

# SKRYTÝ SVĚT FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU



# DEFINICE MEDICINÁLNÍ (FARMACEUTICKÉ) CHEMIE

- Medicinální chemie se zabývá objevováním, vývojem, identifikací a interpretací působení biologicky aktivních látek na molekulární úrovni.
- Důraz je kladen na léčiva, ale zájem medicijního chemika není omezen pouze na léčiva, ale zahrnuje bioaktivní látky obecně.
- Medicinální chemie také zahrnuje syntézu, studie a identifikaci metabolických produktů léčiv a podobných látek.

- Do poloviny 19.století byly zdrojem léčiv pouze přírodní zdroje (byliny, stromy, kořeny, houby);



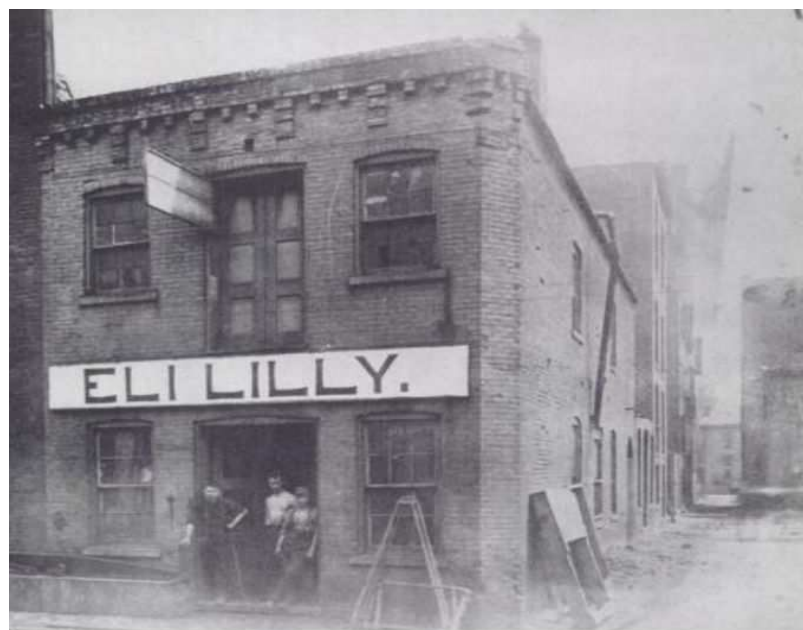
- 1869 – příprava prvního syntetického léčiva –chloral hydrátu (sedativum a hypnotikum);
- První farmaceutické společnosti postupně vznikaly z textilního a ropného průmyslu;

- 1668 byla založena firma Merck v Německu (1891 byla vytvořena americká pobočka);
- 1856 William Henry Perkin byl pověřen svým učitelem (August Wilhelm von Hofmann), aby se pokusil připravit chinin z anilinu. Místo toho připravil mauveine.

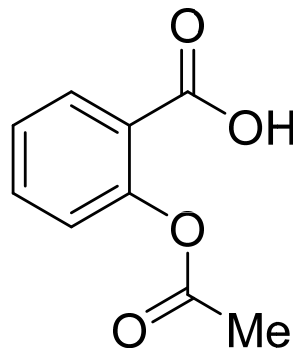




- 1876 byla založena firma Eli Lilly (1923 první komerčně dostupný insulín, první pracovní instrukce, systematická kontrola kvality);



- 1899 firma Bayer uvádí na trh léčivo Aspirin® (antipyretikum, protizánětlivý prostředek; dnes se vyrábí v objemu více jak 40 000 tun ročně);



Arthur Eichengrün (vedoucí farmaceutické divize)

Felix Hoffmann (chemik)

Heinrich Dreser (vedoucí farmakologické sekce odpovědné za klinické studie)

# PŘÍBĚH COCA-COLA®

- Receptura byla vytvořena v roce 1886 jako léčivo Johnem S. Pembertonem pro snížení bolesti způsobené zraněním v Občanské válce;
- V originální receptuře byly použity opium a ethyl alkohol (odstraněny z receptury v 30.letech 20.století).

