

VYUŽITÍ VÝSLEDKŮ STUDIÍ VEDLEJŠÍCH ÚČINKŮ LÉČIV PŘI VÝVOJI MODERNÍCH LÉČIV

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.cz

Došlo 13.2.13, přijato 16.4.13.

Klíčová slova: farmaceutický výzkum, originální léčivo, neschválené („off-label“) používání, použití známého léčiva v nové indikaci (drug repurposing, drug repositioning), selektivní optimalizace vedlejších účinků (SOSA)

Obsah

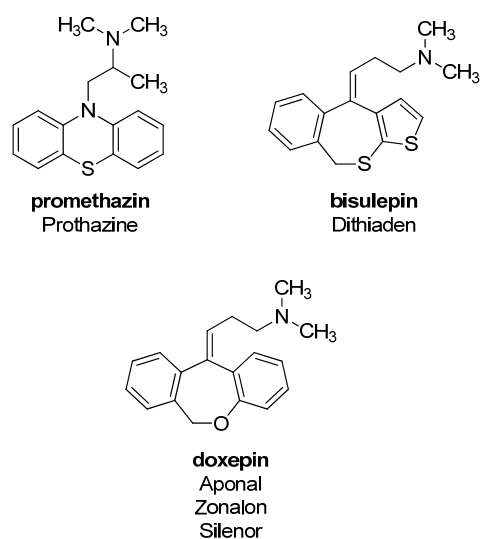
1. Úvod
2. Neschválené („off-label“) používání léčiv
3. Použití známého léčiva v nové indikaci
 - 3.1. Rozšíření terapeutického používání
 - 3.2. Iniciativa National Institute of Health (USA)
4. Selektivní optimalizace vedlejších účinků léčiv (SOSA)
 - 4.1. Historické případy využití SOSA
 - 4.2. Moderní příklady využití SOSA
 - 4.3. Knihovny léčiv pro SOSA
5. Závěr

1. Úvod

V lednovém čísle časopisu *Vesmír* se prof. Anděl v úvodníku „Nové použití pro staré léky“ zamýšlel nad touto problematikou a ilustroval ji mimo jiné i známým případem thalidomidu (Contergan). Po přečtení mne napadlo, že by nebylo na škodu dát do celkového kontextu využití vedlejších účinků při vývoji nových léčiv, a proto jsem napsal pro časopis *Vesmír* na toto téma článek¹. Vzhledem k charakteru časopisu určenému „vzdělaným laikům“ jsem byl ale v řadě směrů omezen (detaální diskuse, užívání strukturních vzorců), a proto jsem se rozhodl text zásadně přepracovat pro čtenáře *Chemických listů*, kde taková omezení nehrozí. Výsledkem je tento text.

2. Neschválené („off-label“) používání léčiv

Je známo, že prakticky u všech léčiv jsou popsány kromě hlavního léčebného účinku také vedlejší účinky. K jejich odhalení slouží, mimo jiné, systém farmakovigilance. Tím se rozumí systém pro sledování bezpečnosti léčivých přípravků při běžném používání, který se zaměřuje na sběr, monitorování a vyhodnocování relevantních informací, především nežádoucích účinků, a prosazení přiměřených zásahů. Tento systém je povinný jak pro sledování nových originálních léčiv, tak léčiv generických. Obecně je snaha vyvinout léčivo bez vedlejších účinků, některé vedlejší účinky jsou ale potenciálně použitelné v terapii. V některých případech jsou pak taková léčiva používána i k léčbě onemocnění, ke které nebyla příslušnou regulační autoritou schválena. Pro takové použití léčiv se i v českých textech používá termín „off label“ použití^{2,3}. Velmi rozšířeným je předepisování H₁ antihistaminik pro léčbu nespavosti (obr. 1). U nás se jedná hlavně o originální československé antihistaminikum bisulepin (Dithiaden), vyvinuté dr. Protivou ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii v Praze. U některých takových



Obr. 1. Antihistaminika používaná k léčbě nespavosti

* Za „off-label“ použití se obecně považuje každé použití léčiva, které není schválené příslušnou regulační autoritou. Týká se to tedy i hojně diskutované léčby onkologicky nemocných dětí léčivy schválenými pouze pro dospělé, ale i použití léčiva schváleného pro humánní použití ve veterinární praxi.

původně „off label“ léčiv bylo toto použití zlegalizováno a některá léčiva tohoto typu byla již jako hypnotika cíleně vyvinuta. Příkladem zlegalizování „off label“ léčiva je použití klasického H_1 antihistaminika promethazinu (např. Prothazine) k léčbě nespavosti. Z modernějších léčiv je to doxepin, který se používá jako antidepresivum, např. pod názvem Aponal (kapsle 10, 25, 50, 75, 100 a 150 mg), topicky proti alergiím pod názvem Zonalon a jako hypnotikum pod názvem Silenor (tablety 3 a 6 mg).

