



Από τις χημικές ενώσεις
στο φάρμακο

Μια διαδρομή

στην έρευνα και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων

Χιλιάδες άνθρωποι στον τομέα έρευνας και ανάπτυξης της Bayer σε όλο τον κόσμο έχουν αφιερωθεί στην εξεύρεση καινοτόμων δραστικών συστατικών για συνταγογραφούμενα φάρμακα. Εστιάζουμε σε θεραπευτικούς τομείς με υψηλές ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες, τομείς που απαιτούν περαιτέρω καινοτομία παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί – όπως για παράδειγμα στη θεραπεία του καρκίνου.

Εκτεταμένη έρευνα προς όφελος των ασθενών

Χρειάζονται περίπου 12 έως 15 χρόνια για την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου. Οι φαρμακευτικές εταιρείες σήμερα επενδύουν κατά μέσο όρο περισσότερα από δύο δισεκατομμύρια ευρώ από την ανακάλυψη ενός νέου δραστικού συστατικού μέχρι το προϊόν να είναι έτοιμο για την αγορά, συμπεριλαμβανομένου του κόστους των πολλών δυνητικών φαρμάκων που δεν καταφέρνουν να ολοκληρώσουν τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Επιστήμονες υψηλής εξειδίκευσης από διάφορους κλάδους εργάζονται για να ξεχωρίσουν ένα κατάλληλο δραστικό συστατικό από έναν τεράστιο αριθμό ενώσεων. Δεκάδες χιλιάδες ενώσεις μελετώνται εντατικά σε πολυάριθμες εργαστηριακές δοκιμασίες και οι καλύτερες βελτιστοποιούνται περαιτέρω.

Το βέλτιστο υποψήφιο φάρμακο, το οποίο πληροί όλα τα απαραίτητα κριτήρια όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη δυνατότητα ανάπτυξης, επιλέγεται τελικά για να δοκιμαστεί σε ανθρώπους. Κατά την κλινική ανάπτυξη, μόνο ένα στα δέκα υποψήφια φάρμακα είναι στη συνέχεια επιτυχημένο και υποβάλλεται για έγκριση στις ρυθμιστικές αρχές. Εάν ένα φάρμακο τελικά εγκριθεί, αυτό αποτελεί μεγάλη επιτυχία. Μια νέα φαρμακευτική θεραπεία είναι πλέον διαθέσιμη για πολλούς ασθενείς.

Με αυτό το φυλλάδιο, σας προσκαλούμε να μας ακολουθήσετε σε μια περιήγηση στα τμήματα έρευνας και ανάπτυξης για να αποκτήσετε μια εικόνα του έργου των επιστημόνων μας. Σε δέκα κεφάλαια μπορείτε να παρακολουθήσετε ένα νέο φάρμακο καθώς αναπτύσσεται από ένα μόριο σε ένα φάρμακο.

Dr. Joerg Moeller

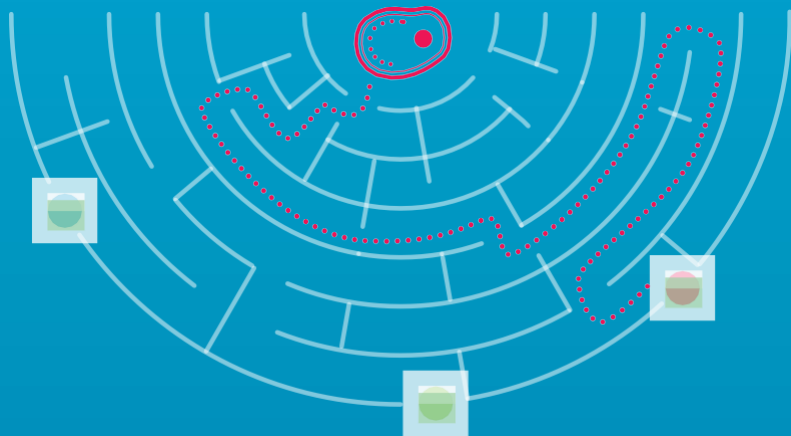
Επικεφαλής Έρευνας και
Ανάπτυξης Φαρμακευτικών
Προϊόντων
Bayer AG

Τα φάρμακα βοηθούν

να σωθούν ζωές, να ξεπεραστούν ασθένειες και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η Bayer επενδύει σημαντικούς πόρους στην έρευνα και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων.



Εύρεση της κατάλληλης Προσέγγισης



Οι επιστήμονες πρέπει να έχουν πολύ ακριβή γνώση των βιοχημικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στο σώμα και του τρόπου με τον οποίο αυτές μεταβάλλονται από μια ασθένεια.

Ανακάλυψη στόχου

Η ανάπτυξη κάθε φαρμάκου ξεκινά με την αναζήτηση ενός στόχου στον οποίο μπορεί να δράσει το φάρμακο. Οι επιστήμονες εστιάζουν την προσοχή τους στις οδούς σηματοδότησης των κυττάρων που ελέγχουν όλες τις κύριες λειτουργίες του σώματος. Η κατανόηση αυτών των βιοχημικών διεργασιών στο σώμα μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για το πώς μπορεί να καταπολεμηθεί μια ασθένεια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι καταρράκτες σηματοδότησης περιλαμβάνουν πρωτεΐνες που μπορούν να αποτελέσουν δυνητικές θέσεις δράσης για φάρμακα.

Αυτές οι θέσεις-στόχοι είναι συνήθως υποδοχείς – κυτταρικές θέσεις πρόσδεσης για ορμόνες και άλλους αγγελιοφόρους – ή ένζυμα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τον χημικό μετασχηματισμό ουσιών στο σώμα. Τα φάρμακα είτε απενεργοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες είτε ενισχύουν τη λειτουργία τους. Ωστόσο, μόνο λίγα πρωτεϊνικά μόρια είναι κατάλληλα ως στόχοι για φάρμακα. Η ανίχνευσή τους ανάμεσα στις αμέτρητες πρωτεΐνες που παράγει ο οργανισμός είναι δύσκολο και πολύπλοκο έργο.

Οι πρωτεΐνες που ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία μιας νόσου μπορούν να αναγνωριστούν με τον καθορισμό προφίλ έκφρασης που ανιχνεύει αλλαγές στο αγγελιοφόρο RNA (mRNA), οι οποίες υποδηλώνουν τον ρόλο τους στη νόσο. Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν την παρεμβολή RNA για να διαπιστώσουν κατά πόσον αυτές οι πρωτεΐνες είναι κατάλληλες ως στόχοι φαρμάκων.

Η μέθοδος αυτή καθιστά δυνατή την απενεργοποίηση μεμονωμένων γονιδίων μέσω της στοχευμένης αποικοδόμησης του mRNA τους. Καθώς τα mRNA κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οποιαδήποτε πρωτεΐνη-στόχος μπορεί να απενεργοποιηθεί με αυτόν τον τρόπο. Εάν η ειδική για τη νόσο διεργασία στο κυτταρικό επίπεδο μεταβληθεί στη συνέχεια, αυτό υποδηλώνει ότι η μπλοκαρισμένη πρωτεΐνη θα μπορούσε να αποτελέσει κατάλληλο στόχο για φάρμακα. Η προσεκτική εργασία είναι πολύ σημαντική σε αυτό το στάδιο της ερευνητικής διαδικασίας, δεδομένου ότι η ποιότητα ενός στόχου είναι το κλειδί για την επιτυχία των επόμενων βημάτων εργασίας.

