

# BUDOU LÉČIVY BUDOUCNOSTI MALÉ MOLEKULY NEBO BIOLOGICKÁ LÉČIVA?

STANISLAV RÁDL, ONDŘEJ DAMMER a LUDĚK RIDVAN

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10  
 Stanislav.radl@zentiva.com,  
 Ondrej.dammer@zentiva.com, Ludek.ridvan@zentiva.com

Došlo 17.3.22, přijato 13.5.22.

Klíčová slova: malé molekuly, biologická léčiva, biosimilární léky, polymorfy, solváty, kokrystaly, amorfni pevné disperze, lipidické formulace

• <https://doi.org/10.54779/chl20220471>

## Obsah

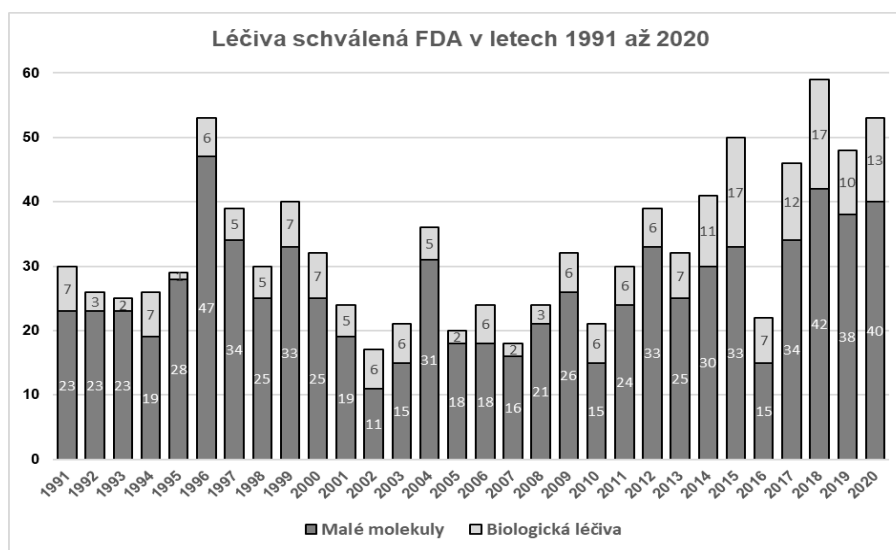
1. Úvod
2. Malé molekuly a biologická léčiva
3. Pokroky v oblasti léčiv s malými molekulami
4. Problémy řešené v souvislosti s aplikací malých molekul
  - 4.1. Proléčiva
  - 4.2. Pevné formy účinných látek: polymorfy, solváty, soli a kokrystaly
  - 4.3. Amorfni pevné disperze
  - 4.4. Lipidické formulace
5. Koexistence malých molekul s biologickými léčivy
6. Závěr

## 1. Úvod

Když se stal jeden z autorů tohoto příspěvku (SR) skoro před 30 lety členem širší redakční rady mezinárodního časopisu *Drugs of the Future*<sup>1</sup>, pojednával tento časopis v podstatě pouze o takzvaných „malých molekulách“ (small molecules). S nástupem biologických léčiv na počátku 90. let se situace začala měnit, ale stále počet schválených biologických léčiv nedosahuje počtu schválených léčiv s malými molekulami. Např. v roce 2018 americký regulační úřad FDA (Food and Drug Administration) schválil sice největší počet biologik v historii (17), ale také 42 malých molekul (obr. 1). Zjevně tedy léky budoucnosti budou představovány oběma zmíněnými třídami léčiv. V následujícím textu bychom chtěli osvětlit hlavně roli malých molekul v terapii, včetně problémů, které zavádění takových léčiv provází.

## 2. Malé molekuly a biologická léčiva

Pod pojmem malé molekuly se ve farmacii obvykle míní látky s jednotnou strukturou o poměrně nízké molekulové hmotnosti. Většinou jsou schopné se dostat dovnitř buněk a tam zprostředkovávat svoji biologickou aktivitu. Dalším aspektem malých molekul je, že je lze podávat řadou způsobů a pokud mají vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti, tak i orální cestou. Vzhledem k jednotné struktuře a malé velikosti lze tato léčiva snadno charakterizovat a také analyticky sledovat jejich čistotu. Byly to právě



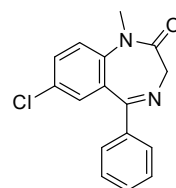
Obr. 1. Počet malých molekul a biologických léčiv schválených v letech 1991 až 2020

malé molekuly, které během minulého století dosáhly významných úspěchů v léčbě řady onemocnění a které pomohly současným farmaceutickým firmám k dosažení jejich věhlasu a bohatství. Většina léků s ročními prodeji nad milion amerických dolarů, takzvaných „blockbusterů“, patřila dlouho k malým molekulám. V 60. a 70. letech minulého století takovým léčivem byl benzodiazepin diazepam (Valium), který se záhy po jeho zavedení v roce 1963 stal „blockbusterem“ a po několik desetiletí zůstal v USA nejprodávějším lékem na předpis. Dalším průlomem bylo hypolipidemikum atorvastatin (Lipitor, Sortis), který v letech 2003–2011 přinášel firmě Pfizer ročně obrát několika miliard USD s vrcholem 13 miliard v roce 2006 (cit.<sup>2</sup>). Vzhledem k jednotkové ceně není žádným překvapením, že monoklonální protilátka adalimumab (Humira) firmy AbbVie několik let po svém schválení překonala svými prodeji atorvastatin a stala se největším „blockbusterem“ všech dob.

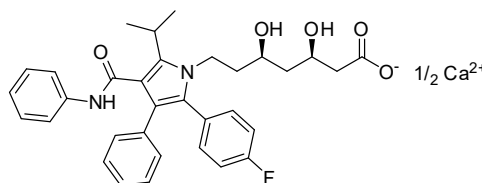
Většina malých molekul je získávána chemickou syntézou nebo z přírodních zdrojů, popřípadě chemickou modifikací prekurzorů získaných z přírodních zdrojů. Mezi malé molekuly ale také patří klasická antibiotika získávaná fermentačně. Podobně jsou biotechnologicky získávány i další typy malých molekul. Z těch známějších lze zmínit první schválené statinové hypolipidemikum lovastatin (Mevacor) nebo orlistat (Xenical) k léčbě obezity.