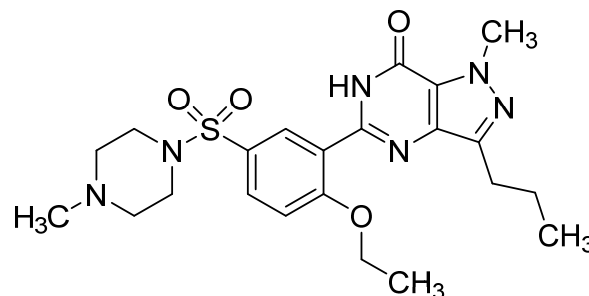


# PŘÍBĚH PENICILINU

- Sir Alexander Fleming - 28.září 1928 – náhodné pozorování kontaminované Petriho misky;
- Howard Florey – profesor patologie, schopný manažer, který dokázal získat finance pro velkou laboratoř a navíc byl schopný učinit důležitá rozhodnutí;
- Ernst Chain – zásadně se podílel na přípravě čistého penicilinu;
- Mary Hunt („Mold Mary“) – 1941 – laboratorní technička – objevila nový kmen plísni, který byl 1000x účinnější než kmen objevený Flemingem.



# PŘÍBĚH VIAGRY



Původně připraven a testován pro jinou indikaci – hypertenzi a anginu pectoris;  
Všímavá sestra při klinické studii změnila osud tohoto léčiva

- Řasenka byla vynalezena lékárníkem Thomasem Williamsem v roce 1910, který je vyrobil pro svou sestru Maybel z uhelného prachu a vazelíny;
- Thomas založil firmu Maybelline na počest své sestry.



# LÉČIVA

## Originální vs. generické přípravky



## Léčivá substance (API) vs. léková forma



# VÝROBCI FARMACEUTICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

**Výrobci originálních přípravků**

**Výrobci generických přípravků**

# OBJASNĚNÍ A KONKRETIZACE POJMŮ

- Forma podávání
  - Síla
  - Kvalita
  - Účinnost (bioekvivalence)
  - Zamýšlené použití
- Cena generických léčiv vs. přípravků od originálních výrobců
- Obecné pokyny (guidelines) autorit (SUKL, EMEA, FDA, ostatní) týkající se GMP, čistoty, obsahu zbytkových rozpouštědel apod.)

# KLINICKÉ STUDIE

**Fáze 1** – screening bezpečnosti (20-80 zdravých dobrovolníků) – určí se bezpečné dávkování a identifikují se případné vedlejší účinky;

**Fáze 2** – vytvoření testovacího protokolu (100-300 pacientů) – zjištění účinnosti a dalších údajů o bezpečnosti;

**Fáze 3** – Finální testování (1000-3000 pacientů) – potvrzení účinku, monitoring vedlejších účinků, srovnání s běžně podávanými léky; po úspěšném ukončení této fáze je léčivo obvykle schváleno;