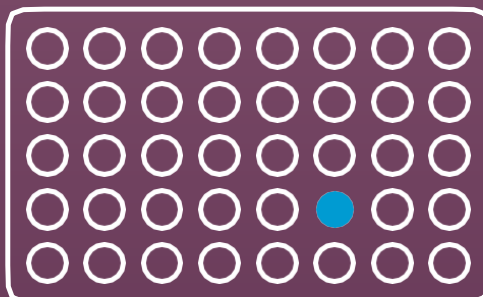
Διαλογή υψηλής απόδοσης (HTS)



Ψάχνοντας μια «βελόνα στα άχυρα»

Οι ενώσεις πρέπει να είναι ικανές να προσδεθούν στην

πρωτεΐνη-στόχο. Σε γενικές γραμμές, πρέπει να ταιριάζουν στον στόχο όπως το κλειδί στην κλειδαριά.



Μόλις εντοπιστεί επιτυχώς ένας στόχος, οι επιστήμονες χρησιμοποιούν μια συστηματική διαδικασία δοκιμασιών για να αναζητήσουν ενώσεις που θα μπορούσαν να αποτελέσουν το κατάλληλο σημείο εκκίνησης για την ανάπτυξη ενός νέου δραστικού συστατικού.

Για να εντοπίσουν αυτές τις λεγόμενες δομές-οδηγούς, οι ερευνητές αναπτύσσουν πρώτα εξατομικευμένες δοκιμασίες για να καταδείξουν την πρόσδεση μιας ουσίας σε έναν στόχο. Αυτό μπορεί να διαρκέσει μερικούς μήνες, δεδομένου ότι οι δοκιμασίες αυτές πρέπει επίσης να είναι κατάλληλες για χρήση σε μια αυτοματοποιημένη και μικροσκοπική διαδικασία, γνωστή και ως διαλογή υψηλής απόδοσης (HTS). Χρησιμοποιείται για το «χτένισμα» ολόκληρης της εσωτερικής μας βιβλιοθήκης ενώσεων (που επί του παρόντος περιέχει περίπου τέσσερα εκατομμύρια χημικές ουσίες) προκειμένου να εντοπιστούν οι «βελόνες στα άχυρα». Ρομπότ γεμίζουν χιλιάδες πλάκες μικροπιλοδότησης στις οποίες μπορούν να εκτελεστούν ταυτόχρονα έως και 1.536 δοκιμασίες.

Εδώ, ο στόχος συνδυάζεται με μια μικροσκοπική ποσότητα από καθεμία από τις ουσίες για την ανίχνευση της πρόσδεσης. Δεδομένου ότι η HTS διασφαλίζει πολύ υψηλή απόδοση, η διαδικασία αυτή διαρκεί μόνο μερικές εβδομάδες.

Οι δοκιμασίες διαλογής έχουν σχεδιαστεί για να παράγουν ένα φωτεινό σήμα σε περίπτωση επιτυχούς πρόσδεσης στον στόχο, το οποίο ανιχνεύεται με φωτοευαίσθητες κάμερες CCD. Χρησιμοποιείται υποβοηθούμενη από υπολογιστή αξιολόγηση για την αναγνώριση εκείνων των ενώσεων που έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα.

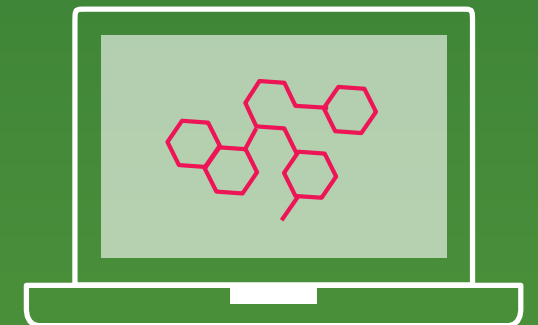
Στο επόμενο βήμα, οι ερευνητές προσδιορίζουν τη δραστικότητα των ενώσεων που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, δοκιμάζοντάς τις σε σειρές αραιώσεων. Τέλος, εξετάζουν περαιτέρω τις υποψήφιες ενώσεις με τη μεγαλύτερη δραστικότητα για ανεπιθύμητες επιδράσεις, δηλ. οι ενώσεις θα πρέπει να προσδένονται μόνο στον στόχο ενδιαφέροντος και όχι σε άλλους στόχους. Οι πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις μπορούν έτσι να ελαχιστοποιηθούν σε πρώιμο στάδιο. Οι υποψήφιες ενώσεις-οδηγοί που έχουν αναγνωριστεί μέχρι το σημείο αυτό δεν είναι ακόμη έτοιμες για χρήση. Πρέπει να βελτιστοποιηθούν σε περαιτέρω στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης.



Δομική βιολογία και υπολογιστική χημεία

Ο υπολογιστικός σχεδιασμός φαρμάκων επωφελείται ιδιαίτερα από τη γνώση της ακριβούς τρισδιάστατης μοριακής δομής της πρωτεΐνης-στόχου.

Μοντελοποίηση μορίων



Εκτός από τη διαλογή ενώσεων, χρησιμοποιούνται μέθοδοι με βάση υπολογιστές για την εξεύρεση και την ανάπτυξη κατάλληλων υποψηφίων φαρμάκων. Εδώ, επιστήμονες από τη δομική βιολογία και την υπολογιστική χημεία εργάζονται από κοινού.

Οι δομικοί βιολόγοι προσδιορίζουν τις μοριακές ιδιότητες των στόχων. Διερευνούν τη θέση των θυλάκων στους οποίους μπορούν να προσδεθούν οι δραστικές ενώσεις και την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των πρωτεϊνικών θυλάκων και της δραστικής ουσίας. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιούν δομική ανάλυση με ακτίνες Χ, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο σε κρυσταλλωμένες πρωτεΐνες-στόχους. Ωστόσο, η γενικά χρονοβόρα διαδικασία κρυστάλλωσης δεν πετυχαίνει σε κάθε πρωτεΐνη. Η δομή πλέγματος της κρυσταλλωμένης πρωτεΐνης περιθλά τη δέσμη ακτίνων Χ με χαρακτηριστικό τρόπο. Οι δομικοί βιολόγοι μπορούν να διαβάσουν την πυκνότητα ηλεκτρονίων και συνεπώς τη θέση των ατόμων από το μοτίβο περίθλασης. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να εξαγάγουν συμπεράσματα για την τρισδιάστατη μοριακή δομή. Οι υπολογιστικοί χημικοί χρησιμοποιούν διεργασίες υπολογιστικής διαλογής για την αξιολόγηση εκατομμυρίων ουσιών από μια εικονική βιβλιοθήκη για τη βέλτιστη προσαρμογή τους στον θύλακα πρόσδεσης της πρωτεΐνης-στόχου. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να αναγνωρίσουν μόρια που δεν έχουν ακόμη συντεθεί και άλλα που μπορούν να αγοραστούν από εξωτερικούς προμηθευτές. Το επακόλουθο στάδιο της βελτιστοποίησης των ενώσεων-οδηγών επωφελείται επίσης από την υπολογιστική χημεία.

