

# **NOVI POGLED NA ISTRAŽIVANJE LIJEKOVA – NOVE FORMULACIJE I KOMBINACIJE**

*D. Verbanac\**  
*V. Stepanić\*\**

Farmaceutska industrija je pod velikim pritiskom očekivanja i mogućnosti. Ta činjenica je danas znatno izraženija nego prije dvadesetak godina. Zahtjevi regulatornih agencija za stavljanje lijeka u klinička testiranja, zatim na police ljekarni, postaju sve veći i složeniji. Troškovi razvoja novog lijeka porasli su u posljednjih desetak godina za 30 do 40 %. Analitičari navode da je prosječna potrošnja tijekom stavljanja lijeka u promet - od istraživanja do završnog oglašavanja i marketinga - od 850 milijuna do 1,8 milijardi dolara. Stvarno vraćanje uloženog novca moguće je samo u slučaju velike prodaje lijeka koji će se globalno primjenjivati. Jednostavnije rečeno - mogući povrat mogu ostvariti samo tzv. blockbusteri. Međutim, broj takvih lijekova koji kao inovativna rješenja dolaze na tržište, značajno se smanjio. Svjedočimo procesu koji se opisuje pod pojmom „produksijski paradoks“. Unatoč većem ulaganju, uz gotovo eksponencijalni rast u ulaganjima tijekom zadnjih petnaestak godina, broj novih lijekova se smanjio gotovo za dvije trećine (1). To je ključni čimbenik koji je pokrenuo farmaceutsku industriju i cjelokupnu znanstvenu granu u SAD-u i Europi prema novom konceptu istraživanja lijekova, tražeći međusobnu blisku povezanost svih struka, posebno bazičnih i primijenjenih istraživača. Novi segmenti farmaceutskog djelovanja na tržištu lijekova razvili su se tijekom posljednjeg desetljeća.

Devedesetih godina 20. stoljeća, prvenstveno se govorilo o liječenju, tretmanu pacijenta. Danas je naglasak na predviđanju i prevenciji nastanka eventualnih bolesti te praćenju sudbine lijeka nakon njegove primjene u praksi.

## **ŠTO SE TIME DOBIVA, KOJE SU PREDNOSTI TAKVOG PRISTUPA?**

Farmaceutska industrija na taj način dobiva širu sliku kako bolest nastaje, koje su poveznice zapisane u genomu pojedinaca s mogućnošću nastanka neke od bolesti, koji su potencijalni koraci mogući u prevenciji nastanka neke bolesti i koji sve

---

\* Donatella Verbanac, *Centar za translacijska i klinička istraživanja, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 2, Zagreb*

\*\* Višnja Stepanić, *Laboratorij za epigenomiku, Institut Ruđer Bošković, Bijenička c. 54, Zagreb*

# **NOVI POGLED NA ISTRAŽIVANJE LIJEKOVA – NOVE FORMULACIJE I KOMBINACIJE**

*D. Verbanac\**  
*V. Stepanić\*\**

Farmaceutska industrija je pod velikim pritiskom očekivanja i mogućnosti. Ta činjenica je danas znatno izraženija nego prije dvadesetak godina. Zahtjevi regulatornih agencija za stavljanje lijeka u klinička testiranja, zatim na police ljekarni, postaju sve veći i složeniji. Troškovi razvoja novog lijeka porasli su u posljednjih desetak godina za 30 do 40 %. Analitičari navode da je prosječna potrošnja tijekom stavljanja lijeka u promet - od istraživanja do završnog oglašavanja i marketinga - od 850 milijuna do 1,8 milijardi dolara. Stvarno vraćanje uloženog novca moguće je samo u slučaju velike prodaje lijeka koji će se globalno primjenjivati. Jednostavnije rečeno - mogući povrat mogu ostvariti samo tzv. blockbusteri. Međutim, broj takvih lijekova koji kao inovativna rješenja dolaze na tržište, značajno se smanjio. Svjedočimo procesu koji se opisuje pod pojmom „produksijski paradoks“. Unatoč većem ulaganju, uz gotovo eksponencijalni rast u ulaganjima tijekom zadnjih petnaestak godina, broj novih lijekova se smanjio gotovo za dvije trećine (1). To je ključni čimbenik koji je pokrenuo farmaceutsku industriju i cjelokupnu znanstvenu granu u SAD-u i Europi prema novom konceptu istraživanja lijekova, tražeći međusobnu blisku povezanost svih struka, posebno bazičnih i primijenjenih istraživača. Novi segmenti farmaceutskog djelovanja na tržištu lijekova razvili su se tijekom posljednjeg desetljeća.

