozpoczęły produkcję tanich leków generycznych na schorzenia powszechne w ich populacjach.