Οι υπολογισμοί με υπολογιστή μπορούν έτσι να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο για την πρόβλεψη των μοριακών τροποποιήσεων μιας ουσίας που είναι πιθανό να βελτιώσουν τη συγγένεια πρόσδεσής της στον στόχο, αλλά και για την πρόβλεψη των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή τοξικών ιδιοτήτων που θα μπορούσαν να συσχετίζονται με έναν προτεινόμενο δομικό μετασχηματισμό.

Αυτό επιτρέπει στους συνθετικούς χημικούς να εργάζονται στο εργαστήριο με πιο στοχευμένο τρόπο. Ωστόσο, η φυσική ευελιξία των πρωτεϊνικών δομών καθιστά δύσκολες τις αξιόπιστες προβλέψεις – τελικά, αυτό που μετράει είναι πάντα το πείραμα που πραγματικά διεξάγεται.

Ιατρική χημεία

Οι ενώσεις που έχουν αναγνωριστεί μέχρι το σημείο αυτό δεν έχουν ακόμη όλες τις απαραίτητες ιδιότητες ενός δραστικού συστατικού. Εκτός από το να έχει την επιθυμητή επίδραση, μια ουσία πρέπει να πληροί και άλλα κριτήρια. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να προσδένεται μόνο στον στόχο και όχι σε άλλα μόρια στο σώμα, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν πρέπει να διασπάται πριν προλάβει να επιδράσει, και πρέπει να είναι επαρκώς διαλυτή στο νερό για να μπορέσει καταρχήν να εισέλθει στον οργανισμό.

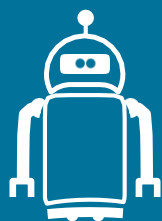
Στο επόμενο στάδιο της βελτιστοποίησης της δομής-οδηγού, επιστήμονες από διάφορους τομείς συνεργάζονται στενά, βήμα προς βήμα, για να βρουν την καλύτερη δυνατή ουσία. Η φαρμακευτική χημεία είναι ένας από τους τομείς που συμβάλλουν στην απαιτούμενη τελειοποίηση.

Προκειμένου να δημιουργήσουν μόρια με τέτοιες ιδιότητες, οι χημικοί διαφοροποιούν τις υποψήφιες ενώσεις-οδηγούς προσθέτοντας ή αφαιρώντας διάφορες

χημικές ομάδες ή τροποποιώντας τη μοριακή δομή. Αλλά όταν βελτιώνουν μία επιθυμητή ιδιότητα ενός μορίου, αυτό μερικές φορές επιβαρύνει άλλες. Έτσι, δημιουργούν συστηματικά εκατοντάδες ή και χιλιάδες διαφορετικές παραλλαγές. Αυτές στη συνέχεια υποβάλλονται σε περαιτέρω διαλογή για να ξεχωριστούν οι υποψήφιες που είναι πιθανότερο να πληρούν τις απαιτήσεις.

Η διαδικασία αυτή υποστηρίζεται από προσομοιώσεις σε υπολογιστή, οι οποίες παρέχονται από τους συναδέλφους της υπολογιστικής χημείας. Οι βελτιωμένες ενώσεις-οδηγοί υποβάλλονται στη συνέχεια σε επανειλημμένες βιολογικές δοκιμασίες. Αυτές παρέχουν στους φαρμακευτικούς χημικούς ιδέες για περαιτέρω βήματα βελτιστοποίησης.

Εύρεση του βέλτιστου



Σε αυτό το στάδιο, οι ουσίες θα μπορούσαν να συγκριθούν με «άκοπα» κλειδιά που μπορούν να εισαχθούν στην κλειδαριά, αλλά όχι να περιστραφούν. Η φαρμακευτική χημεία παρέχει σε αυτές το φινίρισμα που χρειάζονται.



Φαρμακολογία και τοξικολογία

Φαρμακολόγοι, τοξικολόγοι και άλλοι ειδικοί εργάζονται από κοινού με τους χημικούς για να δοκιμάσουν τη δραστηριότητα των νεοσυντιθέμενων δραστικών συστατικών σε πειράματα.

Η φαρμακολογία διερευνά τις επιθυμητές καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες για να διευκρινίσει λεπτομερώς τον τρόπο με τον οποίο ένας ζωντανός οργανισμός αντιδρά στη δραστική ουσία. Οι φαρμακολόγοι διερευνούν κατά πόσον η ήδη διαπιστωμένη ικανότητα του δραστικού συστατικού να προσδένεται στο μόριο-στόχο μπορεί να ασκήσει επίδραση στη φυσιολογία του ζωντανού οργανισμού και, ως εκ τούτου, να έχει πραγματικό αντίκτυπο στη νόσο. Διερευνούν επίσης τον τρόπο με τον οποίο το δραστικό συστατικό απορροφάται, κατανέμεται, μεταβολίζεται και απεκκρίνεται από το σώμα. Είναι δυνατόν μια δραστική ένωση να διασπάζεται πρόωρα στο στομάχι ή στο ήπαρ και να μη φτάνει ποτέ στον πραγματικό της προορισμό ή ακόμη και ο μεταβολισμός να τη μετατρέπει σε τοξική ουσία. Αυτή η γνώση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη μιας μορφής χορήγησης. Οι τοξικολόγοι διερευνούν εάν μια ουσία είναι τοξική και εάν θα μπορούσε να προκαλέσει αλλαγές στο γενετικό υλικό, να είναι επιβλαβής για τα έμβρυα ή να προκαλέσει καρκίνο. Οι φαρμακολόγοι και οι τοξικολόγοι καθορίζουν το λεγόμενο «θεραπευτικό παράθυρο». Πρόκειται για το διάστημα μεταξύ της ελάχιστης δόσης στην οποία γίνεται μόλις ορατή μια θεραπευτική επίδραση και της μέγιστης δόσης στην οποία δεν υπάρχει τοξική επίδραση.

Οι επιστήμονες της φαρμακολογίας και της τοξικολογίας χρησιμοποιούν προγράμματα υπολογιστών –in silico– για να προσομοιώσουν διαδικασίες, δοκιμάζουν δραστικές ενώσεις σε δοκιμαστικούς σωλήνες ή τρυβλία Petri –in vitro– σε κυτταροκαλλιέργειες και ιστοκαλλιέργειες ή με βακτήρια και, τέλος, σε πειράματα σε ζώα –in vivo– για να κατανοήσουν τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα σε έναν ολόκληρο οργανισμό. Αυτές οι μελέτες απαιτούνται από τον νόμο και διέπονται από αυστηρές κατευθυντήριες οδηγίες και κρατικούς ελέγχους.