Na druhou stranu biologická léčiva (biofarmaceutika)<sup>3</sup> jsou složité organické struktury, obvykle nemající jednoduchou strukturu. My se v následující diskusi budeme věnovat hlavně monoklonálním protilátkám (-mabům), které představují zdaleka největší část nově schvalovaných biologických léčiv<sup>4,5</sup>. Díky svojí velké molekule tyto látky obvykle nejsou schopny proniknout do buněk a svoji biologickou aktivitu zprostředkovávají mimo buňky. Vzhledem k jejich charakteru nelze biologická léčiva snadno strukturně charakterizovat a stávajícími analytickými metodami nelze spolehlivě sledovat jejich čistotu.

S rozvojem molekulární biologie a podobných věd



diazepam



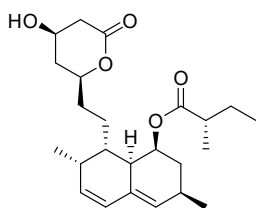
atorvastatin

došlo za posledních 50 let k výraznému rozvoji v oblasti biologických léčiv a někteří experti předpokládali rychlou dominanci těchto léčiv ve většině terapeutických oblastí. Ve skutečnosti malé molekuly stále dominují jak ve výzkumu, tak v terapii většiny onemocnění. Tento fakt má řadu příčin, mezi něž patří jak nemožnost orálního podání, tak vysoká cena těchto léčiv. Dalším důvodem je fakt, že u malých molekul vzhledem k relativně nízké molekulové hmotnosti a jednoduchým chemickým strukturám jsou jejich farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti obvykle předvídatelnější než je tomu u biologických léčiv. A i když některá léčiva s malou molekulou, zvláště ta z přírodních zdrojů nebo ta přírodními látkami inspirovaná, jsou strukturně velmi složitá, jsou jejich výroba a čištění ve srovnání s biologickými léčivy obvykle poměrně jednoduché. Výsledkem je fakt, že většina malých molekul může být cenově mnohem dostupnějšími, zvláště v okamžiku vstupu generických ekvivalentů na trh, kdy dochází k významnému snížení jejich ceny. U biologických léčiv sice také po uplynutí patentové ochrany mohou nastoupit takzvaná biosimilární léčiva<sup>6</sup>, cenová eroze v této oblasti ale nebývá tak výrazná jako u generik. To je dáno jednak značnou složitostí výroby biologických léčiv, do značné míry ale také tím, že vzhledem k složitosti jejich výroby a kontroly jakosti zde neexistuje tak ostrá konkurence jako u generických léčiv.

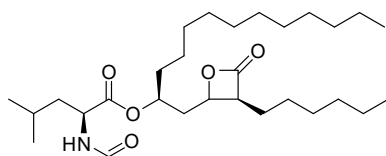
Zvláště v onkologii se biologická léčiva velmi rychle stala nepostradatelnou součástí terapie, kde naplňují nenaplněné klinické potřeby, které malé molekuly nemohou uspokojit. Řada monoklonálních protilátek, jako je například trastuzumab (Herceptin), se stala základní cílenou terapií v léčbě řady onkologických onemocnění.

### 3. Pokroky v oblasti léčiv s malými molekulami

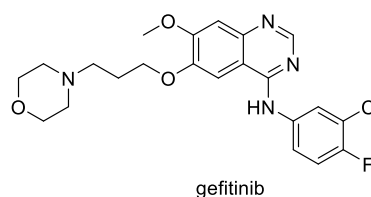
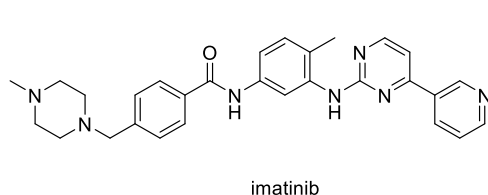
V tomto pojednání bychom rádi diskutovali roli malých molekul a biologických léčiv v různých terapeutických oblastech a ilustrovali naše názory příklady několika



lovastatin



orlistat



terapeutických oblastí. Vzhledem ke schopnosti řady malých molekul dostat se do buňky a tam ovlivňovat intracelulární děje, včetně těch zprostředkovaných proteiny, jsou a i v budoucnosti budou malé molekuly nepostradatelnou součástí terapie. Vzhledem k jednoduššímu získávání malých molekul ve velkých kvantech se dá předpokládat, že zvláště u léčby chronických a široce rozšířených onemocnění malé molekuly zůstanou pilířem klinické léčby.

Farmaceutický výzkum účinných látek v podobě malých molekul stále roste, avšak jejich povaha se mění – jsou často velmi špatně rozpustné a vysoce potentní. To přináší mnoho výzev pro farmaceutické firmy, které musejí měnit své výrobní trendy a průmyslové zázemí, aby mohly zformulovat nové účinné látky do léčivých produktů, které se stávají velmi komplexní a vyžadují použití inovativních technologií.

V současné době největší část nových léčiv s malými molekulami zaváděných do terapie patří do skupiny inhibitorů proteinových kinas, které inhibují těchto enzymů blokují přenos signálu v buňce. Brzy po zavedení prvního léčiva této kategorie, inhibitoru tyrosinové kinasy imatinibu (Gleevec) v roce 2001, následovalo v roce 2003 zavedení gefitinibu (Iressa). Obě léčiva používaná v onkologii, imatinib k léčbě určitých typů leukémie a gefitinib v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, se záhy stala „blockbustery“.

Následovalo schválení mnoha dalších léčiv založených na inhibici řady tyrosinových kinas. Zjistilo se, že u těchto léčiv je výhodnější, pokud inhibují současně několik kinas, a tak modernější léčiva této skupiny již nejsou selektivními inhibitory, ale jsou cíleny na několik různých enzymů. Kromě typických inhibitorů tyrosinových kinas některá nová léčiva inhibovala jejich různé subtypy, včetně Janus kinasy (např. ruxolitinib – Jakafi), Brutonovy kinasy (např. ibrutinib – Imbruvica), nebo serin-threoninové kinasy, jako jsou cyklin-dependentní kinasy (např. palbociclib – Ibrance). Nástup kinasových inhibitorů je patrný z toho, že od schválení imatinibu uplynulo

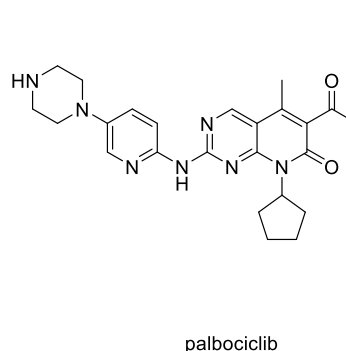
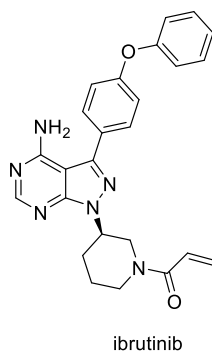
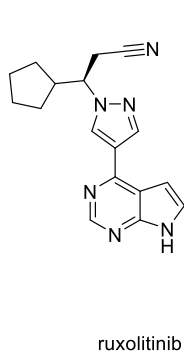
pouhých 20 let a v současné době je již registrováno kolem 70 kinasových inhibitorů.