Devedesetih godina 20. stoljeća, prvenstveno se govorilo o liječenju, tretmanu pacijenta. Danas je naglasak na predviđanju i prevenciji nastanka eventualnih bolesti te praćenju sudbine lijeka nakon njegove primjene u praksi.

## **ŠTO SE TIME DOBIVA, KOJE SU PREDNOSTI TAKVOG PRISTUPA?**

Farmaceutska industrija na taj način dobiva širu sliku kako bolest nastaje, koje su poveznice zapisane u genomu pojedinaca s mogućnošću nastanka neke od bolesti, koji su potencijalni koraci mogući u prevenciji nastanka neke bolesti i koji sve

---

\* Donatella Verbanac, *Centar za translacijska i klinička istraživanja, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 2, Zagreb*

\*\* Višnja Stepanić, *Laboratorij za epigenomiku, Institut Ruđer Bošković, Bijenička c. 54, Zagreb*



analitički alati mogu biti na raspolaganju medicinskim djelatnicima radi što uspješnije primjene dostignuća znanosti u brizi za zdravlje. Od terapijskih opcija koje su danas na raspolaganju, velik dio trenutne „ponude“ odnosi se na generičke lijekove, koji su zahvaljujući razvoju novih oblika doziranja, novih formulacija, postali poželjniji farmaceutski proizvodi od svojih originalnih inačica (2).

Međutim, prije nego što se spomenu neka od najnovijih dostignuća farmaceutske tehnologije, potrebno je ukratko opisati osnovne pojmove farmakokinetike.