Η εναλλασσόμενη διαδικασία χημικής βελτιστοποίησης και εργαστηριακών ελέγχων διαρκεί συνήθως αρκετά χρόνια. Μόλις βρεθεί μια κατάλληλη ένωση, κατατίθεται αίτηση για κατοχύρωση με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και μπορούν να αρχίσουν οι κλινικές δοκιμές.

Κατανόηση

των επιδράσεων

// Προσομοίωση



// In vitro



// In vivo



Συσκευασία της δραστικής ουσίας



Φαρμακευτική τεχνολογία

Ένα δραστικό συστατικό έχει ακόμα πολύ δρόμο να διανύσει μέχρι να γίνει φάρμακο. Η γαληνική είναι η επιστήμη που μετατρέπει ένα δραστικό συστατικό σε ένα ασφαλές, έτοιμο προς χρήση προϊόν που μπορεί να δοσολογηθεί όπως απαιτείται.

Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάπτυξη μιας κατάλληλης μορφής χορήγησης – είτε πρόκειται για δισκίο, αλοιφή ή επίθεμα – περιλαμβάνουν την αποδοχή από τον ασθενή και τις ειδικές απαιτήσεις του δραστικού συστατικού. Τα μη δραστικά συστατικά, τα οποία μπορεί να αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του όγκου ενός φαρμάκου, χρησιμεύουν ως φορείς για τη δραστική ένωση. Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη ή η μαννιτόλη, για παράδειγμα, χρησιμοποιείται σε δισκία, ενώ τα γαλακτώματα νερού-ελαίου χρησιμοποιούνται σε κρέμες.

Η μορφή χορήγησης επηρεάζει επίσης τη θεραπευτική επίδραση ενός φαρμάκου. Καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο το δραστικό συστατικό εισέρχεται στο σώμα, το πού και σε ποια δοσολογία απελευθερώνεται και τον χρόνο που χρειάζεται για να απορροφηθεί. Για παράδειγμα, οι ενώσεις που πρέπει να απελευθερώνονται στο σώμα αργά και συνεχώς μπορούν να ενσωματωθούν σε πρόσθετα που δεν είναι άμεσα διαλυτά. Τα δραστικά συστατικά που δεν θα επιβίωναν από τη διέλευση από το ήπαρ μεταφέρονται μέσω ενός επιθέματος ή μιας ένεσης απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, ο τρόπος χορήγησης πρέπει να διασφαλίζει ότι ο ασθενής θα μπορεί να δοσολογεί το φάρμακο με ασφάλεια και να το χειρίζεται εύκολα.

Οι ειδικοί της γαληνικής επιστήμης είναι επίσης υπεύθυνοι για την ασφάλεια φύλαξης ενός φαρμάκου. Διασφαλίζουν ότι η περιεκτικότητα του δραστικού συστατικού παραμένει σταθερή, ότι το προϊόν παραμένει χημικά σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του και ότι διατηρεί την καθαρότητά του.

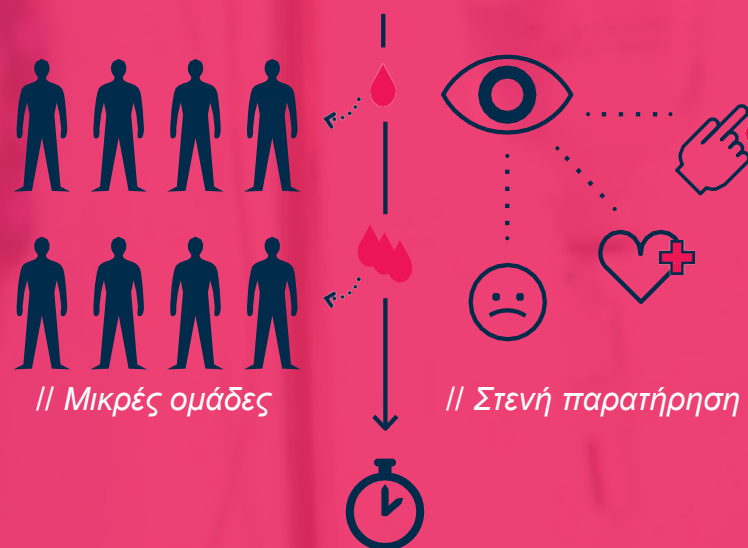
Μια άλλη απαίτηση είναι το σκεύασμα να μπορεί να παρασκευαστεί σε βιομηχανική κλίμακα. Ξεκινώντας με ένα πρωτότυπο σε εργαστηριακή κλίμακα, το επόμενο βήμα είναι η αύξηση της κλίμακας σε διάφορα στάδια στις εγκαταστάσεις δοκιμών. Τέλος, οι επιστήμονες φτάνουν στην παραγωγή μεγάλης κλίμακας. Το νεοαναπτυχθέν φαρμακευτικό σκεύασμα χρησιμοποιείται αρχικά και δοκιμάζεται σε κλινικές δοκιμές πριν φτάσει στην αγορά ως εγκεκριμένο φάρμακο.



Το δραστικό συστατικό πρέπει να ενσωματωθεί σε μια κατάλληλη μορφή χορήγησης, ώστε να μπορεί να μεταφερθεί στο σημείο του σώματος όπου χρειάζεται.