Jedinou možností legalizace takového použití je rozšíření registrace založené ale na příslušných klinických důkazech. To se stalo v řadě případů, kdy si firmy vyhodnotily takovou registraci jako ekonomicky výhodnou. Jindy ale firmy dospějí k závěru, že je pro ně ekonomicky výhodnější spolehnout se na to, že se takovéto legálně neschválené použití rozšíří na základě vědeckých publikací. Z tohoto pohledu je zajímavým případem inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (DNRI) bupropion. Tato látka byla zavedena pod názvem Wellbutrin firmou GlaxoWellcome (nyní GlaxoSmithKline, GSK) jako antidepresivum a později pod názvem Zyban k odvykání kouření. V tomto případě se za neschválené používání ve smyslu „off label“ pokládá i použití Wellbutrinu při odvykání kouření, i když obě tablety jsou v podstatě totožné a mají stejný obsah účinné látky. V některých zemích (obvykle se zmiňuje Kanada) je takovéto použití celkem běžné, protože Wellbutrin je jako antidepresivum na rozdíl od Zybanu hrazen ze zdravotního pojištění. Dalším možným atraktivním použitím bupropionu je použití k léčbě obezity, kde je zkoumán jak samotný, tak v různých kombinacích a je zřejmě jako „off-label“ léčivo poměrně široce používán. V některých takových případech firmy neodolají pokušení toto používání v zájmu zvýšení prodeje aktivně podporovat. Nejnovějším případem je právě případ firmy GSK, která se k takovému neetickému chování v případě použití Wellbutrinu (a dalších dvou léčiv) přiznala a v roce 2012 zaplatila pokutu 3 miliardy USD (cit.⁴).

3. Použití známého léčiva v nové indikaci

Další oblastí, na kterou jsme již narazili i v předchozím odstavci, je již zmíněná oblast používání

známého léčiva v nové indikaci. Pro tento jev se ještě ani v angličtině neustálilo pojmenování a z řady názvů se nejčastěji používá termín „Drug Repurposing/Repositioning“ (DR)^{5,6}. Tato oblast se tedy týká zavádění již známých léčiv nebo vyvíjených léčiv v jiné terapeutické oblasti než byla původně schválena nebo testována. Tato léčiva musí samozřejmě projít řádným klinickým hodnocením a musí být pro toto nové použití řádně schválena. Výhodou tohoto přístupu je fakt, že takovýto dodatečný vývoj je mnohem levnější, protože jsou známa toxikologická a farmakokinetická data, je vyvinuta syntéza, formulace a další aspekty, které by u nové molekuly vyžadovaly nákladný a časově náročný vývoj.

3.1. Rozšíření terapeutického používání

Asi nejznámějším příkladem je selektivní inhibitor fosfodiesterasy typu 5 (PDE5) sildenafil, u kterého vlastně k takové změně došlo dvakrát. Tato látka byla pod označením UK 92 480 původně vyvíjena pro léčbu anginy pectoris⁷. Protože během klinického hodnocení nebylo dosaženo očekávaných výsledků, bylo klinické hodnocení zastaveno. Jak je to u klinických studií obvyklé, byly zbylé tablety od pacientů staženy. Z neověřených zdrojů jsem se doslechl, že pracovníky zodpovědné za stažení těchto tablet zarazilo neobvykle vysoké množství tablet nevrácených mužskými pacienty. Po analýze hlášených vedlejších účinků a po pohovorech s pacienty, kteří lék nevrátili, bylo zjištěno, že lék měl „výrazný pozitivní účinek na sexuální život mužských pacientů“. Nu a výsledkem bylo zavedení sildenafilu pro léčbu erektilní dysfunkce pod názvem Viagra (Pfizer; 25, 50, 100 mg). Dalším studiem bylo zjištěno, že sildenafil má pozitivní vliv i při léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH)⁸, a tak byl pro tuto indikaci zaveden pod názvem Revatio (Pfizer; 20 mg). I když je z identické lékové formy a z dávky 20 mg zřejmé, že Revatio by bylo možné použít i v případě erektilní dysfunkce, výrobce jasným rozlišením tvaru a barvy chce odradit od „off-label“ používání (obr. 2). Nu a samozřejmě tu jde zase o peníze – nevím o státu, kde by byla léčba erektilní dysfunkce hrazena ze zdravotního pojištění, na rozdíl od indikované PAH. Zajímavostí je i fakt, že chráněná kombinace modré barvy a tvaru je tak charakteristická, že byl u této

