

Historie výzkumu léků

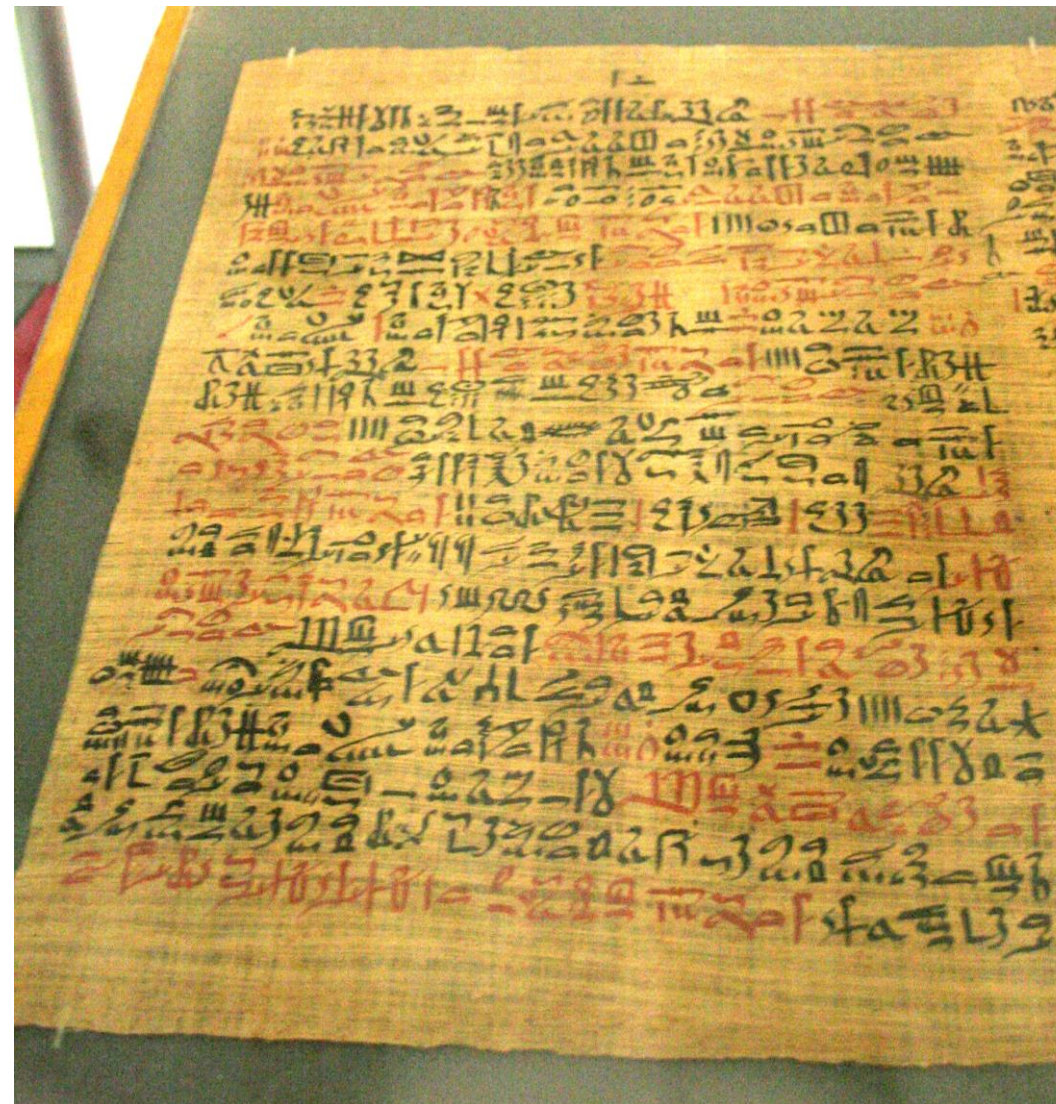
Regina Demlová, Farmakologický ústav LF MU a MOÚ Brno

Z dávné historie farmakochemie...

- Již různá prehistorická společenství objevila, že některé rostliny mohou léčit určitá onemocnění a poranění a jiné mohou způsobit různé nežádoucí účinky, příkladem nevolnost nebo halucinace.
- Řekové a Peršané začali používat výtažky z máku jako analgetikum a z blínu (obsahuje skopolamin) jako uspávací prostředek.
- Indové začali již kolem roku 2000 př.n.l. používat k léčbě mj. kořeny Rauwolfia obsahující reserpin.

„Ebersův“ papyrus (1550 př.n.l.)

Papyrus popisuje různé možnosti použití rostlinných léčiv (např. sušené listy myrty nebo extrakty z kůry topolů k potlačení bolesti a zánětů, ricinový olej jako projímadlo...)