#### 4. Problémy řešené v souvislosti s aplikací malých molekul

V průběhu vývoje medicínální chemie a farmakologie byla objevena řada platných principů, jejichž aplikací lze obecně získat malé molekuly, které svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi zajišťují přijatelnou úroveň farmakokinetických parametrů požadovanou pro orálně podávaná léčiva. Jedním z nich je takzvané Lipinského pravidlo 5 (cit. 7), jehož aplikací při optimalizaci struktury vyvíjeného léčiva došlo v posledních 20 letech k podstatnému zvýšení účinnosti tohoto procesu. Řada biologicky zajímavých látek působících novými mechanismy účinku (např. inhibitory proteinových kinas) ale spadají do oblasti sloučenin, které Lipinského pravidlo 5 nesplňují. Uvádí se, že se to týká zhruba poloviny nově zaváděných léčiv. V těchto případech se používá pro dosažení přijatelné biodostupnosti řada přístupů zahrnující chemickou a fyzikální modifikaci účinné látky. O nejčastěji používaných se zmíníme v následujícím textu.

##### 4.1. Proléčiva

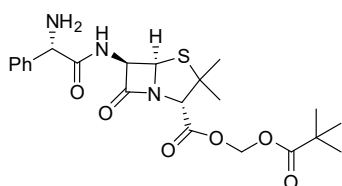
Proléčivo je neúčinná látka, která se teprve v organismu přemění na účinné léčivo. Původně se často teprve během vývoje, nebo dokonce během používání léčiva zjistilo, že k vyvolání požadovaného účinku se musí nejprve podaná látka metabolizovat. V současné době musí být již během vývoje léčiva známá jeho farmakokinetika a proléčiva jsou u účinných látek s nevhodnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi vyvíjena cíleně. Racionálním důvodem pro přípravu proléčiv je nejčastěji optimalizace absorpce, distribuce, metabolismu nebo vylučování léčiva, které obecně směřují ke zlepšení biologické dostupnosti



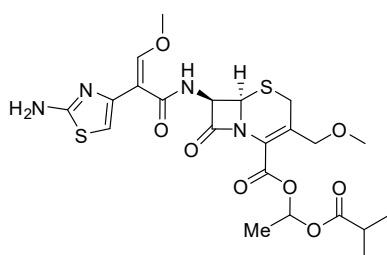
aktivní substance.

Tento článek nemá za cíl pojednávat o proléčivech, pokud ale máme diskutovat oblast zlepšení biodostupnosti léčiv, nemůžeme se této oblasti vyhnout. Pro bližší seznámení s problematikou existuje řada knih a několik recentních publikací<sup>8–10</sup>.

Velkým přínosem byl výzkum proléčiv odvozených od betalaktamových antibiotik, kde pro zlepšení biodostupnosti byla často modifikována karboxylová skupina, obvykle ve formě složených esterů. Typickým příkladem mohou být pivaloyloxymethylester ampicillinu pivampicilin nebo obdobně odvozený ester cefalosporinového antibiotika cefpodoximu.



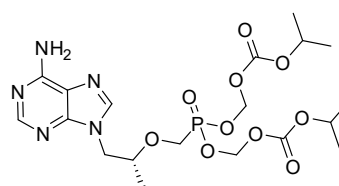
pivampicilin



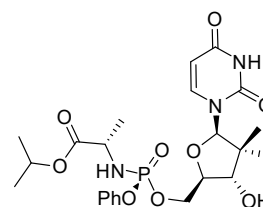
cefpodoxim proxetil

Největšího rozšíření využívání proléčiv se zřejmě dostalo v oblasti protivirotických nukleosidů<sup>10</sup>, kde přítomnost silně polárních fosfátových nebo fosfonátových skupin způsobovala špatné vstřebávání. Typickým příkladem takového proléčiva je Dr. Holým objevený tenofovir používaný ve formě esteru disoproxilu (Viread). Významným pokrokem v této oblasti bylo zavedení sofosbuviru (Sovaldi), léku proti hepatitidě C obsahujícího nový typ *promoiety*. Stejnou modifikací získaný tenofovir alafenamid (Vemlidy) je možné díky mnohem lepšímu vstřebávání podávat v podstatně nižších dávkách než příslušný disoproxil.

Většina dosud zavedených proléčiv byla navržena tak, aby svými vlastnostmi zlepšovala průnik různými bariérami v těle. Často se jednalo o zlepšení vstřebávání z gastrointestinálního traktu do krve, ale také umožnění přestupu léčiva přes hematoencefalickou bariéru. Nízká biodostupnost léčiv je ale často ve značné míře dána i tím, že je léčivo při prvním průchodu játry částečně odbouráváno. Tomu by se dalo vyhnout, pokud by se účinná látka modifikovala tak, aby se z buněk střevní stěny místo do krve dostala do lymfatického systému. Tento moderní trend je sice dosud ve fázi akademického výzkumu, představuje ale velmi perspektivní, dosud terapeuticky nevyužívaný směr výzkumu proléčiv<sup>11</sup>.