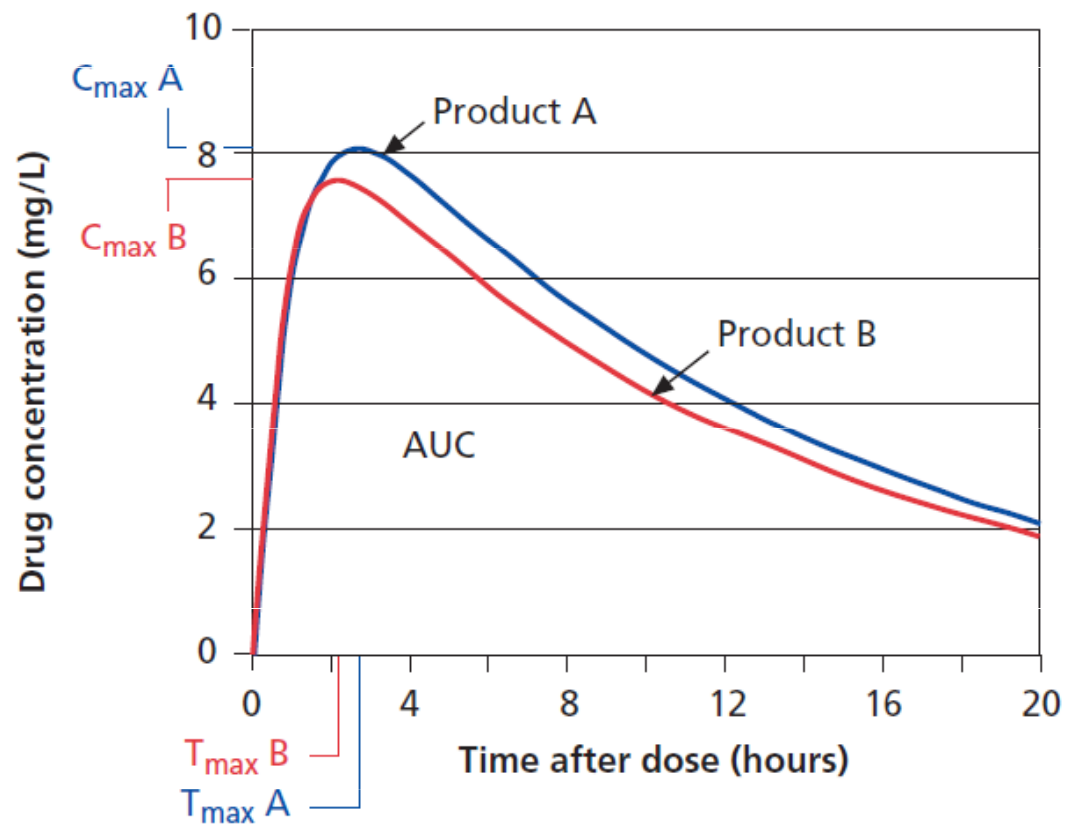
**Fáze 4** – Pokračující studie po schválení – shromažďování dalších informací o rizicích, výhodách a optimálním užívání;