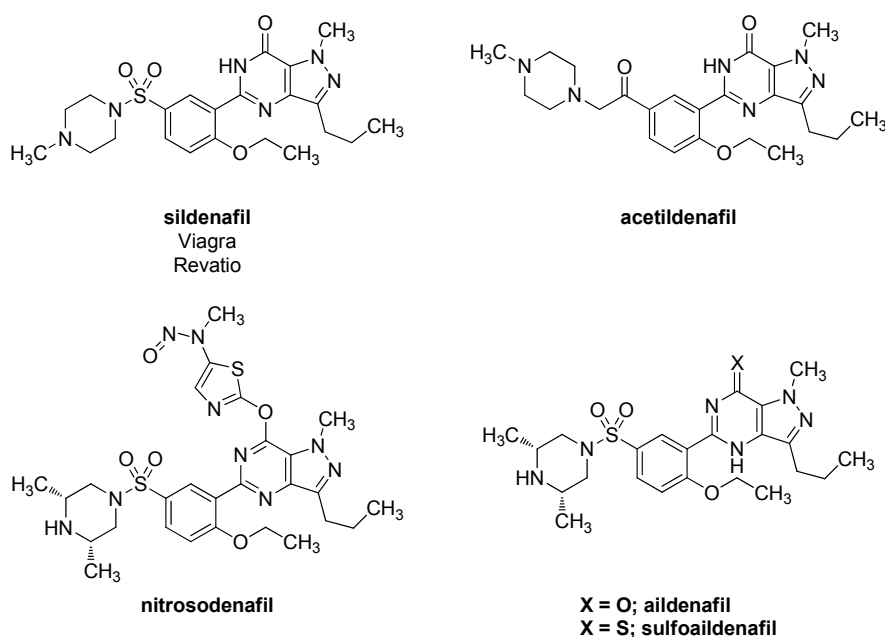


a



b

Obr. 2. Vzhled tablet sildenafilu; a) Viagra (modrá), b) Revatio (bílá)



Obr. 3. Sildenafil a jeho analoga

kombinace zjištěn i placebo efekt. Jelikož jak Revatio, tak generické ekvivalenty Viagry nemohou mít již zmíněnou kombinaci barva-tvar, je možný nižší účinek těchto preparátů u některých pacientů.

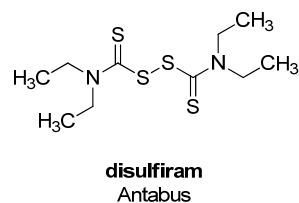
Úspěšnost sildenafilu v léčbě erektilní dysfunkce je patrná také z toho, že byl sildenafil přidáván do přírodních extraktů inzerovaných jako účinné alternativy syntetických léčiv. Poté co příslušné orgány začaly testovat tato „přírodní“ léčiva na obsah sildenafilu, se někteří tito výrobci snížili k přidávání účinných analog známých léčiv, u nichž ale neproběhly řádné klinické ani toxikologické studie. Příkladem je acetildenafil, nitrosildenafil, aildenafil, sulfoaildenafil, a další (obr. 3). Bohužel jde pouze o ilustrativní příklady, neboť seznamy těchto látek obsahují desítky položek a jejich počet každoročně narůstá, jak narůstá počet těchto látek sledovaných v deklarovaných přírodních léčivech. Obdobný vývoj je patrný i u ostatních léčiv erektilní dysfunkce jako jsou vardenafil a tadalafil⁹.

3.2. Iniciativa National Institute of Health (USA)

Dosud jsme v rámci části věnované oblasti používání známého léčiva v nové indikaci diskutovali hlavně situaci, kdy firma vyvinula nové léčivo a během jeho vývoje nebo po jeho zavedení rozšířila jeho terapeutické použití. Nebyla tedy limitována patentovým ani jiným omezením, naopak si mohla toto nové použití patentově chránit. Nutno podotknout, že tato činnost je v současné době velice intenzivně prováděna ve všech významných inovativních (originátorských) farmaceutických společnostech. Další

možností je situace, kdy je pro nové použití vyvíjena dlouho známá účinná látka, která je již také patentově volná. To je příklad disulfiramu (Antabus) používaného k léčbě závislosti na alkoholu a jehož využití k léčbě některých typů nádorových onemocnění je v současné době sledováno¹⁰ (obr. 4).

V případech léčiv, na něž se vztahuje patentová ochrana, jde ale o složitý problém, který by se musel řešit dohodou obou stran. Proto ve snaze o využití terapeutického potenciálu experimentálních léčiv, jejichž vývoj byl zastaven v pokročilé fázi klinického hodnocení, inicioval americký National Institute of Health (NIH) program zaměřený tímto směrem²⁵. Jedná se o přístup, kdy tato léčiva jsou poskytnuta akademické sféře k hlubšímu studiu s cílem oživit je v jiné indikaci („drug rescue“). K původním třem firmám (Pfizer, AstraZeneca, Eli Lilly) se přidali další významní originální výrobci (Abbott, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Sanofi), kteří v současné době nabízejí do tohoto pilotního programu