tenofovir disoproxil



sofosbuvir

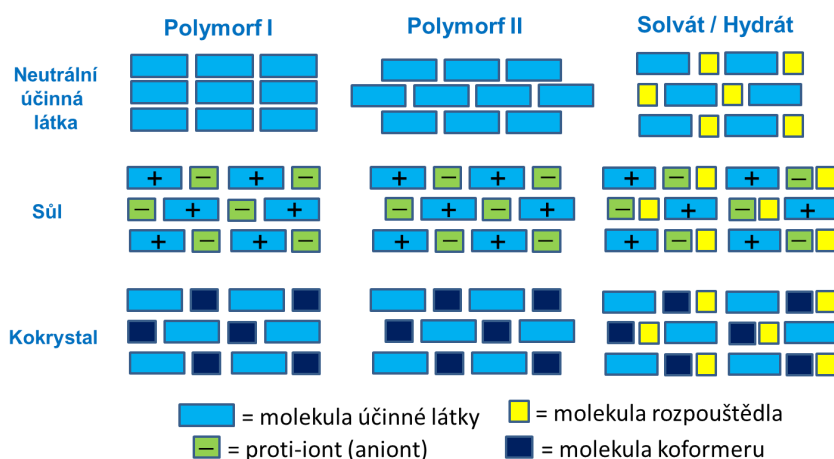
#### 4.2. Pevné formy účinných látek: polymorfy, solváty, soli a kokrystaly

Účinné látky mohou být připraveny v řadě různých pevných krystalických forem (obr. 2). Volba pevné formy účinné látky je důležitá jednak pro izolaci (výtěžek krystalizace a její čistící schopnost) a především pro formulaci lékové formy, protože každá pevná forma vykazuje specifické fyzikálně-chemické vlastnosti (stabilita, rozpustnost, apod.). Z pohledu generických léčiv je podstatné, že všechny pevné formy, tj. polymorfy, soli, solváty i kokrystaly, jsou z pohledu Evropské lékové agentury ekvivalentní<sup>12</sup>.

Polymorfie byla diskutována v řadě publikací<sup>13,14</sup> a její znalost pro danou účinnou látku je zásadní nejen pro vývoj krystalizačního procesu, ale i pro vývoj lékové formy. V současné době je polymorfní screening součástí vývoje každého léčiva, a to jak založeného na nové účinné látce, tak léčiva generického. U nových léčiv jde o nalezení polymorfu s optimální biodostupností a stabilitou – nejstabilnější pevná forma mívá nejpomalejší rozpouštěcí rychlost. U generických léčiv pak jde o to, aby výsledná léková forma byla bioekvivalentní s originálním léčivem. Proto by měl být vybraný polymorf srovnatelnou nebo vyšší disoluční rychlost, kterou lze formulací měnit a dosáhnout tak požadované bioekvivalence.

V některých případech jsou účinné látky izolovány a dále použity v lékovém přípravku ve formě solvátu, nejčastěji hydrátu<sup>15</sup>. Na trh však byly uvedeny i solváty s organickými rozpouštědly, např. s acetonem (cabazitaxel, Jevtana firmy Sanofi), dimethylsulfoxidem (trametinib, Mekinist firmy Novartis), nebo ethanolem (darunavir, Prezista firmy Janssen).

Převod neutrální účinné látky na vhodnou sůl s vyšší rozpustností ve vodě je běžně používaný způsob jak zvýšit biodostupnost. V posledních letech je pro zlepšení fyzikálně-chemických vlastností využívána i příprava kokrystalů<sup>16</sup>. Vzhledem k tomu, že existence specifických pevných forem není jednoznačně předvídatelná, je možné jejich

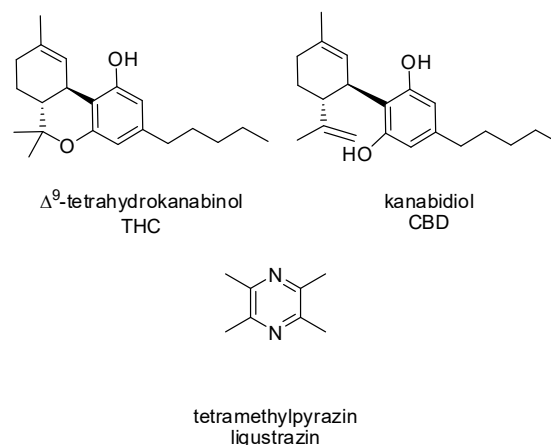


Obr. 2. Schématické zobrazení možných krystalických forem účinných látek

patentování. Toho využívají jednak originátorské společnosti k prodloužení exkluzivity léčiva, tak i generické firmy, které se snaží uvést cenově dostupnější ekvivalent na trh co nejdříve.

Zatímco použití různých solí stejné účinné látky je poměrně běžné, využití kokrystalu účinné látky s vhodným koformerem v komerčně využívaném léčivu je jevem relativně novým. Příkladem takového léčiva je přípravek Entresto, kde je použit kokrystal dvou účinných látek, sodných solí valsartanu a sacubitrilu. Prvním generickým příkladem léčiva s účinnou látkou ve formě kokrystalu na trhu je přípravek Agomelatin Zentiva, obsahující kokrystal agomelatinu s kyselinou citronovou. V originálním antidepresivu firmy Servier Valdoxanu používaný stabilní polymorf agomelatinu (forma II) je patentově chráněn až do roku 2025 a objevení zmíněného kokrystalu umožnilo firmě Zentiva vstoupit na trh již v roce 2019.

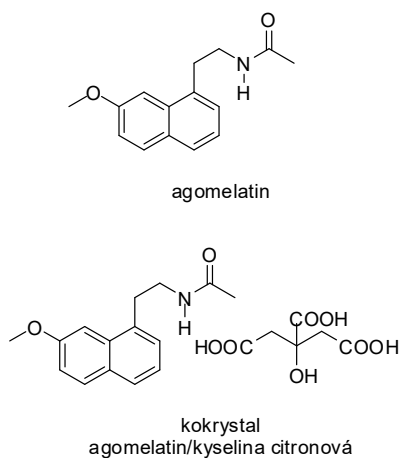
Uvolnění restrikcí týkajících se léčebného užití kannabinoidů vedlo k zavedení prvních léčiv obsahujících  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol (THC) a kanabidiol (CBD)<sup>17</sup>. Přes-



to přetrvává problém nízké biodostupnosti těchto látek a je v současné době řešen u řady firem, hlavně u CBD, který je díky absenci psychoaktivních vlastností potenciálním léčivem v řadě indikací. Nejdále se ve vývoji zřejmě dostala firma Artelo, která vyvíjí pod označením ART-12.11 kokrystal CBD s tetramethylpyrazinem, látkou přírodního původu známou také pod názvem ligustrazin. Podle předběžných výsledků lze tímto způsobem několikanásobně zvýšit biodostupnost CBD.