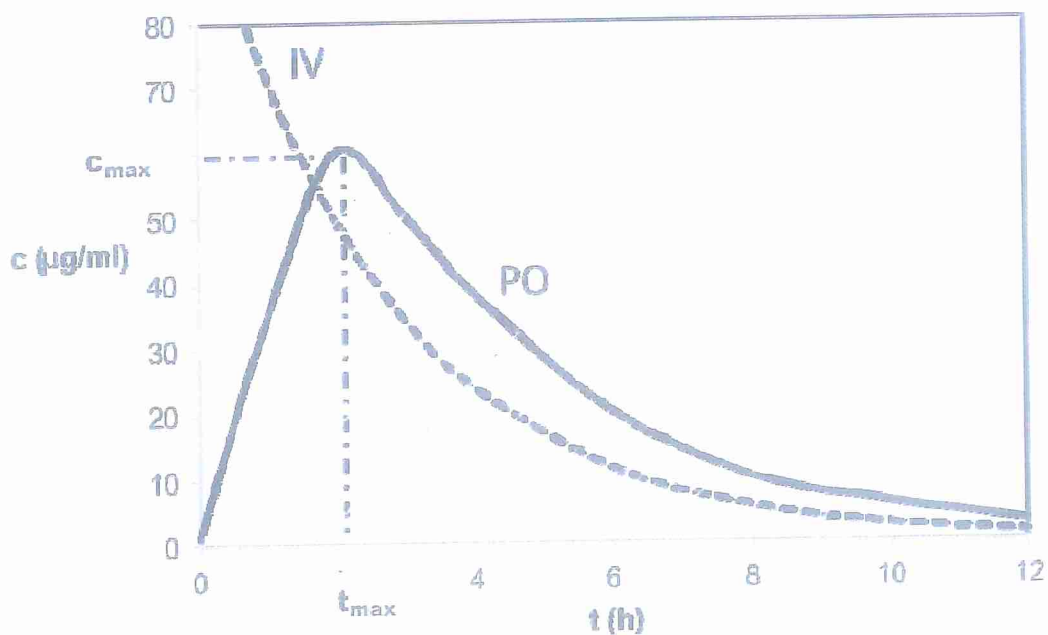
## VAŽNOST FARMAKOKINETIKE

Farmakodinamika je orijentirana na istraživanje što lijek radi tijelu, a farmakokinetika (engl. pharmacokinetics, skraćena PK) dio je farmakologije koji prati što tijelo radi nekoj aktivnoj tvari, primjerice lijeku, otrovu ili nutrijentu. Farmakokinetika proučava apsorpciju supstancije, tj. kemijskog spoja u krv, njenu raspodjelu po tjelesnim tekućinama i tkivima, metabolizam i izlučivanje lijeka i njegovih potencijalnih metabolita, što se zajedno opisuje skraćenicom ADME (engl. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion). Metabolizam i ekskrecija čine zajedno eliminaciju.

PK analiza temelji se na praćenju vremenske promjene koncentracije spoja u krvnoj plazmi nakon administracije u određenoj dozi na određen način. Iz c-t krivulje (slika 1.) određuju se sljedeći PK parametri na osnovi kojih se određuje učestalost davanja lijeka, doza i vrijeme:

1. Površina ispod krivulje AUC (engl. Area Under Curve) – kao opseg apsorpcije i sistemske raspoloživosti lijeka. Uzima se da je lijek koji se daje direktno u venu ujedno i 100 % raspoloživ.
2. Biodostupnost – sistemski dostupan udio lijeka koji se daje oralno u odnosu na direktnu vensku primjenu.
3.  $c_{\max}$  - najveća koncentracija lijeka u plazmi nakon primjene.
4.  $t_{\max}$  – vrijeme postizanja  $c_{\max}$ .
5. Klirens (CL) - volumen krvne plazme očišćen od lijeka u jedinici vremena.
6. Volumen raspodjele ( $V_d$ ) - prividni /hipotetski volumen tijela u koji se aktivna tvar raspodijelila.
7.  $k_e$  konstanta brzine eliminacije lijeka.
8. Poluvijek eliminacije  $t_{1/2}$  ( $t_{1/2} = \ln 2 / k_e \sim V_d / CL$ ).

Stacionarno stanje karakterizirano dinamičkom ravnotežom apsorpcije i eliminacije lijeka postiže se za nekoliko  $t_{1/2}$  pri pravilnom doziranju tvari. Oralnom primjenom lijek mora proći probavni sustav, općenito je njegova biodostupnost manja od 100 %. Primjerice, za 500 mg doze, antibiotik azitromicin iako slabije biodostupan (oko 40 %), ima velik  $V_d = 14$  L/kg i dugo poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2}$  oko 13 h. Vrijeme  $t_{\max}$  je oko 2,5 h. Djelatna tvar andola i aspirina, acetilsalicilna kiselina ima znatno manji  $V_d$  oko 0.1–0.2 L/kg i kraće poluvrijeme  $t_{1/2}$  oko 3 h, ali je gotovo 100 % biodostupna i  $t_{\max}$  je oko 50 min. Uzimajući sve navedeno u obzir, lijek azitromicin, treba se i uzimati u dužim vremenskim razdobljima i doziranje je



Slika 1. Vremenska promjena koncentracije aktivnog spoja  $c$  (µg/ml) u plazmi nakon primjene per os (PO —) i intravenozno (IV ----).