Novodobý rozvoj chemie a farmakochemie

- 19. století - chemie se konstitovala jako vědecký obor s experimentálním i teoretickým aparátem a medicína se začala rostoucí měrou spoléhat na léčiva.
- Chemici se postupně naučili izolovat složky přírodních léčiv, vyčistit je a identifikovat.
- Byly získány „aktivní substance“ opia (morfin), kůry chinovníku (chinin), tabáku (nikotin), kávy (kofein)...

Příklad aspirinu...cestu zahájil již Hippokrates

- ...k léčení bolestí hlavy a horeček používal prášek z vrbové kůry.
- V r. 1828 izoloval Buchner z vrbové kůry její účinnou složku – glykosid salicin. V 80. letech 19. století pak bylo zjištěno, že salicin nebo i kyselina salicylová mohou pomáhat nemocným trpícím revmatismem. Kyselinu salicylovou však mnozí pacienti nesnášeli.
- Chemik firmy Bayer Felix Hoffmann syntetizoval kyselinu acetylsalicylovou. V r. 1897 zahájil preklinické zkoušení – na zlatých rybkách, v r. 1898 byla kyselina acetylsalicylová úspěšně vyzkoušena na 50 pacientech a o rok později byla zahájena její výroba.
- Firma Bayer si aspirin patentovala a současně provedla první rozsáhlou reklamní akci v oblasti léčiv – rozeslala obsáhlou písemnou informaci o aspirinu tisícovkám lékařů z celé Evropy. Výsledkem byl obrovský komerční úspěch. Zprvu byl aspirin dodáván jako prášek v papírových sáčcích. V r. 1915 se pak na trh dostaly první tablety aspirinu, a to jako první hromadně vyráběné léčivo v této lékové formě.
- V 50. a 60. letech byla připravena další nová nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID).

Přelom 19. a 20. století

- Za zakladatele teorie **specifických účinků léčiv** jsou považováni fyziolog Newport Langley (1852–1925) a berlínský imunolog Paul Ehrlich (1854 – 1915).
- Teorie specifických účinků léčiv podpořena prací Raymond P. Ahlquista, který publikoval svou práci „A study of the adrenotropic receptors“ v roce 1948 v časopise American Journal of Physiology.
- Ahlquist v něm popsal existenci dvou druhů adrenergních receptorů – α a β receptorů

20. století a rozvoj farmakologie

- Tento objev přispěl i k vývoji beta-blokátorů v polovině 60. let minulého století.
- Britský klinický farmakolog James W. Black studoval možnosti ovlivnění receptorů pro adrenalin a histamin. Přitom připravil propranolol, antagonistu β adrenergních receptorů („betablokátor“ Inderal), který snižoval krevní tlak a úmrtnost po infarktu a cimetidin, antagonistu H₂ histaminového receptoru, který snižuje produkci žaludečních šťáv a tím i možnost vzniku žaludečních vředů.
- Za objevy „důležitých principů medikamentózní léčby“ byl Black v r. 1988 oceněn Nobelovou cenou.

20. století a rozvoj farmakologie


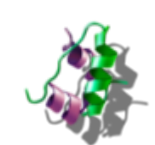
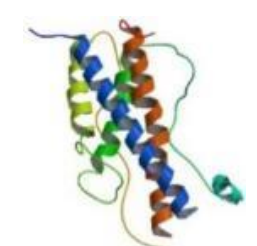
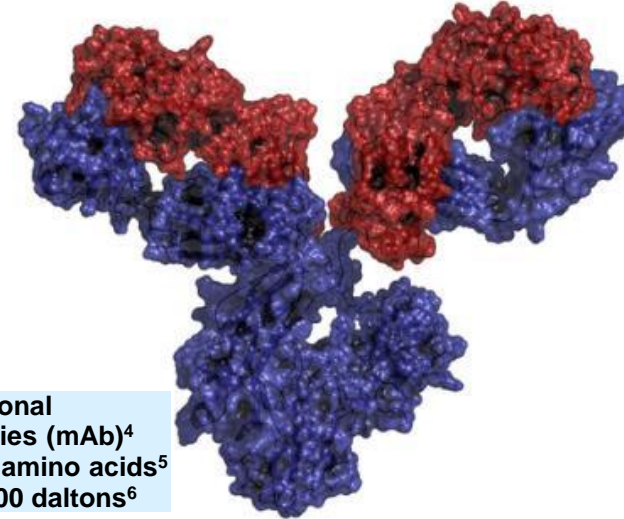
- „léková exploze“ - do lékařské praxe byla postupně zaváděna řada nových účinných léčiv.
- Ta byla úspěšná zejména v případech, kdy onemocnění mělo jednoduchou příčinu, např. bakteriální infekci (sulfonamidy následně antibiotika).
- V druhé polovině 20. století se objevují nová léčiva kardiovaskulárního a centrálního nervového systému, cytostatika, antibiotika a další...

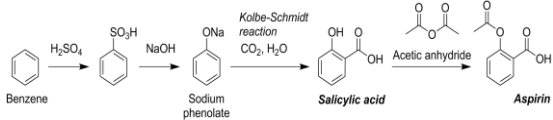
20. Století a objev DNA...