#### 4.3. Amorfní pevné disperze

Zvýšení rozpustnosti účinné látky může být dosaženo jak na úrovni účinné látky (proléčiva, pevné formy), tak technologickým procesem v rámci formulace léčivého přípravku<sup>18–21</sup>. V současnosti se nejčastěji setkáváme s použitím pevných disperzí, které se v průmyslu připravují metodami sprejového sušení nebo extruze z taveniny. Pevné disperze se skládají z nejméně dvou komponent – účinné látky a nosiče (hydrofilního polymeru), přičemž



nejvyšší rozpustnosti a tedy i biodostupnosti daného léčiva je dosaženo v případě, že účinná látka je molekulárně dispergována v polymeru<sup>22,23</sup>. Přítomnost polymeru zajišťuje jak vyšší fyzikální stabilitu ve srovnání s čistou amorfni formou, tak ovlivňuje uvolňování léčiva z polymerní matrice. Snažíme se dosáhnout tzv. „spring and parachute“ efektu, kdy je dosaženo vyšší rozpustnosti účinné látky díky její přítomnosti v termodynamicky vyšším energetickém stavu (spring) a polymer následně zajišťuje udržení účinné látky v rozpuštěném, často přesyceném stavu (parachute)<sup>24</sup>. Tím dochází k prodloužení doby potřebné pro vstřebávání účinné látky ze zažívacího traktu a z toho plynoucímu zvýšení biodostupnosti. Polymer zároveň brání nežádoucí krystalizaci léčiva a zabraňuje jeho vysrážení.

Sprejové sušení je nejběžnějším způsobem přípravy amorfních pevných disperzí, které se používají v pevných lékových formách pro zvýšení biodostupnosti špatně rozpustných účinných látek<sup>25</sup>. Amorfni pevné disperze jsou získány rozpuštěním účinné látky a polymeru v organickém rozpouštědle. Roztok je následně rozprašován do horkého média, ve kterém jsou jemné kapky roztoku sušeny a vzniklé pevné částice jsou použity jako komponenta do pevných lékových forem. Pro průmyslové použití této technologie a její následné převedení do většího měřítka (scale-up) je klíčovým parametrem rozpustnost účinné látky ve zvoleném rozpouštědle.

V tabulce I jsou shrnuty léčivé přípravky obsahující pevné disperze účinné látky a polymeru připravené metodou sprejového sušení. Pro přípravu pevných disperzí byly použity následující polymery: směsný acetát-sukcinát hydroxypropyl methylcelulosa (acetát-sukcinát hypromelosa, HPMC-AS), hydroxypropyl methylcelulosa (hypromelosa, HPMC) a kopovidon. Nejčastěji používaný HPMC-AS má vhodné vlastnosti pro použití při sprejovém sušení: vykazuje vysokou teplotu skelného přechodu v jejím neionizovaném stavu, vysokou rozpustnost v organických rozpouš-

tědlech a amfifilní povahu. Ta zajišťuje interakci nerozpustných molekul aktivní substance (API) s hydrofobními částmi polymeru, přičemž hydrofilní části tohoto polymeru zaručují stabilitu ve vodném roztoku<sup>26</sup>.

Extruze z taveniny je další průmyslová technologie, která je používána pro zvýšení rozpustnosti a biodostupnosti špatně rozpustných účinných látek<sup>27</sup>. Jedná se o termomechanický proces, ve kterém je účinná látka spolu s polymerem, případně se změkčovadlem (plastifikátorem) intenzivně hnětena ve šnekovém extrudéru účinkem střížných sil při teplotě vyšší než je teplota skelného přechodu polymeru. Tavenina je vytlačena přes profilový otvor a následně zchlazena. Vytlačovaný extrudát ve formě dlouhých válečků (špaget) je následně zpracován například mletím a spolu s dalšími pomocnými látkami formulován do léčivého přípravku. Mezi hlavní výhody této techniky ve farmacii patří možnost jejího využití jako kontinuálního procesu ve výrobě bez potřeby rozpouštědla a všestrannost použití extrudátu pro lékové formy s okamžitým i řízeným uvolňováním.

V produktech, které byly vyrobeny touto technologií v posledních letech, byly jako polymery použity kopovidon a HPMC-AS (viz tab. II). V produktu Venclxyto obsahující účinnou látku venetoclax byla k extruzi použita čtyřsložková směs obsahující API, kopovidon, polysorbát Tween 80 a koloidní oxid křemičitý (Aerosil)<sup>28</sup>. Tento produkt vykazuje zajímavou zvýšenou biodostupnost v závislosti na obsahu tuku v jídle<sup>29</sup>.

#### 4.4. Lipidické formulace

Lipidické formulace představují vedle modifikace účinné látky a technologického postupu další možnost pro zvýšení biodostupnosti špatně rozpustných účinných látek<sup>30,31</sup>. Jedná se o poměrně širokou škálu systémů, ve kterých se využívá rozpustnosti účinné látky v různých

Tabulka I

Seznam produktů vyrobených technologií sprejového sušení, dle registrační dokumentace

| Produkt  | Účinná látka                            | Polymer                                  | Společnost | Registrace |
|----------|---|--|------------|------------|
| Kalydeco | ivacaftor                               | HPMC-AS                                  | Vertex     | 2012       |
| Harvoni  | ledipasvir + sofosbuvir                 | kopovidon (ledipasvir)                   | Gilead     | 2014       |
| Zepatier | elbasvir + grazoprevir                  | kopovidon                                | Merck      | 2016       |
| Orkambi  | lumacaftor + ivacaftor                  | HPMC-AS <sup>a</sup> (ivacaftor)         | Vertex     | 2016       |
| Epclusa  | sofosbuvir + velpatasvir                | kopovidon (velpatasvir)                  | Gilead     | 2016       |
| Vosevi   | sofosbuvir + velpetasvir + voxilaprevir | kopovidon                                | Gilead     | 2017       |
| Erleada  | apalutamid                              | HPMC-AS <sup>a</sup>                     | Janssen    | 2018       |
| Symkevi  | tezacaftor + ivacaftor                  | HPMC-AS <sup>a</sup> , HPMC <sup>b</sup> | Vertex     | 2018       |

<sup>a</sup> HPMC-AS – směsný acetát-sukcinát hydroxypropyl methylcelulosa; <sup>b</sup> HPMC – hydroxypropyl methylcelulosa