Έλεγχος ανεκτικότητας

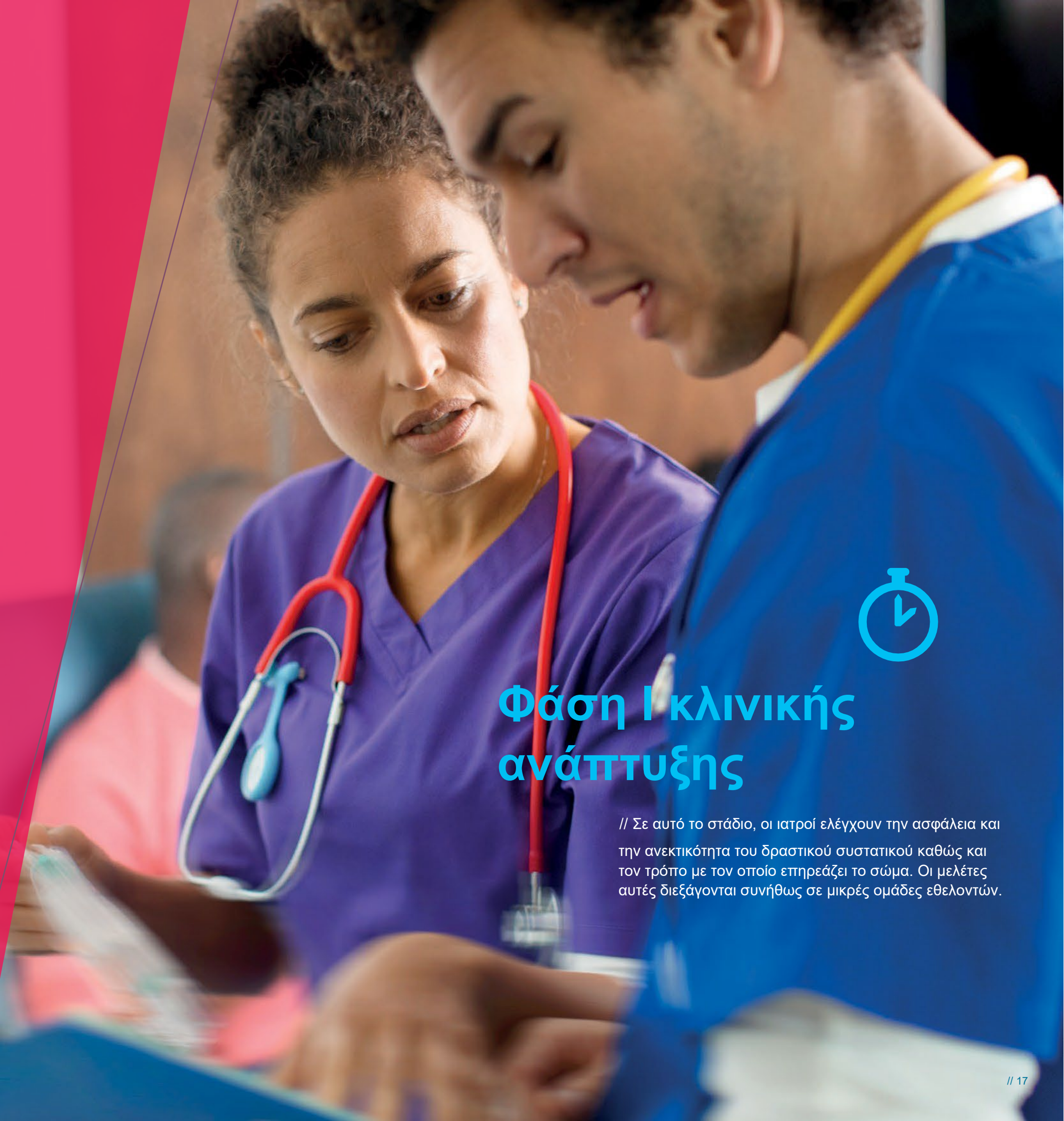
// Σταδιακή αύξηση της δοσολογίας του φαρμάκου



Οι κλινικές δοκιμές Φάσης I είναι το πρώτο στάδιο στο οποίο οι ιατροί μελετούν το δραστικό συστατικό σε ανθρώπους. Οι μελέτες με υγιείς εθελοντές διεξάγονται συνήθως σε κέντρα μελέτης που διαχειρίζεται ο παρασκευαστής του φαρμάκου, ενώ οι μελέτες Φάσης I με νέα υποψήφια φάρμακα για αντικαρκινικές θεραπείες περιλαμβάνουν ήδη ασθενείς σε ανεξάρτητα νοσοκομεία. Σε έναν σχετικά μικρό αριθμό εθελοντών χορηγείται αρχικά μια πολύ μικρή ποσότητα του δραστικού συστατικού. Στη συνέχεια, η δόση αυξάνεται σταδιακά σε διάφορους εθελοντές έως ότου προσδιοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση. Κατά τη διαδικασία αυτή, ιατροί παρακολουθούν τις παραμέτρους του αίματος και άλλα ζωτικά σημεία όπως η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και το ΗΚΓ για τον προσδιορισμό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρησιμοποιούν δείγματα αίματος, ούρων και κοπράνων για να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο μια ένωση απορροφάται, κατανέμεται, μεταβολίζεται και αποβάλλεται από το ανθρώπινο σώμα. Σε περαιτέρω μελέτες, οι ιατροί παρακολουθούν τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή διατροφικές ουσίες. Τέλος, διερευνούν τον τρόπο με τον οποίο μπορεί να χορηγηθεί αποτελεσματικότερα το νέο φάρμακο – προϋπόθεση για να μπορέσουν οι φαρμακοποιοί να βρουν ένα τελικό σκεύασμα για το δραστικό συστατικό.

Οι συμμετέχοντες ενημερώνονται εκ των προτέρων διεξοδικά σχετικά με τη σχεδιαζόμενη μελέτη και τους πιθανούς κινδύνους. Δίνουν γραπτώς τη συναίνεσή τους να συμμετάσχουν, αλλά μπορούν αργότερα να την ανακαλέσουν ανά πάσα στιγμή. Λαμβάνουν αποζημίωση εξόδων για τη συμμετοχή τους. Όλες οι κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν ανθρώπους διέπονται από αυστηρές επιστημονικές και δεοντολογικές αρχές. Ένα πρωτόκολλο μελέτης περιγράφει τι πρόκειται να μελετηθεί, πώς θα διεξαχθεί η δοκιμή και γιατί είναι απαραίτητη. Αυτά τα πρωτόκολλα μελέτης πρέπει να εγκριθούν από τη ρυθμιστική αρχή και μια ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας. Εάν ένα φάρμακο αποδειχθεί καλά ανεκτό στη Φάση I, τότε θα δοκιμασθεί στις επόμενες Φάσεις II και III σε ασθενείς που πάσχουν από την αντίστοιχη νόσο.



Φάση I κλινικής ανάπτυξης

// Σε αυτό το στάδιο, οι ιατροί ελέγχουν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του δραστικού συστατικού καθώς και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει το σώμα. Οι μελέτες αυτές διεξάγονται συνήθως σε μικρές ομάδες εθελοντών.

Διερεύνηση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας



Ανεξάρτητα νοσοκομεία ή ιατρεία σε πολλές χώρες συμμετέχουν σε αυτές τις φάσεις της κλινικής ανάπτυξης. Εκεί το υποψήφιο φάρμακο δοκιμάζεται σε δύο στάδια. Στις μελέτες Φάσης II συμμετέχουν αρχικά 100 έως 500 ασθενείς. Στη Φάση III, οι ερευνητές δοκιμάζουν το φάρμακο σε αρκετές χιλιάδες ασθενείς. Εξετάζουν κατά πόσον το υποψήφιο φάρμακο είναι αποτελεσματικό και, εάν ναι, σε ποιον βαθμό, καθώς και ποια δοσολογία είναι η βέλτιστη για τη θεραπεία και πόσο συχνά εμφανίζονται ανεπιθύμητα συμβάντα. Και εδώ, οι ασθενείς πρέπει να δώσουν τη συναίνεσή τους για να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Οι ιατροί συγκρίνουν το νέο δραστικό συστατικό με μια καθιερωμένη μορφή θεραπείας ή με εικονικά φάρμακα – μια μη δραστική ουσία που δεν περιέχει κανένα φάρμακο – για να αποκλείσουν όσο το δυνατόν περισσότερο την αλλοίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Οι ασθενείς εκχωρούνται με κλήρωση στη μία ή την άλλη ομάδα. Δεν γνωρίζουν σε ποια ομάδα ανήκουν, διότι οι προσδοκίες τους θα μπορούσαν

να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Εάν ούτε οι ιατροί ούτε οι συμμετέχοντες στη μελέτη γνωρίζουν ποιο σκεύασμα χρησιμοποιείται, η μελέτη ονομάζεται διπλά τυφλή μελέτη. Μόνο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώνονται για την αντίστοιχη ομάδα θεραπείας.