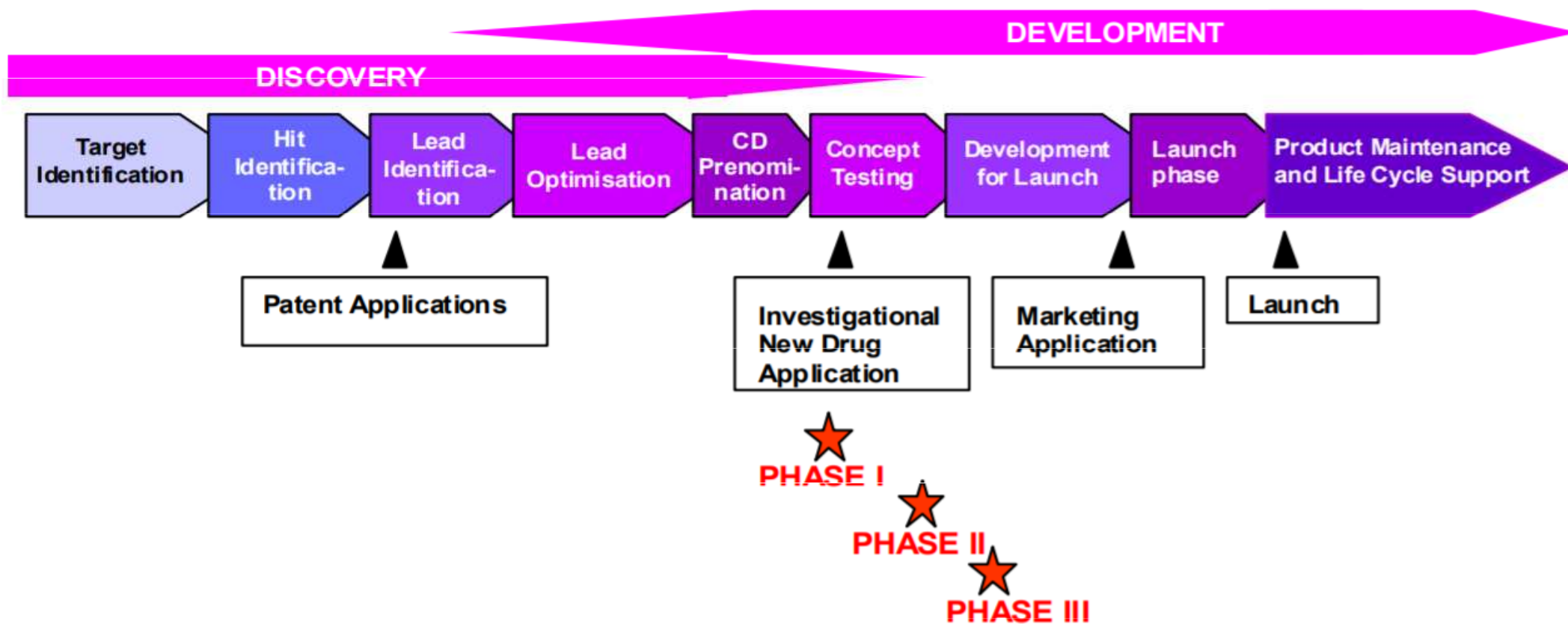
# BIOEKVIVALENCE

- Farmakokinetický pojem, který hodnotí biologickou ekvivalenci dvou léčiv;
- Dva farmaceutické produkty jsou bioekvivalentní, jestliže jsou farmaceuticky ekvivalentní a jejich biologická dostupnost (rychlost a rozsah působnosti) po podání ve stejném množství mají podobný účinek, který s ohledem na účinnost i bezpečnost může být považován v zásadě za shodný.