Tabulka II

Seznam produktů vyrobených technologií extruze z taveniny, dle registrační dokumentace

| Produkt   | Účinná látka               | Polymer              | Společnost | Registrace |
|-----------|----------------------------|----------------------|------------|------------|
| Noxafil   | posaconazol                | HPMC-AS <sup>a</sup> | Merck      | 2013       |
| Belsomra  | suvorexant                 | kopovidon            | Merck      | 2015       |
| Venclyxto | venetoclax                 | kopovidon            | AbbVie     | 2016       |
| Maviret   | glecaprevir + pibrentasvir | kopovidon (obě API)  | AbbVie     | 2017       |

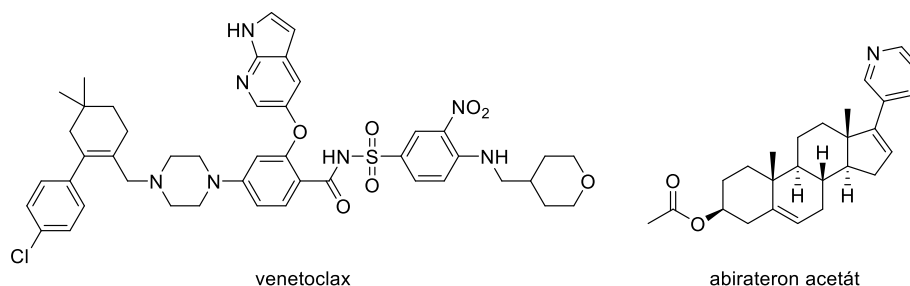
<sup>a</sup> HPMC-AS – směsný acetát-sukcinát hydroxypropyl methylcelulosy

tucích, přičemž formulace často obsahují surfaktanty a kosolventy. Lipidické formulace zahrnující účinnou látku v rozpuštěném nebo suspendovaném stavu byly rozděleny do čtyř hlavních tříd podle zastoupení mono-, di-, triglyceridů, ve vodě nerozpustných a rozpustných tenzidů a množství hydrofilních kosolventů. Složení lipidické formulace má vliv na *in vivo* účinnost, a proto musí být zhodnocena celá řada parametrů pro úspěšnou formulaci. Mezi ně patří například fyzikálně chemické vlastnosti účinné látky a formulace a zhodnoceno musí být také chování formulace v zažívacím traktu – dispergovatelnost formulace a udržení solubilizační schopnosti rozpouštědla při zředění formulace v zažívacím traktu a následném trávení lipidických vehikulů. Absorpce účinné látky z lipidické formulace je komplexní biochemický proces, který zahrnuje trávení tuků příslušnými lipasami, vznik micel solí žlučových kyselin a účinné látky a jejich přenos do krevního řečiště nebo lymfatického systému. Přes lymfatický systém se mohou vysoce lipofilní účinné látky dostat do krevního oběhu aniž by byly portálními žilním transportem dopraveny do jater, kde by došlo k jejich metabolizaci (first pass effect)<sup>32</sup>. Nežádoucím jevem může být precipitace účinné látky v zažívacím traktu, které se snažíme zabránit vhodným složením formulace nebo přidáním inhibitorů precipitace. Výzkum lipidických formulací je v současnosti prováděn především na akademických pracovištích a ve specializovaných kontraktních firmách. Pro větší průmyslovou aplikovatelnost různorodých v literatuře popsaných formulací je potřeba dosáhnout účinné spolupráce mezi akademickou a průmyslovou sférou, alespoň v některých částech výzkumu, jak navrhuje R. Holm ve své publikaci<sup>33</sup>.

Platforma The Parc (Pharmaceutical Applied Research Center) představuje spolupráci mezi akademickým a průmyslovým prostředím ve farmaceutických vědách

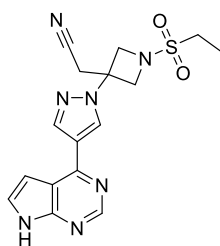
v České republice. Z této spolupráce vznikla v roce 2020 start-up společnost Marblemat, která se věnuje přípravě lipidických samoemulgujících systémů. Jedná se o olejové kuličky složené z lipidického jádra obsahující směs olejů a surfaktantů, ve které je rozpuštěna účinná látka. Kuličky jsou zpevněny/zhutněny smáčivým práškovým excipientem, který brání jejich aglomeraci. Zpevněné kuličky vykazují (alespoň při pokojové teplotě) vlastnosti pevných lékových forem a dají se plnit například do kapslí. Účinnost této formulace obsahující jako účinnou látku abirateron acetát a jako zhutňující excipient pH závislý typ HPMC-AS byla testována *in vitro* a v *in vivo* studii na potkanech<sup>34</sup>. Ve srovnání s originálním přípravkem bylo dosaženo zvýšení biodostupnosti léčiva nalačno. Navíc bylo ukázáno, že tento typ formulace potlačuje nežádoucí efekt jídla ve srovnání s originálním přípravkem, který je nutno podávat pacientům výhradně nalačno.

Pro účinné látky vykazující nízkou rozpustnost v tucích je potřeba k dosažení požadované dávky účinné látky v přípravku hledat nové strategie lipidických formulací. Mezi ně patří přesycené lipidické formulace<sup>35</sup>, použití lipofilních solí<sup>36</sup> nebo lipidických hybridních systémů<sup>37</sup>. Uvedené přístupy byly použity u dříve zmíněné účinné látky venetoclax. V případě přesycených formulací byla zkoumána role polymerních inhibitorů precipitace na *in vitro* a *in vivo* účinnost. Použití lipofilní soli venetoclax dokusátu v lipidické formulaci v preklinické studii na prasech ukázalo více než dvojnásobné zvýšení biodostupnosti nalačno a odstranění efektu jídla na biodostupnost<sup>36</sup>. Uvedená formulace abirateron acetátu a venetoclaxu tak ukazuje směry, jakým by mohly být současné přípravky na trhu vylepšeny – snížením dávky účinné látky v přípravku a/nebo odstraněním „food efektu“.



