

Tworzenie leków. Etap 3 i 4: wybór cząsteczki lub związku wiodącego

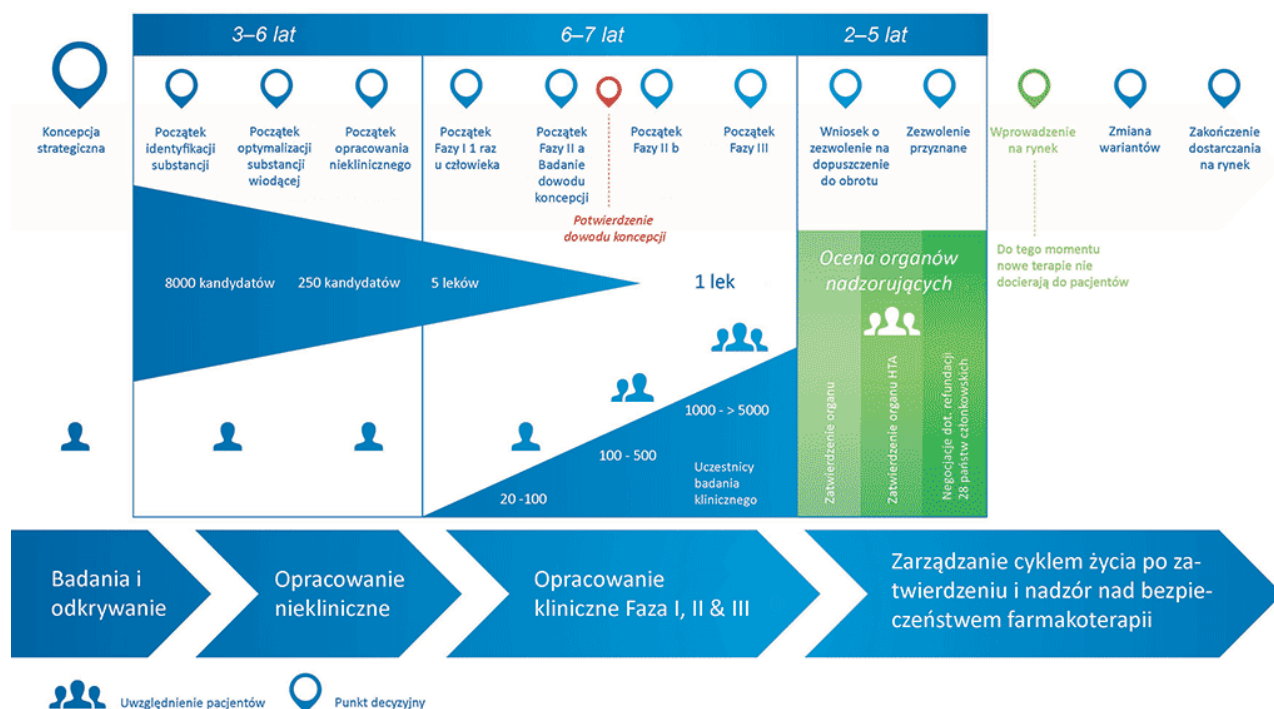
Wprowadzenie

Przeprowadzenie wszystkich badań i prac koniecznych do wprowadzenia nowego leku na rynek zajmuje ponad 12 lat i kosztuje średnio ponad 1 mld euro.

Odkrywanie nowych leków jest przedsięwzięciem o wysokim ryzyku. Większość (około 98%) opracowywanych substancji nie trafia na rynek w postaci nowych leków. Zwykle powodem tego jest fakt, że korzyści i ryzyko (negatywne działania niepożądane) ujawniane w procesie rozwoju nie wytrzymują porównania z lekami już dostępnymi dla pacjentów.

Opracowanie nowego leku można podzielić na 10 etapów. Ten artykuł dotyczy etapów 3 i 4: generowanie i optymalizacja związku wiodącego.