Οι ιατροί που συμμετέχουν σε μια κλινική δοκιμή καταγράφουν σχολαστικά τις θεραπείες, τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα και διαβιβάζουν τα δεδομένα στον παρασκευαστή του φαρμακευτικού προϊόντος σε ανωνυμοποιημένη μορφή. Ο παρασκευαστής χρησιμοποιεί εξελιγμένα συστήματα βάσεων δεδομένων για τον χειρισμό και τη στατιστική ανάλυση του τεράστιου όγκου δεδομένων. Η ερμηνεία των δεδομένων δείχνει τελικά εάν τα αποτελέσματα είναι ιατρικά σημαντικά και εάν αξίζει τον κόπο να υποβληθεί αίτηση για την έγκριση του φαρμάκου. Η κλινική ανάπτυξη ολοκληρώνει μια εξαιρετικά πολύπλοκη από υλικοτεχνική άποψη, χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία. Οι δοκιμές, οι οποίες διαρκούν κατά μέσο όρο οκτώ χρόνια, αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους ανάπτυξης ενός φαρμάκου.

Φάση II και III κλινικής ανάπτυξης



// Στις κλινικές δοκιμές Φάσης II και III, μεγάλες ομάδες ασθενών μελετώνται από ιατρούς για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του νέου υποψήφιου φαρμάκου.



Η χρήση γενετικών δεδομένων
εγείρει ηθικά και νομικά
ζητήματα.

Για τις βασισμένες στην έρευνα
φαρμακευτικές εταιρείες, ο
ευαίσθητος χειρισμός των
γενετικών πληροφοριών και η
συμμόρφωση με τους αυστηρούς
κανονισμούς προστασίας
δεδομένων αποτελούν τη βάση
του επιστημονικού τους έργου.

Εξατομικευμένη ιατρική

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη των νόσων διαφέρουν από άτομο σε άτομο· οι επιδράσεις των φαρμάκων ποικίλλουν επίσης. Η «εξατομικευμένη ιατρική» λαμβάνει υπόψη τις διαφορές αυτές με στόχο να παρέχει σε κάθε ασθενή τη σωστή θεραπεία και δόση τη σωστή στιγμή.

Οι πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη και την εξέλιξη των νόσων είναι αποθηκευμένες στο γενετικό μας υλικό (DNA) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανακάλυψη και την ανάπτυξη φαρμάκων. Κληρονομικές παραλλαγές στην αλληλουχία των δομικών στοιχείων του DNA ενός ατόμου – που ονομάζονται πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου ή SNPs – μπορούν να επηρεάσουν την παρουσία ή την απουσία ορισμένων πρωτεϊνικών μορίων και να επηρεάσουν τη δραστηριότητά τους, προκαλώντας έτσι την ανάπτυξη και την εξέλιξη μιας νόσου. Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν συστήματα που ονομάζονται μικροσυστοιχίες για να μελετήσουν αυτά τα γενετικά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι ειδικά για τα άτομα, και τη γονιδιακή έκφραση. Σήμερα, επιτρέπουν την ταυτόχρονη εξέταση έως και 10 εκατομμυρίων παραλλαγών σε ολόκληρο το γονιδίωμα.

Κατά την ανάπτυξη βιοδεικτών, οι ερευνητές προσπαθούν να εντοπίσουν μετρήσιμες παραμέτρους, δηλ. στο αίμα, στα ούρα ή σε καρκινικό ιστό, οι οποίες συνδέονται με μια συγκεκριμένη διεργασία της νόσου. Οι δείκτες αυτοί καθιστούν δυνατή την ανίχνευση και την ταξινόμηση των παθολογικών διεργασιών και την παρακολούθηση της πορείας της θεραπείας. Επιπλέον, μπορούν να παρέχουν ενδείξεις σχετικά με το πόσο πιθανό είναι να υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες ή πόσο υψηλός είναι ο κίνδυνος να εξελιχθεί περαιτέρω μια νόσος σε μεμονωμένους ασθενείς.

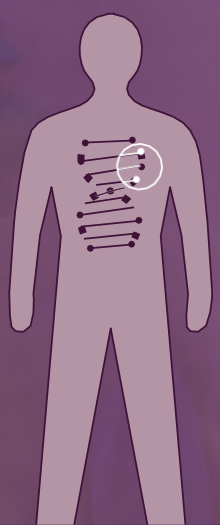
Επίσης, η ανίχνευση ενός βιοδείκτη καθιστά δυνατή την αξιολόγηση των ατομικών προοπτικών επιτυχίας ενός ασθενούς όσον αφορά την αντίστοιχη θεραπεία (στρωματοποίηση ασθενών). Αυτή η προσέγγιση εξατομικευμένης ιατρικής της φαρμακογενετικής και της έρευνας βιοδεικτών υπόσχεται μελλοντικά θεραπείες στις οποίες η δραστική ουσία και η δοσολογία προσαρμόζονται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Υπάρχουν ήδη διαθέσιμες διαδικασίες δοκιμών, οι οποίες επιτρέπουν στους επιστήμονες να κάνουν εύλογες προβλέψεις σχετικά με το κατά πόσον μεμονωμένα φάρμακα θα έχουν την επιθυμητή επίδραση σε έναν ασθενή.

Οι βιοδείκτες είναι μετρήσιμες
παράμετροι που ανιχνεύονται
στο αίμα, στα ούρα ή σε
καρκινικό ιστό με τη χρήση
μεθόδων βιοχημείας ή μοριακής
βιολογίας. Παρέχουν πολύτιμες
πληροφορίες για ορισμένες
μεταβολικές διεργασίες.



Πρόβλεψη

ατομικών επιδράσεων



// Αίμα



// Ούρα



// Καρκινικός ιστός

Ο φάκελος με τα αποτελέσματα των χημικών-φαρμακευτικών, τοξικολογικών και κλινικών δοκιμών μπορεί μερικές φορές να υπερβαίνει τα 13 GB ή τις 500.000 σελίδες.

Πώς συνδέονται όλα μαζί



Κανονιστικές υποθέσεις

Τα φάρμακα μπορούν να κυκλοφορήσουν στην αγορά μόνο εάν έχουν λάβει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές. Το τμήμα κανονιστικών υποθέσεων είναι υπεύθυνο για την προετοιμασία αυτού του τελικού βήματος της ανάπτυξης φαρμάκων. Το τμήμα αυτό συντάσσει τον φάκελο που υποβάλλεται στις ρυθμιστικές αρχές και είναι το γραφείο επικοινωνίας τους.

Η τεκμηρίωση που υποβάλλεται σε έναν ρυθμιστικό οργανισμό από τη φαρμακευτική εταιρεία περιέχει όλα τα δεδομένα από χημικές-φαρμακευτικές, τοξικολογικές και κλινικές δοκιμές που δημιουργήθηκαν κατά τις φάσεις ανάπτυξης και δοκιμής. Ο ρυθμιστικός οργανισμός εξετάζει την τεκμηρίωση για να διαπιστώσει κατά πόσον παρέχει επαρκή στοιχεία για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ποιότητας του φαρμάκου για την προτεινόμενη ένδειξη.