Obr. 4. Disulfiram

58 sloučenin, které úspěšně prošly preklinickým testováním a ranými fázemi klinických studií. Zároveň bude tato činnost podporována vyhlášením grantů pro akademické instituce. Přístup má řadu podporovatelů, jejichž hlavním argumentem je samozřejmě možnost urychlit a zlevnit zavádění nových léčiv. Zároveň ale nelze přehlížet ani kritické hlasy pochybující o úspěšnosti této iniciativy¹¹. Argumentem této strany je například to, že originátorská firma si již neúspěšně u poskytnuté sloučeniny otestovala její aktivitu na signifikantní známé cílové struktury (enzymy, receptory) a také to, že dané experimentální léčivo bylo optimalizováno na jiný cíl a není příliš pravděpodobné, že by tato sloučenina byla optimální i pro nové použití. Nu a v případě, že by sice byla daná sloučenina aktivní i na zcela jiný než původně zamýšlený cíl, ale dostatečně aktivní nebo selektivní by byl až nějaký derivát této původně testované látky, bylo by nutné opět provést řadu preklinických testů a následně i klinické hodnocení. A to již se dostáváme k další oblasti využití výsledků studií vedlejších účinků ve vývoji nových léčiv, kterým je selektivní optimalizace vedlejších účinků léčiv.

4. Selektivní optimalizace vedlejších účinků léčiv (SOSA)

Jak již bylo řečeno, v průběhu vývoje a hlavně užívání každého léčiva se objevují vedlejší účinky, které jsou ve své podstatě většinou nežádoucí a u dalších generací léčiv je obecně snaha je omezit. Z historie je ale známa celá řada příkladů, kdy se naopak podařilo tyto původně nežádoucí účinky využít terapeuticky v jiné oblasti. Výše byly diskutovány příklady, kdy lze léčivo využít k léčbě v další indikaci jako takové. V některých případech se ale cíleně podařilo modifikací struktury dosáhnout toho, že původní hlavní účinek byl zcela potlačen a vedlejší účinek pak byl podstatně zvýšen.

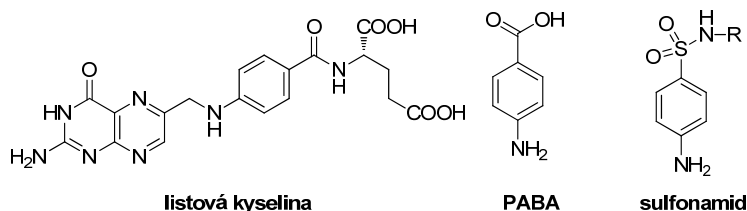
4.1. Historické případy využití SOSA

Patrně nejznámějšími příklady jsou léčiva odvozená od antibakteriálních sulfonamidů. Podstata účinku sulfonamidů spočívá v jejich strukturální podobnosti s *p*-aminobenzoovou kyselinou (PABA), kterou mikroorganismy využívají k tvorbě listové kyseliny potřebné pro syntézu DNA. Příslušný sulfonamid pak soutěží s PABA o enzym

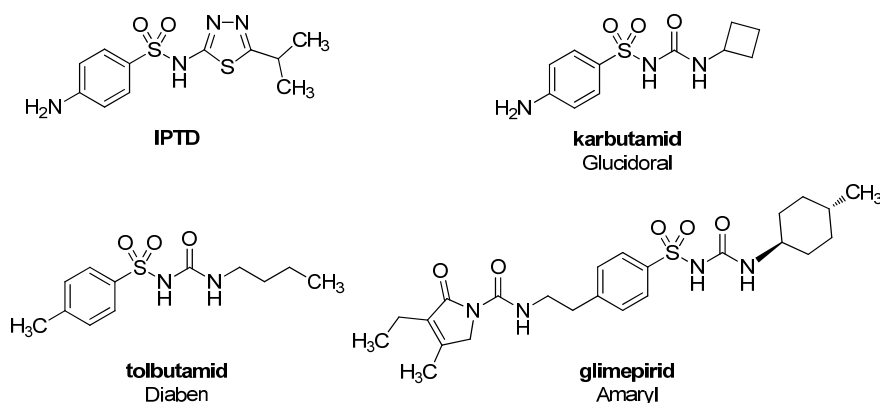
dihydropteroatsyntetasu a vytváří nefunkční analoga listové kyseliny. Důsledkem je bakteriostatický účinek sulfonamidů. Ze studia vztahu mezi strukturou a biologickou aktivitou (SAR) bylo zjištěno, že pro zachování antibakteriální aktivity musí být zachována 4-aminobenzen-sulfonylaminová struktura a jedinou přijatelnou substitucí je substituce na sulfonamidovém atomu N¹ sulfanilamidu (obr. 5).