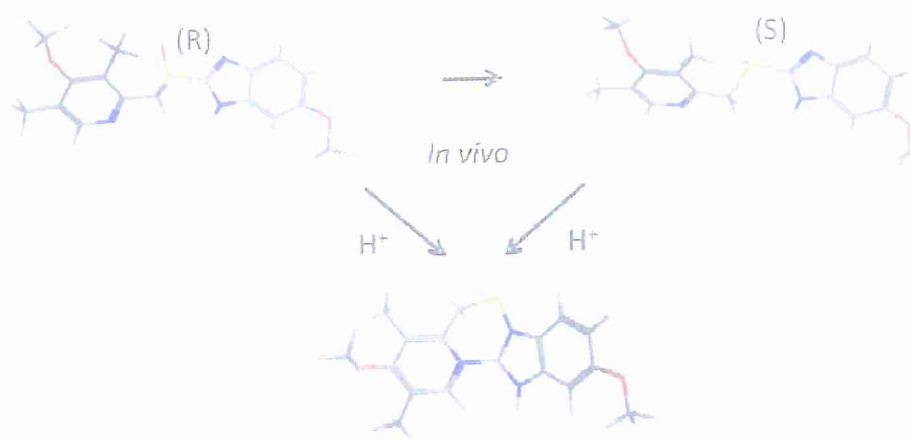
ograničeno na jednu dozu dnevno, u usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom koja se može uzeti i do 4 puta dnevno.

PK karakteristike lijeka ovise o dozi, načinu i mjestu primjene te formulaciji. Stoga je u određivanju PK svojstava uveden i proces „liberacije“ ili otpuštanja. On prati utjecaj brzine oslobađanja lijeka iz dane formulacije (engl. LADME). Da bi neškodljiva molekula, kemijski spoj koji pokazuje određenu biološku aktivnost na molekulskom i staničnom nivou, postao lijek i medicinski produkt, mora biti aktivan na određenom mjestu, u određeno vrijeme na velikoj populaciji pacijenata. Optimalni farmaceutski pripravak omogućava brzu i dostatnu biodostupnost te molekule, time ujedno i njenu farmakološku učinkovitost. Kod oralne primjene lijeka cilj je povećanje apsorpcije u probavnom sustavu ili/i smanjenje metaboličke transformacije i aktivnosti. Apsorpcija malih kemijskih spojeva ovisi jako o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima, prvenstveno o topljivosti u vodi i permeabilnost kroz stijenku crijeva. Fizikalno-kemijska svojstva nekog spoja mogu se mijenjati formiranjem soli s različitim protuionima, selekcijom određenog izomera, ili pak kristalne forme – polimorfa, mijenjanjem veličine čestica, kao i dodavanjem raznih neaktivnih ekscipijensa ili punila.

Ako dvije formulacije – farmaceutska proizvoda iste aktivne molekule imaju isti *in vivo* učinak, odnosno nema (statistički) značajne razlike u brzini ( $c_{max}$  i  $t_{max}$ ) i opsegu apsorpcije (AUC), tj. biodostupnosti, kao i u efikasnosti i neškodljivosti te molekule, te formulacije, tj. proizvodi su bioekvivalentni. Studiji bioekvivalencije provode se za istu molarnu koncentraciju aktivne tvari i isti način primjene na određene propisane načine od regulatornih agencija za lijekove. U SAD-u je to FDA (engl. *Food and Drug Administration*, USA), u Europi EMA (engl. *European Medical Agency*), kod nas je

to služba pri Agenciji za lijekove Republike Hrvatske. Pritom se pod istom aktivnom supstancijom podrazumijevaju razne soli, izomeri, smjese izomera, razni polimorfi ili kristalni oblici, kompleksi ili derivati istog aktivnog spoja, ako se značajno ne razlikuju u efikasnosti i / ili (ne)škodljivosti.

Proces nastanka i razvoja raznih formulacija za određenu aktivnu molekulu (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) i studije bioekvivalencije ključne su u generičkoj farmaceutskoj industriji. Omeprazol je, primjerice, izvorno biodostupan kao racemična smjesa (S) i (R) enantiomera (slika 2.). Međutim, prilikom gubitka patentnih prava, dvadeset godina po isteku patenta, originalni proizvođač AstraZeneca umjesto racemata, prelazi na čisti (S) enantiomer pod imenom esomeprazole (jer u *in vivo* uvjetima u tjelesnim tekućinama, (R)-enantiomer prelazi u (S)-enantiomer (3)). AstraZeneca na taj način produžuje svoje pravo na osnovnu supstanciju i zadržava ekskluzivnost u proizvodnji i prodaji lijeka. Sa stanovišta mehanicističke kemije i biokemije razlika ne postoji, jer u kiseloj sredini oba enantiomera prelaze u akiralni aktivni sulfenamid, koji reagira s cisteinskim ostatkom protonske pumpe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza i time inhibira proizvodnju želučane kiseline u stanicama želučane sluzokože.