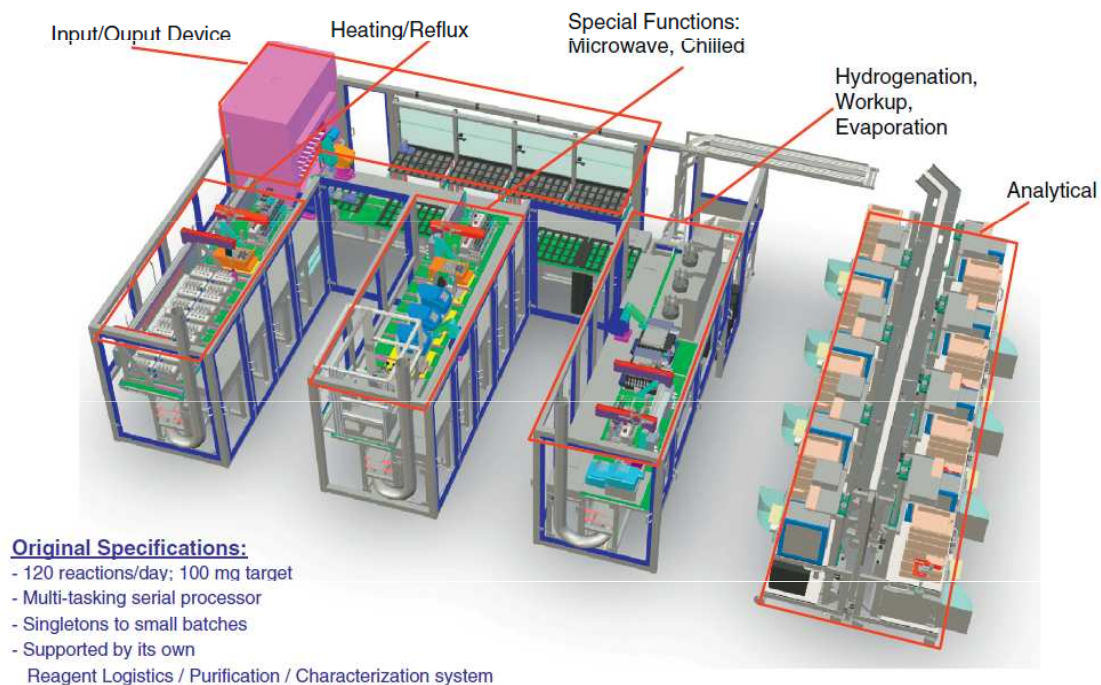
# BIOEKVIVALENCE



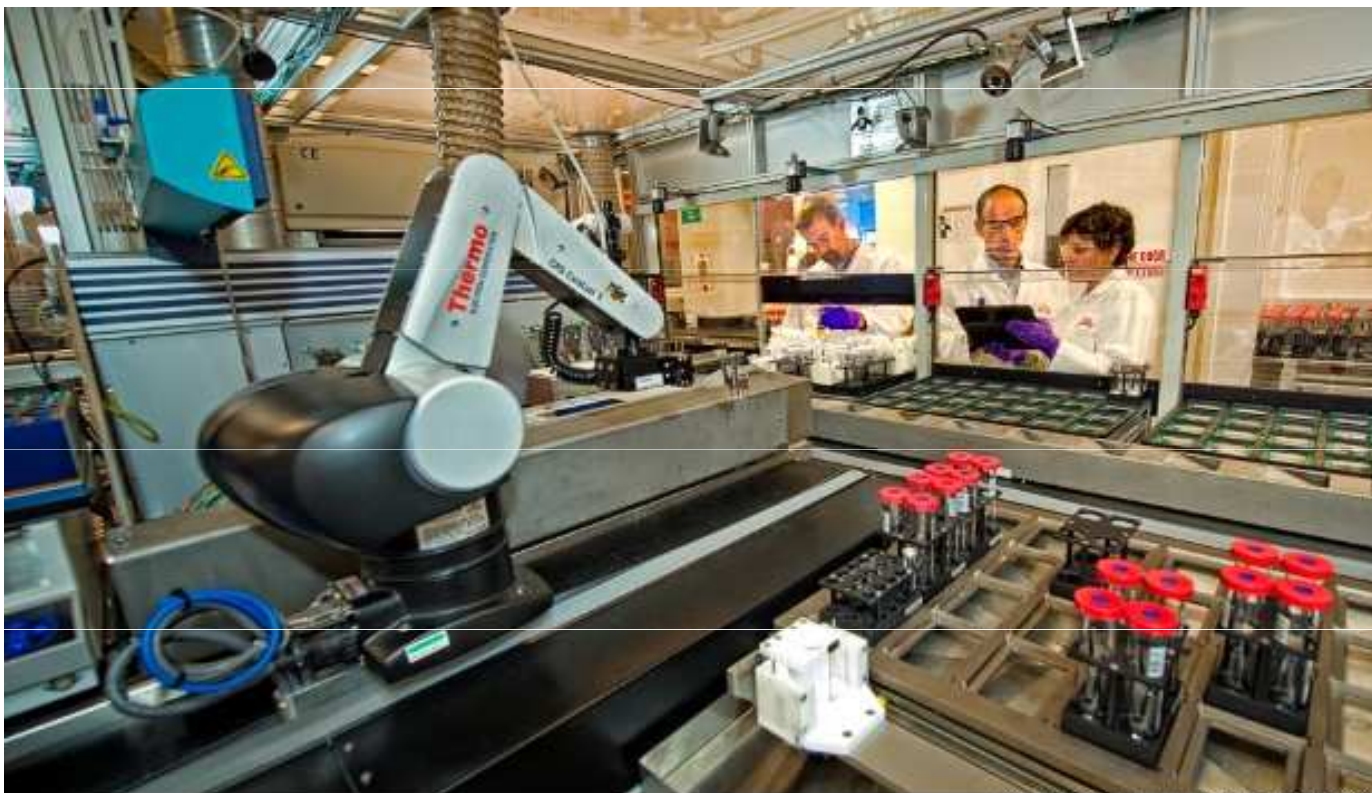
# VÝVOJOVÉ FÁZE



# OPTIMALIZACE CÍLOVÉ MOLEKULY



# OPTIMALIZACE CÍLOVÉ MOLEKULY



COURTESY: ELI LILLY AND COMPANY

# PŘÍPRAVA A VÝBĚR SYNTETICKÉ CESTY

S  
E  
L  
E  
C  
T

KRITÉRIUM	SOUVISEJÍCÍ	MOŽNÉ VÝZVY
SAFETY	Proces, zdraví	Termální riziko, karcinogeny, hypersensitivita
ENVIRONMENTAL	Odpady, životní prostředí	Spalování odpadních rozpouštěděl, toxiny
LEGAL	Intelektuální vlastnictví	Ochrana látky, procesu
ECONOMICS	Náklady, koncentrace	Délka syntézy, náklady na jednotlivé operace
CONTROL	Kontrola parametrů kvality, vlastnosti	Specifikace, GMP požadavky
THROUGHPUT	Časová linka výroby	Návaznost kroků, operací, transfer, dostupnost chemikálií



# LEGAL

- V civilizovaných zemích musí být komerční výroba prováděna bez narušení práva a intelektuálního vlastnictví jiných subjektů;
- Legální konflikty mohou nastat kdykoliv a patentové spory jsou velmi časté;
- Regulované a zakázané látky;
- Využití neakceptovatelného množství;
- Transport nebezpečného materiálu;
- Licence
- Porušení práva třetí strany;

# LEGAL

- Látková ochrana
- Procedurální ochrana
- Ochrana využití
  
- **Novost** (porovnání se současných známým stavem)
- **Vynálezeký krok**
- **Praktické využití**

# LEGAL

- Patentové přihlášky