Již ve 40. letech 20. století bylo u pacientů nemocných tyfem a léčených sulfonamidem označovaným jako VK 57 nebo IPTD (zkratka odvozena od přítomného heterocyklu isopropylthiadiazolu) zjištěno, že v některých případech docházelo k náhlému zhoršení zdravotního stavu vedoucímu někdy i k úmrtí. Bližším zkoumáním bylo zjištěno, že příčinou byla náhlá hypoglykemie¹². Přesto trvalo celé další desetiletí, než byl tento poznatek využit v terapii diabetu a do klinické praxe byla zavedena první perorální antidiabetika na bázi sulfonylmočoviny. První zavedená léčiva této skupiny, např. karbutamid, ještě obsahovala v *p*-poloze aminoskupinu a měla i antibakteriální aktivitu. Jednoduchou záměnou za jiný substituent byly získány látky, např. tolbutamid, které již nebyly antibakteriálně účinné. Moderní sulfonylmočovinná antidiabetika, např. glimepirid, již mají v této poloze poměrně složité substituenty (obr. 6).

Objevení diuretického účinku sulfanilamidu vedlo k moderním diuretikům acetazolamidu, chlorothiazidu a hydrochlorothiazidu¹³. V polovině čtyřicátých let 20. století bylo zjištěno, že antibakteriálně účinný sulfanilamid také inhibuje enzym karbonatanhydrasu. To vedlo k testování řady sulfonamidů a k zavedení acetazolamidu (Diamox) do terapie. Vzhledem k mechanismu účinku ale dochází k vysoké exkreci draselných iontů z organismu. Další testování odlišných sulfonamidových derivátů vedlo k objevení látek, které sice často také působí jako inhibitory karbonatanhydrasy, ale jejich výrazná diuretická aktivita není dána tímto působením. Záhy bylo zjištěno, že pro diuretickou aktivitu je významná přítomnost atomu chloru v sousedství sulfonamidové skupiny. Tento strukturální rys má většina v současné době používaných sulfonamidových diuretik, např. furosemid. Významným pokrokem bylo zavedení chlorothiazidu a posléze hydrochlorothiazidu, látek udržujících si výše zmíněný strukturální rys, do terapie (obr. 7). V současnosti je hydrochlorothiazid nejpoužívanějším diuretikem obsaženým v řadě lékových kombinací.



Obr. 5. Struktura listové kyseliny, PABA a sulfonamidů

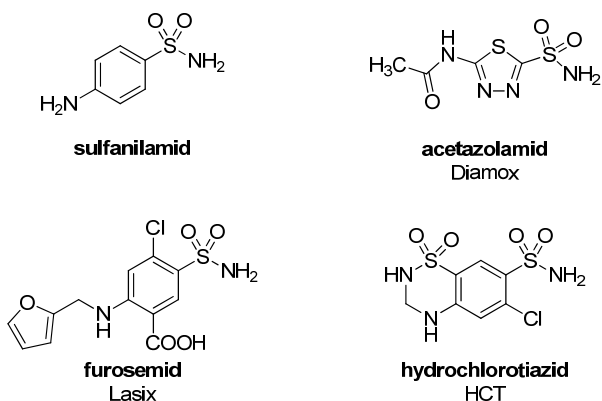


Obr. 6. Od sulfonamidů k sulfonylmočovinným antidiabetikům

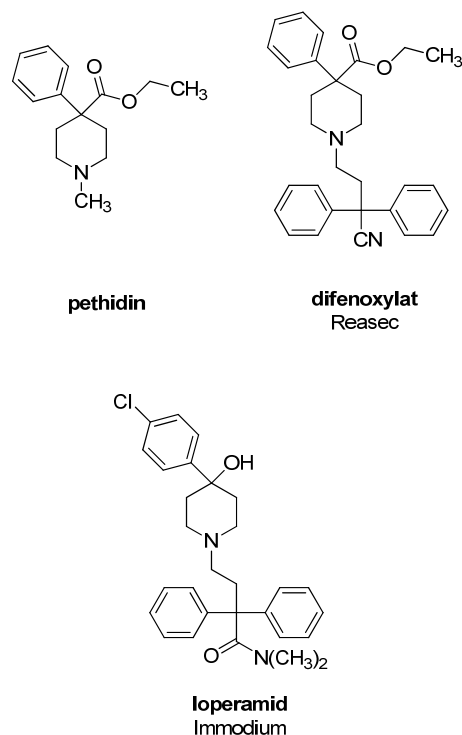
Dalším zajímavým příkladem je zavedení obštipancií (léčiv tlumících průjem) účinkujících přes opiatové receptory. Známým vedlejším účinkem opiátů je zácpa a zadržování moče způsobené interakcí opiátů s opioidními μ receptory v gastrointestinálním traktu (GIT). V lidovém léčitelství se této vlastnosti využívalo k zastavení úporných průjmů pomocí vývarů z makovic. Ve snaze vyvinout účinná obštipancia byla prováděna modifikace struktury jednodušších syntetických opiátů, například pethidinu, s cílem vyvinout léčiva, která by způsobovala obštipaci a nepronikala přes hematoencefalickou bariéru. To vedlo k syntéze silně lipofilních analog, která by nepřekračovala tuto bariéru (obr. 8). Takto byl vyvinut difenoxylat a loperamid, které jsou široce používány při mírnění průjmů¹⁴. Ve skutečnosti se ukázalo, že jak difenoxylat, tak loperamid prochází částečně do CNS. V případě loperamidu je ale okamžitě transportován zpět mimo CNS účinkem P-glykoproteinu¹⁵.