Το τμήμα κανονιστικών υποθέσεων συμμετέχει επίσης νωρίτερα, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάπτυξης ενός φαρμάκου. Διασφαλίζει ότι, όπου είναι δυνατόν, όλα τα απαραίτητα βήματα για την έγκριση λαμβάνονται υπόψη ήδη σε πρώιμο στάδιο. Πράγματι, τα περισσότερα φάρμακα λαμβάνουν έγκριση με αυτόν τον τρόπο, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις υπόκεινται σε όρους, π.χ. περιορίζοντας τον αριθμό των ενδείξεων ή απαιτώντας προειδοποιητικές ανακοινώσεις.

Κατά κανόνα, οι φαρμακευτικές εταιρείες προσπαθούν να διαθέτουν τα προϊόντα τους στην παγκόσμια αγορά. Για τον σκοπό αυτό, απαιτείται έγκριση για κάθε χώρα ξεχωριστά. Αυτή χορηγείται στη Γερμανία από το Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Φαρμάκων και Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων (BfArM) και στις ΗΠΑ από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) είναι υπεύθυνος για την κεντρική έγκριση, η οποία ισχύει για όλα τα κράτη μέλη. Οι παρασκευαστές φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως υποβάλλουν πρώτα αίτηση για έγκριση στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Εάν χορηγηθεί εκεί, υποβάλλουν επίσης αίτηση στις υπόλοιπες χώρες. Συχνά η αξιολόγηση του EMA ή/και του FDA λαμβάνεται υπόψη κατά την εξέταση από τις άλλες υγειονομικές αρχές.

Η έγκριση σηματοδοτεί την επιτυχή ολοκλήρωση μιας μακράς διαδρομής. Μετά από μια μακρά διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης και μια διαδικασία έγκρισης που διαρκεί επίσης περίπου ένα έτος (ανάλογα με τη χώρα), μπορεί επίσης να χρειαστούν τρία έως πέντε χρόνια μέχρι το φάρμακο να είναι τελικά διαθέσιμο στους ασθενείς σε όλο τον κόσμο.

Η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων

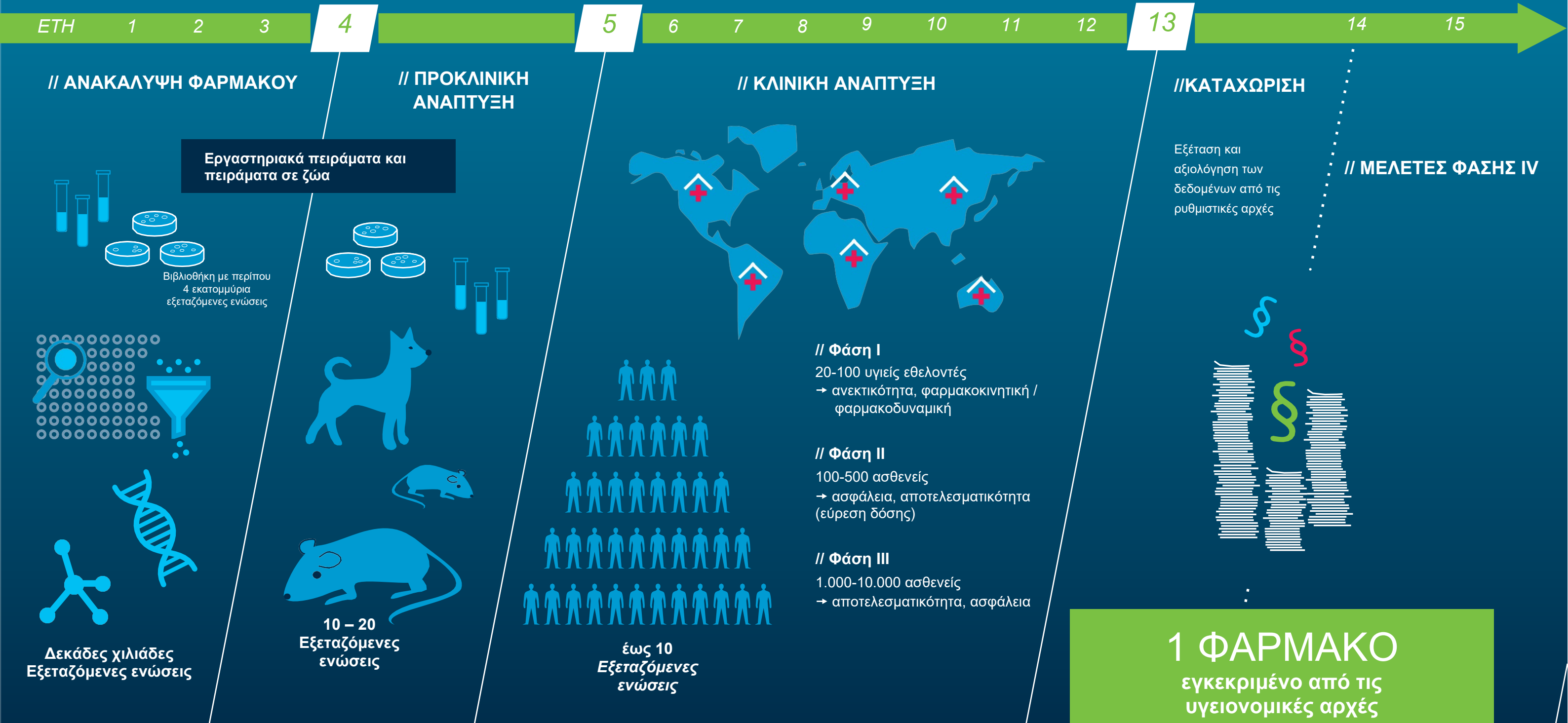
Οι φαρμακευτικές εταιρείες σήμερα επενδύουν κατά μέσο όρο περισσότερα από δύο δισεκατομμύρια ευρώ από την ανακάλυψη ενός νέου δραστικού συστατικού μέχρι το προϊόν να είναι έτοιμο για την αγορά, συμπεριλαμβανομένου του κόστους των πολλών δυνητικών φαρμάκων που δεν καταφέρνουν να ολοκληρώσουν τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Για το επιμέρους έργο, η πιθανότητα επιτυχίας από την έρευνα έως την έγκριση στην αγορά είναι συχνά μικρότερη από 1%.

Η Bayer επενδύει περισσότερα από 2 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως στην έρευνα και την ανάπτυξη φαρμάκων.

Περισσότεροι από 7.500 εργαζόμενοι εργάζονται στον τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων της Bayer παγκοσμίως.