  - Národní
  - Regionální
  - Světové

**Patent nedává automatické právo jej využívat**  
**Je nutné neporušovat intelektuální vlastnictví třetí strany**

# CONTROL

- Soulad s platnými předpisy autorit (guidelines) pro konkrétní region (FDA, EMEA, ASEAN, ICH)
- **Specifikace**, které určují akceptovatelnou kvalitu (nutné pro registraci výrobku na trhu)
- Nečistoty – známé, neznámé
- Mutagenní nečistoty (M7)
- Solváty, stabilita (TGA, DSC, ...)
- Stabilitní testy pomocí zrychlených degradačních studií
- Polymorfismus, těžké kovy
- DoE, QbD, PAT

# THROUGHPUT

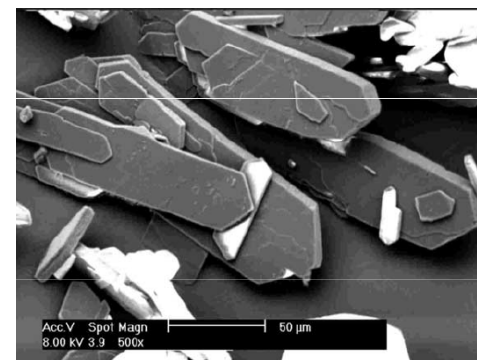
- Množství materiálu, které může být vyrobeno za jednotku času;
- Obvykle je určováno na konci vývoje pro konkrétní optimalizovanou syntetickou cestu;
  - Chemický výtěžek, počet, kapacita a dostupnost jednotlivých reaktorů;
  - Reakční časy, čas pro zpracování reakční směsi;
  - Limitující koncentrace
  - Počet kroků
  - Konvergence
  - Použití speciálního zařízení

# POLYMORFISMUS

Stejná molekula krystaluje ve více krystalových strukturách (polymorfech), které mají různou energii krystalové mřížky, body tání, rozpustnosti apod.



**Krystalová morfologie** – látka v závislosti na krystalizačních podmínkách může krystalovat v různých tvarech, ale její krystalová struktura **se nemění**