Uvedené případy ukazují, že dosti často se podařilo obměnou struktury nějakého léčiva získat látku použitelnou ve zcela jiné indikaci.

V celkem nedávné době byl tento přístup, který je považován za velmi důležitou metodu vývoje léčiv, pojmenován jako přístup SOSA. V moderní literatuře je dokumentována řada úspěšných případů aplikace tohoto principu^{16–18}. Postupuje se tak, že pro vybraný cíl je testována



Obr. 7. Od sulfanilamidu k sulfonamidovým diuretikům



Obr. 8. Od pethidinu k moderním obštipanciím

knihovna strukturně nepodobných léčiv. Protože se jedná o používaná léčiva, případný „hit“ bude mít vlastnosti léčiva (bude tzv. „druglike“). Vybrané „hity“ jsou následně běžnými metodami medicínské chemie optimalizovány tak, aby byla zvýšena afinita k vybranému receptoru nebo enzymu a zároveň aby se potlačila původní farmakologická aktivita. Metoda se ukázala efektivnější než testování běžných knihoven. Z hlediska farmaceutických firem je nepříjemné, že často je oblast látek podobných původnímu hitu SOSA databáze silně pokrytá nároky různých patentů a hrozí nebezpečí, že strukturu nově objevené účinné látky nebude možné patentově chránit.

4.2. Moderní příklady využití SOSA

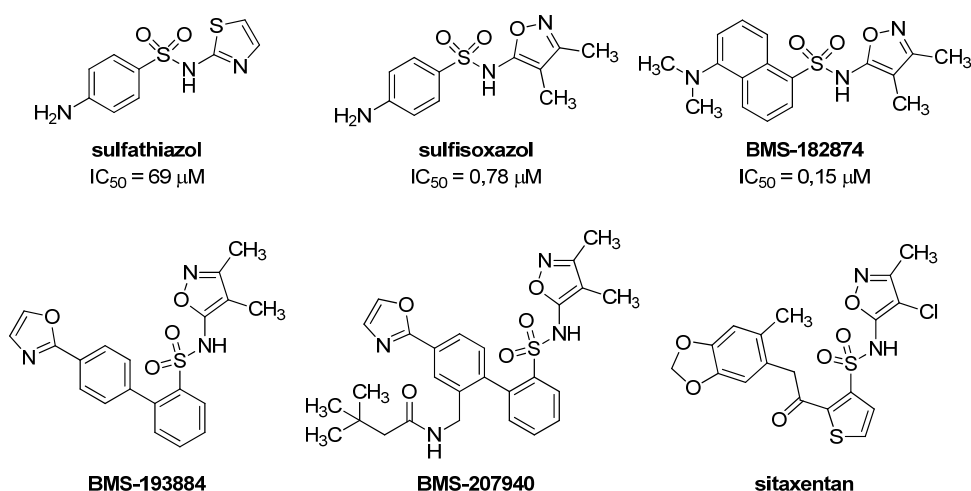
Známým příkladem úspěšné aplikace přístupu SOSA je objevení selektivních antagonistů endothelinových ET_A receptorů u firmy Bristol-Myers Squibb^{16,17}. Bylo zjištěno, že endotheliny jsou produkty kaskády počínající enzymatickým štěpením preendothelinu na proendothelin a dále na „big-endothelin“, který je pak endothelin konvertujícím enzymem (ECE) převeden na ET. Endothelin je velmi silným endogenním vazokonstriktorem a jeho klíčová role v patofyziologii PAH byla v posledních dvou desetiletích nepochybně prokázána.

Z výše uvedeného plyne, že terapeutický zásah je možný jednak pomocí ECE inhibitoru, nebo pomocí ET_A antagonisty. Hlavním směrem výzkumu je vývoj selektivních ET_A antagonistů, protože existují i nespecifické enzymy uvolňující ET, hlavně ET-1. Při výzkumu selektivních ET_A antagonistů bylo zvoleno několik přístupů. Například firmy Fujisawa Pharmaceuticals a Banyu Pharmaceuticals se zaměřily na výzkum a modifikaci cyklických peptidů. Většina farmaceutických firem pracujících v této oblasti ale zvolila jako výchozí přístup testování knihoven vlastních látek, včetně známých léčiv. Testování u firmy Bris-