Przegląd punktów decyzyjnych i etapów opracowania w procesie badania i opracowania leków:

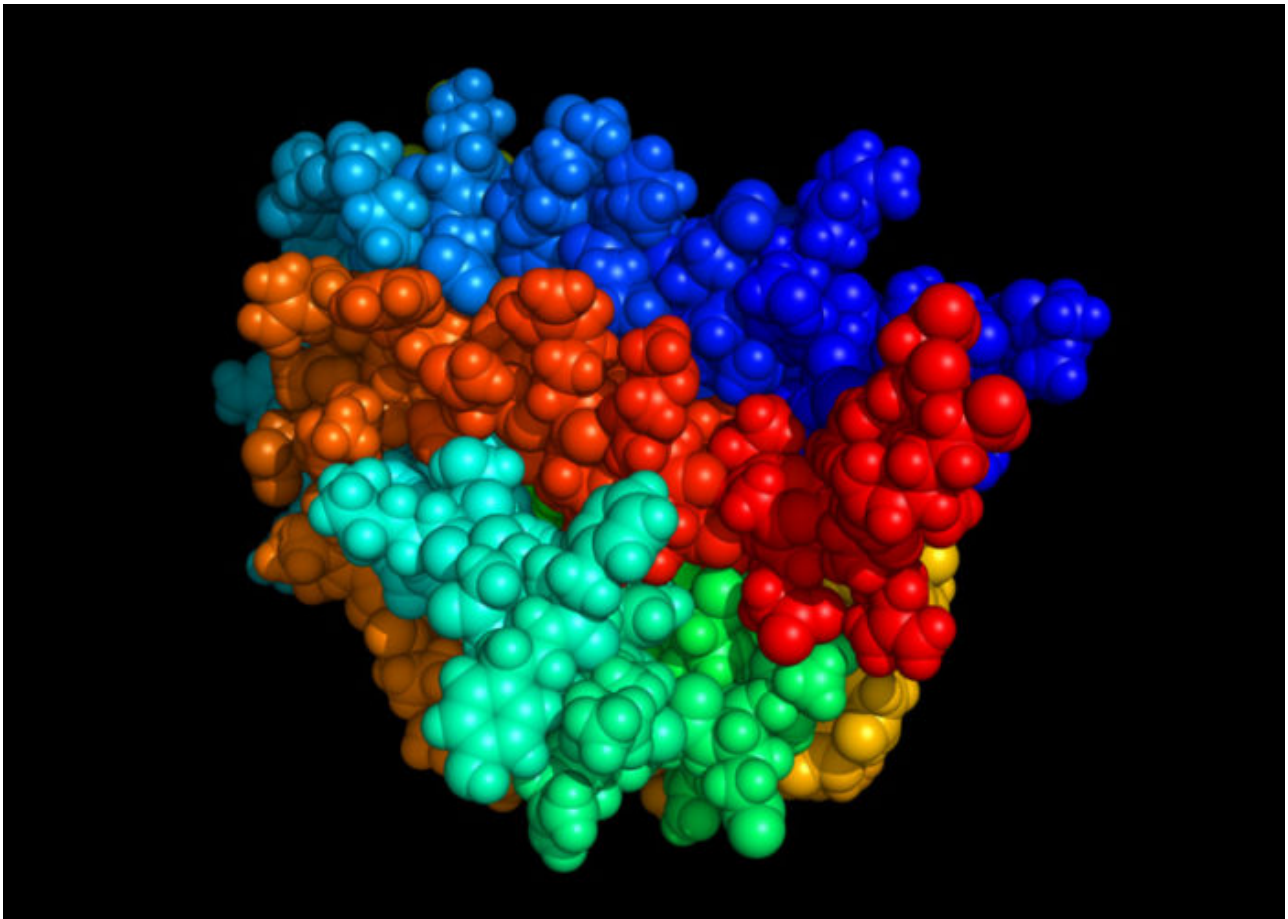


Proces opracowania leku zajmuje ponad dziesięć lat planowania i badań pozwalających przejść od cząsteczki do dostępnego na rynku leczenia.