# POLYMORFISMUS

Kurt Vonnegut – Kolíbka

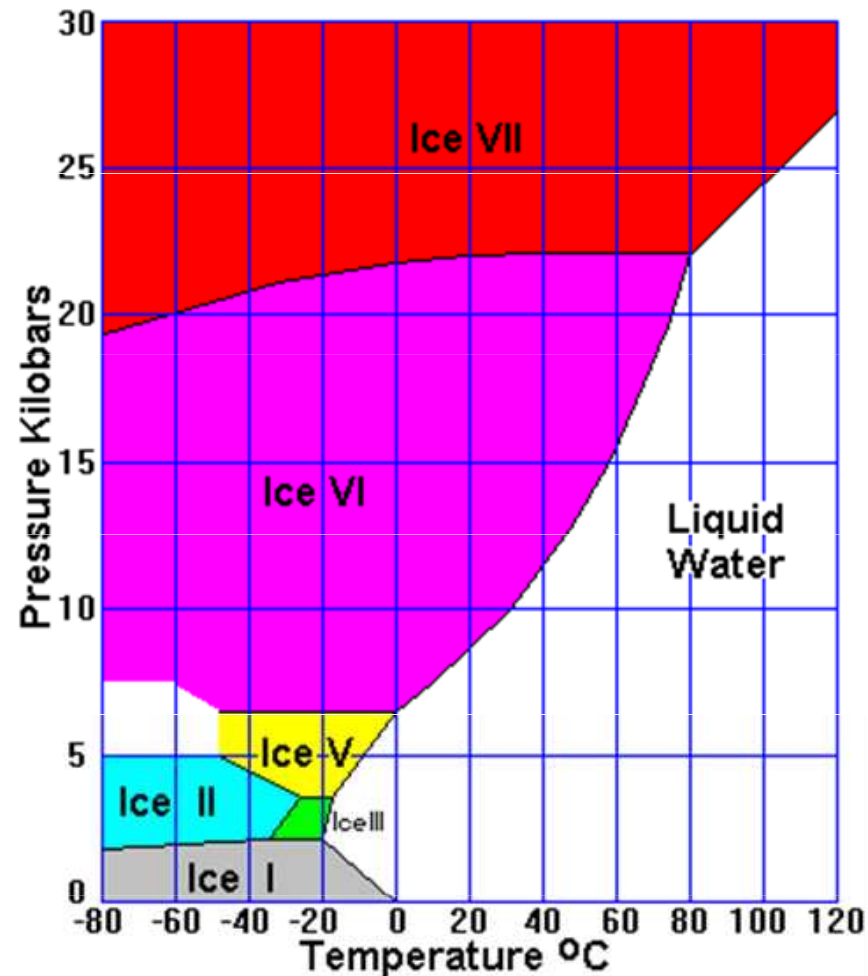
(údajně inspirován Irvingem

Langmuirem (Nobelova cena

1932)

**Led IX** skutečně existuje, je stabilní při teplotách pod 140 K a tlacích mezi 200 a 400 MPa;

- Nemá vlastnosti popsané v románu



# POLYMORFISMUS

## McCronovo pravidlo

Každá molekula je potenciaálně polymorfní, počet polymorfů dané látky závisí na množství peněz, času a energie investovaných do jejího výzkumu.

## Mizející polymorf

**Ritonavir** (Abbott Lab.) – 1992 (HIV a AIDS)

NDA – 1995

FDA povolení – 1996

Problémy s disolucí – 1998

Forma I se přeměnila na TD stabilnější Formu II

Nový výzkum a vývoj – nová technologie zaručující Formu I (chlazené želatinové kapsle)

# POLYMORFISMUS

## POLYMORFY KAKAOVÉHO MÁSLA

Krystalová forma	Podmínky přípravy	Bod tání [°C]
I	Velmi rychlé ochlazení taveniny	17,3
II	Rychlé ochlazení taveniny 2 °C/min.	23,3
III	Krystalizace taveniny při (5 – 10) °C	25,5
IV	Krystalizace při (16 – 21) °C	27,3
V	Pomalá krystalizace taveniny	33,8
VI	Vzniká spontánně z formy V při pokojové teplotě během několika měsíců	36,3

# ZÁVĚR

Moje zkušenost je taková, že procesní chemie je jízda na horské dráze, s ohromnými vzestupy a propady, při které se v rychlosti učíte potřebné teorie a koncepty od kolegů a literatury, a současně se snažíte splnit časový plán a dosáhnout vytyčených milníků.

Peter J.Harrington Pharmaceutical Process Chemistry for Synthesis Rethinking the Routes to Scale-up, Wiley, 2011