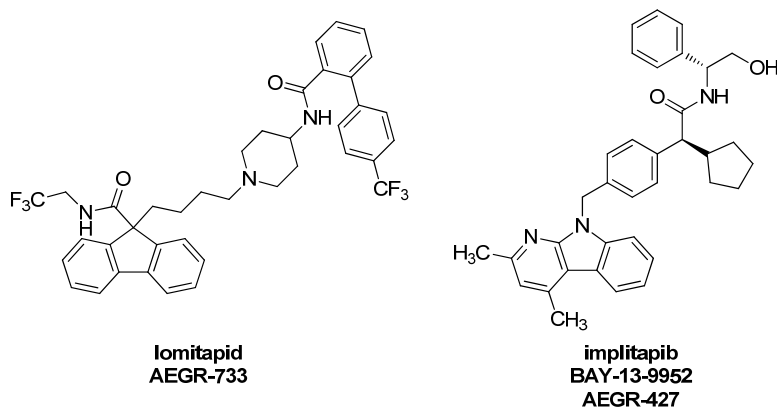
tol-Myers Squibb odhalilo několik slabě účinných látek, mezi nimi antibakteriální sulfonamid sulfathiazol. To vedlo k testování dalších komerčně dostupných sulfonamidů a k objevení značné účinnosti sulfisoxazolu. Látka BMS-182874 získaná náhradou aminobenzenového jádra za 5-dimethylaminonafthalenové byla značně účinná a selektivní i po orálním podání. Selektivita ET_A/ET_B byla dále zlepšena náhradou naftalenu bifenylem BMS-193884 ($K_i = 1,4 \text{ nM}/18\,700 \text{ nM}$). Ve fázi II klinického hodnocení pak byla tato látka nahrazena extrémně aktivní BMS-207940 ($K_i = 10 \text{ pM}$) mající 80 000krát vyšší afinitu k ET_A než k ET_B a zároveň také vysokou orální dostupnost. Přesto byl ale klinický vývoj této látky z nepublikovaných důvodů zastaven. Látky firmy BMS ale posloužily jako vzor pro vývoj sitaxentanu (Thelin) (ImmunoPharma/Texas Biotech), který byl v roce 2007 zaveden do terapie, ale záhy byl v roce 2010 stažen z trhu (obr. 9).

Jako další případ použití přístupu SOSA ve vývoji léčiv uvedu, dle mého názoru, velmi ilustrativní příklad vývoje inhibitorů MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) pro léčbu obezity¹⁷. MTP se podílí hlavně na tvorbě VLDL (Very Low Density Lipoproteins) v játrech i ve střední stěně. Bylo zjištěno, že při geneticky podmíněné nepřítomnosti funkční MTP (abetalipoproteinemie) dochází k extrémně nízkým hladinám lipidů v plasmě a ke snížené absorpci tuků ve střevě. To vedlo ke snaze o využití inhibitorů MTP jak k léčbě hypercholesteremie, tak k léčbě obezity. Několik látek s tímto mechanismem je v různých stádiích klinického hodnocení (lomitapid, fáze III; implitapid, fáze II) jako hypolipidemika (obr. 10). Z dosavadních výsledků plyne, že tyto látky jsou účinné ve snížení hladin triglyceridů a LDL.

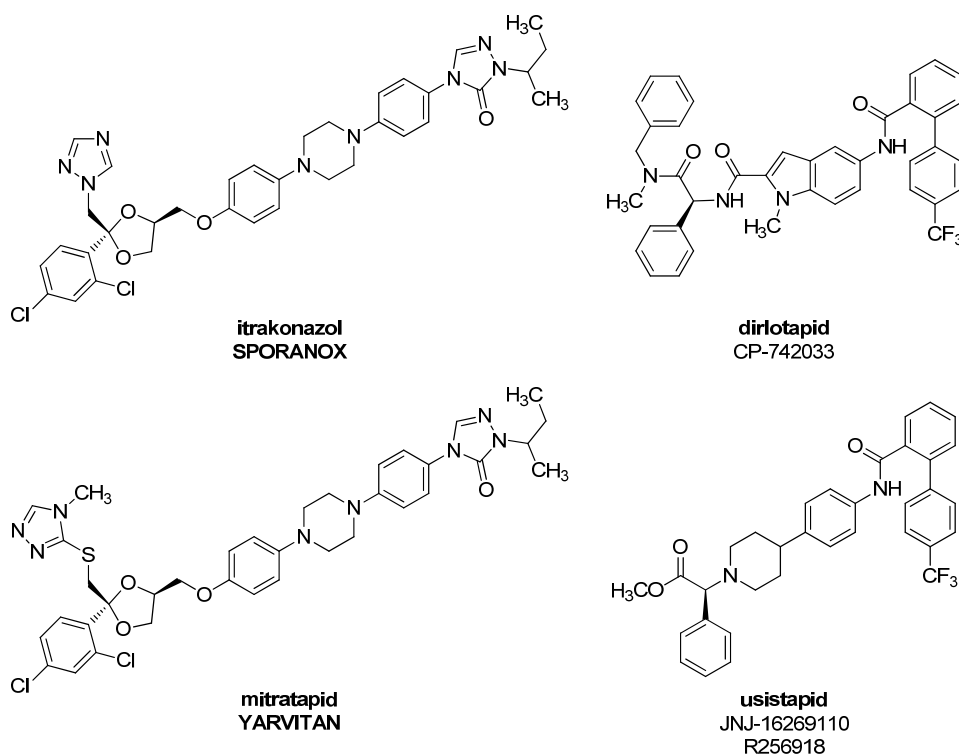
Při vývoji inhibitorů MTP k léčbě obezity bylo mimo jiné využito SOSA přístupu. Při screeningu známých léčiv na inhibici MTP byla zjištěna významná aktivita u antifungální látky itraconazolu. U antifungálních konazolů je