Etap 3: generowanie związku wiodącego

Ten etap polega na znajdowaniu cząsteczki, która będzie oddziaływać z celem. Cząsteczka może pochodzić ze źródła naturalnego, na przykład rośliny, lub może być uzyskana chemicznie. Są to tak zwane „małe cząsteczki”. Aby znaleźć „związki wiodące”, a więc substancje oddziałujące w miejscu docelowym, testuje się setki tysięcy cząsteczek. Testowanie pod kątem związku wiodącego nosi nazwę procesu przesiewu. Nowoczesne technologie umożliwiają przeprowadzanie go z „dużą przepustowością”. Oznacza to, że można szybko testować miliony cząsteczek. Po utworzeniu lub znalezieniu związku wiodącego proces może przejść do następnego etapu.

Jest także możliwe znalezienie dużych cząsteczek (białek), które oddziałują z celem. Takie duże cząsteczki znacznie trudniej utworzyć. Są wytwarzane w procesach biotechnologicznych i dlatego określa się je jako „produkty biologiczne”. W biotechnologii duże cząsteczki są wytwarzane przez komórki gospodarza będącego żywym organizmem, na przykład przez bakterie, grzyby lub komórki zwierzęce w wielkich kadziach fermentacyjnych. Następnie białka są oddzielane i oczyszczane. Oczyszczone białka mogą zostać wykorzystane do badania interakcji z celem.

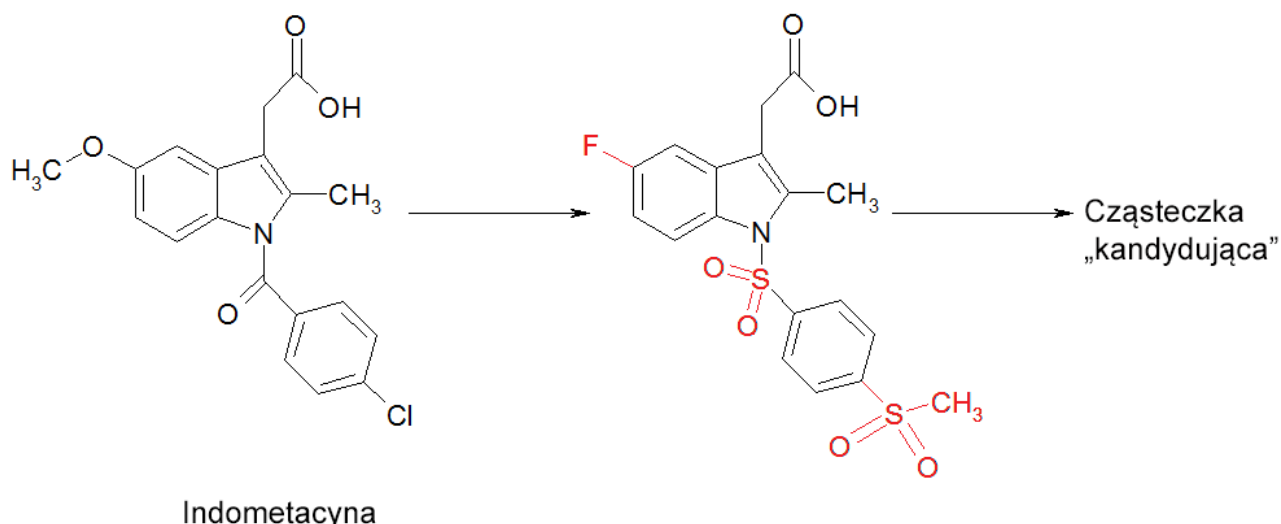


Tradycyjnie przemysł farmaceutyczny wytwarzał „małe cząsteczki”, które następnie wykorzystywano jako nowe leki. Obecnie wytwarza się także duże cząsteczki (białka) lub produkty biologiczne. Zarówno małe cząsteczki, jak i produkty biologiczne są istotne w opracowywaniu leków.