Slika 2. Omeprazol je racemična smjesa (R,S)-5-metoksi-2-((4- metoksi-3,5-dimetilpiridin-2-il) metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazola. In vivo u kiseloj želučanoj sredini oba enantiomera prelaze u isti aktivni ciklički oblik sulfenamid.

## AH TI KRISTALI...

Polimorfizam ili nastanak raznih kristalnih oblika je svojstvo krutih tvari (slika 3.).

Slika 3. (a) Kalcij-karbonat u prirodi nalazimo kao kalcit (desno) – romboedarski polimorf, i aragonit (lijevo) – ortoromski polimorf. (b) Dvije konformacije ritonavira tvore dva različita kristalna oblika – topljiviji, ali metastabilan monoklinski polimorf I i stabilan, ali netopljiv i neaktivan ortoromski oblik II.

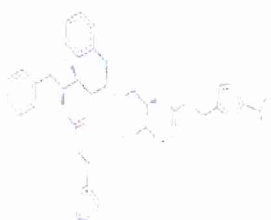


(a)

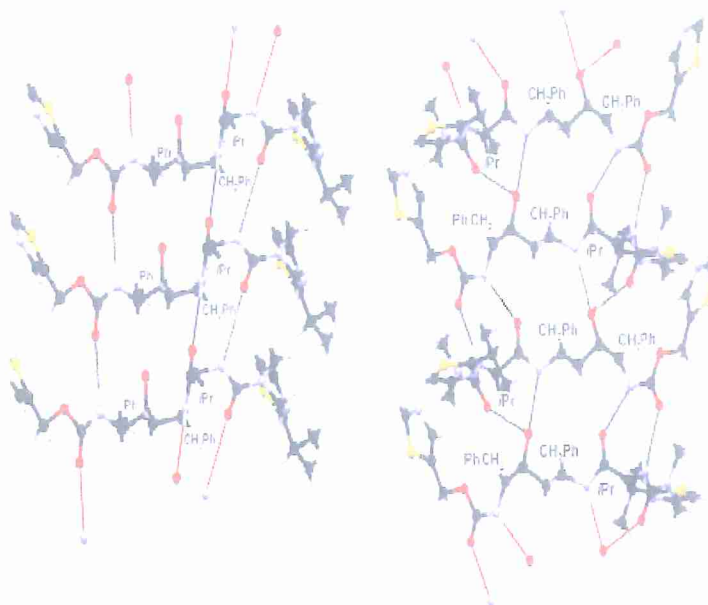


(b)

2-dimenzionalni prikaz



3-dimenzionalne kristalne strukture



Danas je uobičajeno da samo jedna, određena kristalna forma, odnosno polimorf aktivne tvari (same ili i kombinaciji s neaktivnim aditivom) dobije odobrenje za primjenu kao lijek (engl. *Regularly approval*). Kristalna forma može značajno utjecati na stabilnost pripravka, na njegovu topljivost i brzinu otapanja u vodi, time i na njegovu biodostupnost (4). Takav primjer je i konformacijski polimorfizam ritonavira (slika 3.), gdje prisutnost forme II u „tragovima“ uzrokuje termodinamički povoljniju transformaciju aktivne forme I u stabilniji oblik II (5).

Dobrom formulacijom moguće je znatno povećati biodostupnost slabo topljivih molekula, kao što je to slučaj s pojedinim vitaminima, mineralima te aminokiselinama koji djeluju kao antioksidansi. Primjer „pametne“ formulacije je novi oblik multivitaminskog pripravka poznat pod nazivom PLIVIT Total - tablete s produljenim oslobađanjem.