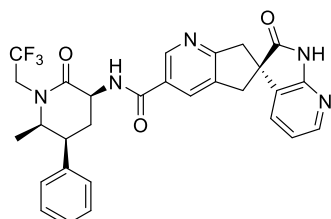
## 5. Koexistence malých molekul s biologickými léčivy

Jak bylo ukázáno výše, nejrychleji se rozvíjející skupinou léčiv s malými molekulami jsou inhibitory proteiny-ových kinas používané mimo léčby některých autoimunitních onemocnění hlavně v léčbě onkologických onemocnění. Přitom ve stejných indikacích se široce rozvíjí i využívání biologických léčiv. Příkladem může být dvojice moderních léčiv široce používaných k léčbě revmatoidní artritidy – monoklonální protilátka adalimumab (Humira) a inhibitor Janus kinasy baricitinib (Olumiant). Adalimumab je indikován i u řady dalších autoimunitních onemocnění (např. Crohnova choroba) a vzhledem k vysoké ceně se stal v roce 2018 lékem s nejvyššími prodeji, kdy jeho obrat dosáhl téměř 20 miliard dolarů. Na druhou stranu mnohem levnější baricitinib je používán hlavně k léčbě artritidy a v menší míře k léčbě závažnějších forem atopické dermatitidy. I když některé zdroje v případě revmatitidy uvádějí výhodnost dražší biologické léčby<sup>38</sup>, jiné dospěly hlavně v případě zmírnění bolesti k opačným závěrům<sup>39</sup>.



baricitinib

Kromě léčby onkologických a autoimunitních onemocnění se začínají biologická léčiva prosazovat i v některých oblastech dosud využívajících pouze léčiva s malými molekulami. Příkladem mohou být hypolipidemika<sup>40</sup>, kde jsou již řadu let léčivy volby statiny, popřípadě v kombinaci s inhibitorem vstřebávání cholesterolu ezetimibem (Zetia). I přes jejich významnou účinnost má tato léčba u některých pacientů nežádoucí účinky a také pro část pacientů není vhodná. Proto se již řadu let zkoumají další možnosti léčiv působících jiným mechanismem. V poslední době se výzkum soustředil hlavně na inhibici peptidu PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), který se vyskytuje v řadě tkání, nejvíce ale v játrech. První dva PCSK9 inhibitory byly schváleny v roce 2015. Jedná se o monoklonální protilátky alirocumab (Praluent) firmy Sanofi a evolocumab (Repatha) firmy



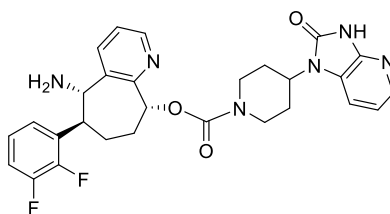
ubrogepant

Amgen. Podávají se injekčně 1× za 4 týdny a jsou určeny hlavně pro pacienty, kteří nejsou léčitelni statiny. Nevýhodou těchto léčiv je nutnost injekčního podání a také vysoká cena. Snahy vyvinout malé molekuly jako orálně fungující PCSK9 inhibitory byly u firmy Pfizer úspěšné *in vivo*, do klinického hodnocení se ale žádná taková látka nedostala. Přesto aktivity farmaceutických firem v tomto směru pokračují.

Dalším zajímavým příkladem koexistence obou tříd léčiv jsou moderní léčiva k léčbě migrény<sup>41</sup>. Zlomem v léčbě tohoto závažného onemocnění bylo zavedení nové skupiny léčiv triptanů v 90. letech minulého století. Tyto látky působí jako agonisté serotoninových 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> receptorů (některé i 5-HT<sub>1F</sub>) a jsou obvykle dobře tolerovány. I když triptany představovaly výrazný pokrok v léčbě migrény, jejich omezené využití u některých pacientů a také fakt, že u 25–40 % pacientů se po počáteční úlevě znovuobjeví bolest, vedl k hledání alternativních přístupů k léčbě migrény. Zatím nejnadějnějším přístupem se jeví ovlivnění systému kalcitoninu genově příbuzného peptidu (Calcitonin Gene-Related Peptide – CGRP). Příslušné CGRP receptory jsou v řadě cév, zvláště vysoká koncentrace je ale v cévách zajišťujících prokrvení mozku. CGRP receptor se tedy stal cílem výzkumu nových antimi-grenik. Počáteční snaha se zaměřila na obměnu struktury CGRP s cílem najít účinné antagonisty, u nichž se předpokládala jejich vazokonstrikční účinek. Skutečně bylo objeveno několik takových peptidů, jednalo se hlavně o C-terminální fragmenty CGRP, např. CGRP<sub>8-37</sub>. Pro terapii nejsou ale peptidy příliš vhodné a snahy o objevení účinných peptidomimetik, tedy látek s modifikovaným peptidovým řetězcem s vyšší stabilitou, nevedly k objevení nadějných molekul.

Další výzkum se zaměřil na vývoj malých molekul a u několika farmaceutických firem bylo prováděno testování knihoven vlastních látek s cílem objevit ligandy tohoto receptoru. Neúspěchy prvních léčiv tohoto typu v klinických studiích vedly u velkých farmaceutických firem k deziluzi a firma Merck dvě své látky v roce 2015 licencovala firmě Allergan. Jedna z nich s generickým názvem ubrogepant prokázala terapeutický účinek bez závažných vedlejších účinků a byla v prosinci 2019 schválena FDA pod názvem Ubrovelvy jako první gepant schválený pro terapii migrény. V únoru 2020 byl FDA schválen také rimegepant (Nurtec) podávaný ve formě ODT (Orally Disintegrating Tablet), což umožňuje rychlý nástup účinku.

Ještě zcela nedávno před schválením uvedených gepantů se zdálo perspektivnější využití biologických léčiv využívajících CGRP systém. V roce 2018 byla pro preven-



rimegepant



ci migrény schválena tři biologická léčiva používaná subkutánně 1× za měsíc. Jednalo se o anti-CGRP monoklonální protilátky erenumab (Aimovig) a fremanezumab (Ajovy). Další biologický preparát galcanezumab, který byl schválen pro prevenci migrény pod názvem Emgality, na rozdíl od výše uvedených protilátek blokuje vlastní CGRP receptor. V roce 2020 pak byla schválena první monoklonální protilátka pro prevenci migrény podávaná intravenózně 1× za 3 měsíce eptinezumab (Vyepiti). Zatím je brzo na hodnocení přínosu těchto biologických léčiv, současné ceny kolem 575 USD za měsíc ale naznačují jen omezené použití.

## 6. Závěr

Na závěr bychom měli odpovědět na otázku vyřčenou v názvu tohoto článku, tedy zda se stanou v budoucnosti léčivy volby převážně malé molekuly, nebo biologická léčiva. Současná situace napovídá, že trh s léčivy opanuje rozumná rovnováha obou těchto typů léčiv. Nepominutelným aspektem podporujícím používání léčiv s malými molekulami je a v dohledné době zřejmě bude snaha mít vysoce účinná léčiva pro léčbu co největšího počtu pacientů bez ohrožení rozpočtů na zdravotnictví jednotlivých zemí. Budoucnost terapie pak musí být založena na pokračujícím výzkumu jak léčiv založených na malých molekulách, tak biologických léčiv a jen jejich vyváženou kombinací lze dosáhnout významného pokroku v léčbě onemocnění, která jsou za současného stavu poznání dosud neléčitelná. A bohužel příkladů takových onemocnění je dosud celá řada, jen namátkou lze zmínit Alzheimerovu chorobu.