James D. Watson a Francis Crick, Nature 1953

- 1972 - získána rekombinantní deoxyribonukleová kyselina (rDNA)
- 1975 - první monoklonální protilátka (MAb)
- 1982 - úplně první biotechnologický produkt byl rekombinantní inzulin (Genentech, obchodovaný firmou Eli Lilly)
- Chemicky definované léčivé látky
- Biotechnologicky vyráběné léčivé látky (monoklonální protilátky)
- Léčivé přípravky pro moderní terapie
 - Genové terapie
 - Somatobuněčné terapie
 - Produkty tkáňového inženýrství

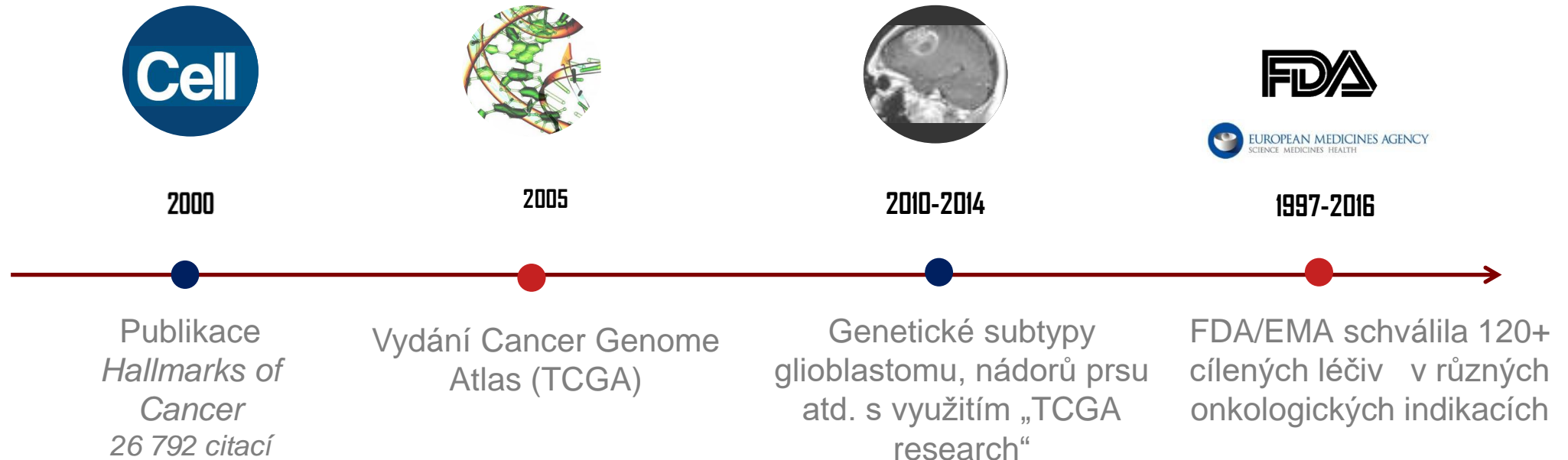
Chemická vs biotechnologická léčiva

	Small Molecule	Biologics	
	 <p>Acetylsalicylic acid¹ ~ 180 daltons</p>	 <p>Insulin² ~ 5,700 daltons</p>	 <p>Growth hormone³ 191 amino acids ~ 22,000 daltons</p>
			 <p>Monoclonal antibodies (mAb)⁴ ~ 1,300 amino acids⁵ ~ 150,000 daltons⁶</p>
Generic		Small Biologic	Large Biologic
Same Structure		Highly Similar Structure	



Jimenez AG, et al. Presented at: ICH GCG ASEAN Training Workshop on ICH Q5C; May 30–31, 2011

Přelom století a druhá vlna „lékové exploze“ (Cancer Genomics, Precision Oncology)



Rozvoj si vyžádal zpřísnění regulací...

- Na počátku 20. století byla většina léčivých látek připravována v lékárnách
- Po nástupu sulfonamidů se však stále více firem začalo zabývat hromadnou výrobou finálních forem léčivých přípravků určených přímo pro pacienta - zrod farmaceutické technologie a otázky kvality a bezpečnosti léčiv. Ve 20. století byla nedostatečně vyzkoušená léčiva nebo jejich toxické složky příčinou několika tragických událostí.
- Výsledkem bylo přijetí lékové legislativy, nejprve v USA a pak v dalších zemích. Na kvalitu a bezpečnost léčiv začaly dohlížet národní i nadnárodní lékové autority jako je americká FDA (1906), EMA (1995), u nás SÚKL (1952).
- Bezpečnost a účinnost léčiv začala být prokazována kontrolovanými klinickými zkouškami probíhajícími podle přísně formulovaných zásad. Požadavky na bezpečnost a standardnost výroby léčiv vyústily ve formulaci zásad a požadavků „správných praxí“ – GMP, GLP, GCP...a o tom také dále uslyšíte...

Děkuji za pozornost