Etap 4: optymalizacja związku wiodącego

Optymalizacja związku wiodącego polega na wprowadzaniu do cząsteczek zmian poprawiających ich działanie. W procesie przesiewu znajduje się „substancje wiodące” – cząsteczki które oddziałują z celem. Jednak efekt działania tych cząsteczek jest często słaby i niewystarczający do dalszych prac. Chemicy zmieniają wybrany „związek wiodący”, dodając lub usuwając pewne elementy. W ten sposób powstają liczne cząsteczki o niewielkich różnicach. Można także zmodyfikować cząsteczkę istniejącego leku, aby poprawić lub zmienić efekt jego działania. W projektowaniu takich cząsteczek może pomóc technologia komputerowa.

Zmodyfikowane cząsteczki są następnie poddawane testom, aby określić, która struktura ma najlepszą skuteczność i jest lepiej tolerowana (bezpieczeństwo). Takie badania pozwalają naukowcom zrozumieć farmakologię cząsteczki, to znaczy sposób, w jaki działa w organizmie. Cząsteczki wykazujące wyższą skuteczność i bezpieczeństwo mogą zostać przekazane do dalszych badań jako cząsteczka „kandydująca”. Na tym etapie informacje naukowe i techniczne dotyczące cząsteczki „kandydującej”, na przykład jej struktura cząsteczkowa i działanie, są zwykle rejestrowane lub patentowane, aby chronić ją jako własność intelektualną.



Optymalizacja indometacyny do funkcji silnego antagonisty receptora CRTH2. W trakcie rozwoju leku pierwotna cząsteczka po lewej stronie (indometacyna) została chemicznie zmieniona (zmiany zaznaczone czerwonymi kółkami) w celu przekształcenia jej w kandydata na lek.

Należy pamiętać, że na każdym etapie rozwoju leku sprawdzane są wyniki szeregu eksperymentów i podejmowana jest decyzja o kontynuacji lub przerwaniu badań. Decyzja kontynuacji oznacza dalsze nakłady na kolejną serię doświadczeń. Jeśli informacje zgromadzone podczas doświadczeń nie uzasadniają dalszych prac, zostaje podjęta decyzja o przerwaniu projektu.

Podsumowanie: Etapy 1-4

Cząsteczka będąca „kandydatem na lek” zostaje wyłoniona po wybraniu odpowiedniego celu i zidentyfikowaniu najlepszego związku wiodącego. Do tego momentu procesy opracowywania leku:

- zajmują średnio 4,5 roku;
- obejmują testowanie dużych ilości cząsteczek (od 5000 do 10 000 lub więcej w przypadku małych cząsteczek) i
- kosztują średnio 500 mln euro.

Cząsteczka „kandydująca” może być małą cząsteczką lub substancją biologiczną.

Piśmiennictwo

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.

Załączniki

- Arkusz informacyjny: odkrywanie leków

Size: 1,208,398 bytes, Format: .docx

Ten arkusz informacyjny dotyczy etapów procesu odkrywania i rozwoju leków występujących zanim związek będzie mógł zostać zastosowany w testach z udziałem ludzi – od okresu poprzedzającego odkrycie leku (gromadzenie informacji o chorobie) do nieklinicznych badań bezpieczeństwa na zwierzętach.

- Prezentacja: Podstawowe zasady dotyczące odkrywania i rozwoju leków

Size: 920,260 bytes, Format: .pptx

Podstawowe zasady dotyczące odkrywania i rozwoju leków. Przeprowadzenie wszystkich badań i prac koniecznych do wprowadzenia nowego leku na rynek zajmuje ponad 12 lat i kosztuje ponad 1 mld euro. W tej prezentacji szczegółowo przedstawiono proces od odkrycia nowego leku do wprowadzenia go na rynek oraz późniejsze działania.