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου

μπορεί να διαρκέσει 12 έως 15 χρόνια



Δοκιμάστε τις γνώσεις σας

Κουίζ

3

Τι κάνουν στην πραγματικότητα οι δομικοί βιολόγοι;

- Προσδιορίζουν πειραματικά τη μοριακή συγκρότηση του στόχου και αποσαφηνίζουν εάν υπάρχουν θέσεις πρόσδεσης για ένα φάρμακο.
- Χρησιμοποιώντας ειδικές βάσεις δεδομένων, αποκωδικοποιούν τα γενετικά δεδομένα των ασθενών.
- Με τη βοήθεια ρομπότ, αναμειγνύουν δραστικά συστατικά, τα οποία στη συνέχεια καθιστούν διαθέσιμα στους χημικούς για περαιτέρω δοκιμές.

4

Οι ενώσεις-οδηγοί πληρούν ήδη τις προϋποθέσεις ως δραστικά συστατικά;

- Όχι, πρέπει πρώτα να δοκιμαστούν σε πολλά περισσότερα πειράματα.
- Ναι, επιτίθενται άμεσα στην πηγή του προβλήματος στο σώμα και έχουν ταχεία δράση.
- Οι ενώσεις-οδηγοί είναι δραστικά συστατικά εάν δεν προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς.

7

Πώς δοκιμάζονται τα νέα φάρμακα σε ανθρώπους;

- Συχνά, δοκιμάζονται πρώτα σε υγιή άτομα για να ελαχιστοποιηθούν τυχόν κίνδυνοι, οι οποίοι θα μπορούσαν να είναι απειλητικοί για τη ζωή ενός ασθενούς.
- Εάν το φάρμακο έχει περάσει από όλες τις απαραίτητες προκλινικές διαδικασίες, μπορεί να αναπαραχθεί και να δοθεί στα φαρμακεία.
- Τα νέα φάρμακα δοκιμάζονται πάντα πρώτα σε άρρωστους ανθρώπους. Αυτό διασφαλίζει εκατό τοις εκατό την αποτελεσματικότητά τους.

8

Πώς διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος;

- Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται το νέο φάρμακο μπαίνουν σε καραντίνα για δύο εβδομάδες.
- Τα ρομπότ χρησιμοποιούνται ως συμμετέχοντες στις δοκιμές για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας νέων φαρμακευτικών προϊόντων.
- Στις κλινικές μελέτες Φάσης II και III, οι ιατροί δοκιμάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του νέου φαρμακευτικού προϊόντος σε μεγάλες ομάδες ασθενών. Συμμετέχουν ανεξάρτητα νοσοκομεία ή ιατρεία σε πολλές χώρες.

1

Πώς ξεκινά πραγματικά η αναζήτηση ενός νέου φαρμάκου;

- Στους ασθενείς χορηγείται πρώτα ένα σκιαγραφικό μέσο για τον εντοπισμό της πηγής του προβλήματος στο σώμα.
- Αναζητείται ένας στόχος στο σώμα στον οποίο μπορεί να δράσει ένα φάρμακο.
- Οι ασθενείς πρέπει να συμπληρώνουν ερωτηματολόγια που οδηγούν στην κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

2

Τι οδηγεί τους επιστήμονες σε μια βιβλιοθήκη στο δεύτερο στάδιο ανάπτυξης;

- Οι επιστήμονες αναζητούν κατάλληλα σκευάσματα για το νέο δραστικό συστατικό στην τρέχουσα βιβλιογραφία.
- Τα προγενέστερα αποτελέσματα ανάπτυξης αρχειοθετούνται σε μια ερευνητική βιβλιοθήκη. Χρησιμοποιούνται ως σημείο εκκίνησης για το νέο φάρμακο.
- Η εσωτερική βιβλιοθήκη ουσιών ερευνάται για πιθανές υποψήφιες ενώσεις-οδηγούς. Ελέγχονται πάνω από τέσσερα εκατομμύρια ουσίες.

5

Μόλις αναγνωριστεί, μπορούν οι ασθενείς να χρησιμοποιήσουν το νέο δραστικό συστατικό αμέσως για θεραπεία;

- Όχι, εάν χορηγηθεί, το σώμα θα αντιδράσει με σοβαρά κυκλοφορικά προβλήματα.
- Όχι, πριν χρησιμοποιηθεί για θεραπεία, πρέπει πρώτα να δοκιμαστεί και να παρατηρηθεί η ανταπόκριση του οργανισμού στο νέο φάρμακο κατά την προκλινική ανάπτυξη.
- Ναι, αλλά για να μην αποδυναμωθεί υπερβολικά ο οργανισμός, χορηγούνται σε πολύ αραιωμένη μορφή.

6

Γιατί ένα δραστικό συστατικό πρέπει να είναι «συσκευασμένο»;

- Στην ακατέργαστη κατάστασή τους, τα δραστικά συστατικά είναι αόρατα, γι' αυτό και εμπλουτίζονται με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, επικαλύπτονται και έτσι γίνονται μεγαλύτερα.
- Ένα δραστικό συστατικό πρέπει να αναμειχθεί με νερό και να συσκευαστεί αμέσως. Μόνο με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ασκήσει την επίδρασή του στο σώμα.
- Το δραστικό συστατικό πρέπει να είναι συσκευασμένο σε κατάλληλη δοσολογική μορφή. Αυτό επηρεάζει την επίδραση του φαρμάκου.

9

Τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν πάντα την ίδια επίδραση;

- Ναι, τα φαρμακευτικά προϊόντα αναπτύσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε να προσαρμόζονται στη γενετική των ασθενών.
- Όχι, η επίδραση ενός φαρμάκου μπορεί συχνά να εξαρτάται από κληρονομικούς παράγοντες. Επομένως, η σχέση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και της ανταπόκρισης σε ένα φάρμακο μελετάται ολοένα και περισσότερο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης φαρμάκων.
- Όχι, η επίδραση ενός φαρμάκου επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς.

10

Είναι η άδεια κυκλοφορίας ενός φαρμάκου παγκόσμια;

- Όχι, η παγκόσμια άδεια κυκλοφορίας ισχύει μόνο εάν το προϊόν αναπτύχθηκε στη Γερμανία.
- Όχι, η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να υποβληθεί για κάθε χώρα στην οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το προϊόν.
- Ναι, εάν μια χώρα εκδώσει άδεια κυκλοφορίας για ένα προϊόν, οι υπόλοιπες αδειοδοτούσες αρχές παγκοσμίως ακολουθούν το παράδειγμά της.



Εγχειρίδιο Bayer

Bayer AG

Pharmaceuticals
13353 Berlin
Γερμανία

Περισσότερες
πληροφορίες στη
διεύθυνση
pharma.bayer.com

Παραγγελία έντυπων
αντιγράφων μέσω email:
kerstin.buescher@bayer.com

Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Η παρούσα έκδοση ή τμήματα αυτής δεν επιτρέπεται να μεταφραστούν σε άλλες γλώσσες ή να αναπαραχθούν σε οποιαδήποτε μορφή μηχανική ή ηλεκτρονική (συμπεριλαμβανομένης της φωτοαντιγραφής, μαγνητοφώνησης, μικροαντιγραφής) ή να αποθηκευτούν σε φορέα δεδομένων ή σύστημα ηλεκτρονικών υπολογιστών χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση της Bayer AG.

© 2018 Bayer