## LITERATURA

1. [https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk\\_journals.xml\\_about\\_pr?p\\_JournalID=2](https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_about_pr?p_JournalID=2), staženo 2. 1. 2022.
2. Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: *Chem. Listy* 102, 3 (2008).
3. Cvak L., Fusek M.: *Chem. Listy* 98, 1087 (2004).
4. Shepard H. M., Phillips G. L., Thanos C. D., Feldmann M.: *Clin. Med. (Lond.)* 17, 220 (2017).
5. Zahavi D., Weiner L.: *Antibodies* 9, 34 (2020).
6. Ratiš R., Asmari M., Abdel-Megied A. M., Elbarbry F., El Deeb S.: *Microchem. J.* 165, 106143 (2021).
7. Kuchař M., v knize: *Farmaceutický encyklopedický slovník*, str. 555. Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2014.
8. Rautio J., Meanwell N., Di L., Hagemna M. J.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 17, 559 (2018).
9. Najjar A., Najjar A., Karaman R.: *Molecules* 25, 884 (2020).
10. Alanazi A. S., Miccoli A., Mehellou Y.: *J. Med. Chem.* 64, 16703 (2021).
11. Ryšánek P., Grus T., Šíma M., Slanař O.: *Pharm. Res.* 37, 166 (2020).
12. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-cocrystals-active-substances-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-cocrystals-active-substances-medicinal-products_en.pdf), staženo 2. 1. 2022.
13. Bučar D.-K., Lancaster R. W., Bernstein J.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 6972 (2015).
14. Kratochvíl B., Hušák M., Jegorov A.: *Chem. Listy* 96, 330 (2002).
15. Griesser U. J., v knize: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hilfiker R., ed.), kap. 8, str. 211–233. Wiley-VCH, Weinheim 2006.
16. Duggirala N. K., Perry M. L., Almarsson Ö., Zaworotko M. J.: *Chem. Commun.* 52, 640 (2016).
17. Rádl S.: *Chem. Listy* 115, 246 (2021).
18. Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M.: *Chem. Listy* 105, 34 (2011).
19. Okáčová L., Vetchý D., Franc A., Rabišková M., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 104, 21 (2010).
20. Kuentz M., Holm R., Elder D. P.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 87, 136 (2016).
21. Di L., Fish P. V., Mano, T.: *Drug Discov. Today* 17, 486 (2012).
22. Gruberová L., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 113, 383 (2019).
23. Newman A. (ed.): *Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersion*. Wiley, New York 2015.
24. Brouwers J., Brewster M. E., Augustijns P.: *J. Pharm. Sci.* 98, 2549 (2009).
25. Friesen D. T., Shanker R., Crew M., Smithey D. T., Curatolo W. J., Nightingale J. A. S.: *Mol. Pharmaceutics* 5, 1003 (2008).
26. Kanikkannan N.: *J. Anal. Pharm. Res.* 7, 198 (2018).
27. Patil H., Tiwari R. V., Repka M. A.: *AAPS PharmSciTech* 17, 20 (2016).
28. Birtalan E., Hoelig P., Lindley D. J., Sanzgiri Y. D., Tong P. (AbbVie Inc.): WO2012/121758.
29. EMA Assessment report Venclyxto (EMA/H/C/004106/0000).
30. Franc A., Vetchý D., Smilková L., Rabišková M., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 106, 3 (2012).
31. Chakraborty S., Shukla D., Mishra B., Singh S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 1 (2009).
32. Rezhdo O., Speciner L., Carrier R.: *J. Controlled Release* 240, 544 (2016).
33. Holm R.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 142, 118 (2019).
34. Boleslavská T. a 14 spoluautorů: *AAPS J.* 22, 122 (2020).
35. Koehl N. J., Henze L. J., Bennett-Lenane H., Faisal W., Price D. J., Holm R., Kuentz M., Griffin B.T.: *Mol. Pharm.* 18, 2174 (2021).
36. Koehl N. J., Henze L. J., Holm R., Kuentz M., Keating J. J., Vijlder, T., Marx A., Griffina B. T.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 111, 164 (2022).
37. Tan A., Simovic S., Davey A. K., Rades T., Prestidge C. A.: *J. Controlled Release* 134, 62 (2009).
38. Makurved F. D.: *Med. Drug Discovery* 9, 100075 (2021).
39. Taylor P. C. a 14 spoluautorů: *J. Clin. Med.* 8, 831 (2019).
40. Rádl S.: *Vesmír* 101, 122 (2022).
41. Rádl S.: *Vesmír* 99, 334 (2020).

**S. Rádĭ, O. Dammer, and L. Ridvan** (*Zentiva, Prague, Czech Republic*): **Will the Drugs of the Future Be Small Molecules or Biological Drugs?**

After the approval of the first therapeutic monoclonal antibodies and their successful introduction into therapy, a great future was expected for this class of drugs. This assumption has been fulfilled to a limited extent only, especially in the treatment of oncological problems, some autoimmune diseases and in the treatment of some rare diseases. On the other hand, a considerable progress has been made in the fields of oncology and autoimmune diseases by discovering protein kinases, and these small molecule drugs represent alternatives in the treatment of a range of such diseases. In this article, we have tried to shed light mainly on the role of small molecules in therapy, including problems connected with the development of this class of drugs. For many of them, their physico-

chemical properties prevent using traditional formulation techniques and modern technologies must be applied. This paper summarizes the most commonly used approaches for increasing bioavailability, including both the prodrug approach and the use of various solid forms of the active ingredient in specific formulations available on the market. The article also provides examples of practical use of amorphous solid dispersions and modern trends, including the development of various types of lipid formulations.

**Keywords:** small molecules, biologics, biosimilars, polymorphs, solvates, cocrystals, amorphous solid dispersions, lipidic formulations

- Rádĭ S., Dammer O., Ridvan L.: Chem. Listy 116, 471–480 (2022).
- <https://doi.org/10.54779/chl20220471>