Poznato je da vitamine ljudsko tijelo ne može sintetizirati i mora ih uzimati putem hrane. Vitamini su male tvari jako značajne za ljudski organizam. Vitamini topljivi u vodi (B-kompleks i C) sudjeluju u procesima iskorištavanja energije u organizmu i umnožavanja i izgradnje stanica u tijelu. Višak tih vitamina se lako izlučuje

iz organizma, što nije slučaj s vitaminima topljivim u mastima (A, D, E, K), koji se nagomilavaju u masnim stanicama. Pojedini vitamini (npr. C, E i A) i minerali (selen, cink, željezo) poznati su antioksidansi (tvari koje uklanjaju slobodne radikale čiji višak oštećuju stanice) važni za prevenciju niza bolesti, za usporavanje procesa starenja i produženje vitalnosti.

Aminokiseline su građevni elementi proteina koji izgrađuju naše tijelo, mogu djelovati kao enzimi i hormoni te predstavljaju potporu imunološkom sustavu. Esencijalne aminokiseline su one aminokiseline koje naše tijelo ne može samo sintetizirati odnosno stvoriti, već ih moramo unositi hranom.

PLIVIT Total tablete s produljenim oslobađanjem je multivitaminski proizvod, koji za razliku od ostalih multivitamina pruža dugo i kontrolirano djelovanje. Time omogućuje veću iskoristivost vitamina, minerala i aminokiselina u organizmu tijekom cijelog dana (<http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/21110/Pametna-farmaceutska-rjesenja.html>). U ovoj se formulaciji koristi inovativno rješenje znanstvenika u dizajniranju i proizvodnji „nosača“ sastavljenog od celulozne mrežice i u vodi topljivih vlakna. Vitamini, minerali i aminokiseline „zarobljeni“ su u toj mrežici sve dok ne dođu u dodir s vodenim medijem crijevne tekućine. Pod utjecajem vode, niti od celuloze se raspliću jer vlakna bubre. Rezultat je uspostava ravnotežnog otpuštanja malih aktivnih tvari. Koja je posljedica? Ona se očituje u dvostruko duljem poluvremenu života vitamina i minerala nego što je to slučaj s ostalim multivitaminskim preparatima. Posebno je to važno za vitamine topljive u vodi, koji kad se uzmu u velikoj količini odjednom, vrlo brzo budu izlučeni urinom. Aminokiseline, jednako tako imaju transportere koji ih prenose iz crijeva u krv, no ovakvim sporim otpuštanjem koje se događa dozirano i postupno, ne dolazi do zasićenja tih „nosača“, te se one ravnomjerno tijekom više sati polako oslobađaju iz ove celulozne mrežice i ulaze direktno u krv.

Uz takve i slične formulacije s postupnim oslobađanjem aktivnih tvari dolazimo do standarda, koji osiguravaju maksimalnu prilagodljivost krajnjim korisnicima – pacijentima i gotovo neprimjetno utječu da je kontinuitet uzimanja preparata ili pak terapije višestruko bolji u odnosu na višednevno doziranje.

## LITERATURA

1. Verbanac D. Predictivemethods as a powerfultool in drug discovery. *Biochemia Medica* 2010; 20: 314-318.
2. Patrick J. Crowley, Luigi G. Martini, Formulation design: new drugs from old, *Drug Discov. Today* 1 (4) 2004 537-542.
3. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 2(2):132-9.
4. K. Kawakami, Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(6) 2012 480-495.
5. J Bauer, S Spanton, R Henry, J Quick, W Dziki, W Porter, J Morris. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm. Res.* 2001 18(6):859-866.





# FARMACEUTSKI TEHNIČAR

**HRVATSKO DRUŠTVO FARMACEUTSKIH TEHNIČARA**  
*CROATIAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL TECHNICIANS*  
1956. Zagreb

Memoroidalne tegobe  
konstipacija

Galenski laboratorij  
Ljekarne Osijek

Farmaceutski  
tehničar u galenskom  
laboratoriju

Bolesti usne šupljine  
kod djece

Zubni amalgam

Prehrana u zimsko  
doba

Perjerenje u ljekarni

Istraživanje prof.  
Andrewa Brauna

**1956-2012.**  
56 godina  
djelovanja

ODINA XV - BROJ 63



PROSINAC 2012 STRUČNO INFORMATIVNI ČASOPIS ISSN 0350-5715