Obr. 9. Uplatnění SOSA přístupu při vývoji endothelinových ET_A antagonistů



Obr. 10. Inhibitory MTP vyvíjené k léčbě hypercholesteremie



Obr. 11. Vývoj inhibitorů MTP k léčbě obezity

známo, že pro antifungální aktivitu je zásadní přítomnost nesubstituovaného imidazolového nebo 1,2,4-triazolového jádra. Logicky tedy první provedenou obměnou struktury k vyloučení antifungální aktivity byla náhrada triazolového jádra za jiné heterocykly. Tak byl objeven mitratapib, látka bez antifungální aktivity mající značnou inhibiční aktivitu na MTP. Látka byla zkoumána v preklinických

pokusech jako potenciální léčivo, posléze byla zavedena do veterinární praxe pod názvem Yarvitan k léčbě obezích psů²⁰.

Další vývoj vedl ke zjednodušení struktury těchto látek a jedním ze směrů bylo zavedení bifenylového fragmentu přítomného v molekule lomitrapidu. Takto odvozený dirilotapib byl původně vyvíjen jako humánní prostře-

dek, tento vývoj byl ale zastaven a v roce 2007 byl zaveden pod názvem Slentrol opět pro léčbu obezity u psů^{21,22}. Strukturálně podobný usistapid (JNJ-16269110, R256918) je nadále zkoumán jako potenciální léčivo obezity u lidí (obr. 11). Obecným problémem použití inhibitorů MTP v léčbě obezity je akumulace tuků v játrech. Usistapid byl navržen jako „soft drug“, t.j. látka, která je v systémové cirkulaci rychle metabolizována na neúčinný metabolit – v tomto případě se methylester v játrech hydrolyzuje na kyselinu. Přitom je usistapid účinným inhibitorem MTP ve střevě, kde k jeho metabolické inaktivaci prakticky nedochází, a jeho účinnost na snížení hmotnosti bez akumulace tuku v játrech byla již klinicky prokázána. V současné době je ve fázi II klinického hodnocení²³.

4.3. Knihovny léčiv pro selektivní optimalizaci vedlejších účinků

Velmi cenným majetkem každé inovativní farmaceutické firmy je knihovna vlastních látek, hlavně látek široce testovaných v preklinickém nebo klinickém vývoji. Ty se pak využívají pro testování na nové cíle jak při klasickém přístupu testování, tak v případě aplikace přístupu SOSA. Kromě toho jsou komerčně dostupné rozsáhlé knihovny léčiv pro SOSA, zahrnující hlavní strukturální rysy používaných léčiv. Například kolekce firmy Prestwick Chemical obsahuje 12 000 léčiv schválených FDA²⁶. Další knihovny schválených léčiv jsou dostupné např. od firmy SelleckBio²⁷ nebo od firmy Sigma²⁸.

5. Závěr

Doufám, že tento text volně navazující i na příspěvek²⁴ z roku 2004 pomůže nenásilně doplnit mozaiku problematiky vývoje nových léčiv o vysvětlení pojmů „off-label“ použití, Drug Repurposing/Repositioning a SOSA přístup, se kterými je možné se setkat i v řadě chemicky a/ nebo farmaceuticky zaměřených textů.

LITERATURA

1. Rádl S.: *Vesmír* 92, 171 (2013).
2. Stafford R. S.: *N. Engl. J. Med.* 358, 1427 (2008).
3. Metyš K., Balog P.: *Marketing ve farmacii*. Grada Publishing, Praha 2006.
4. <http://www.sciencebasedmedicine.org/index.php/gsk-pays-3-billion-fine/GSK>, staženo 22. 3. 2013.
5. Bleicher K. H., Böhm H.-J., Müller K., Alanine A. I.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 369 (2003).
6. Ashburn T. T., Thor K. B.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 673 (2004).
7. Kling J.: *Mod. Drug Discov.* 1, 31 (1998).
8. Barnett C. F., Machado R. F.: *Vasc. Health Risk Mag.* 2, 4111 (2006).
9. Venhuis B., De Kaste D.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 69, 196 (2012).
10. Cvek B.: *Vesmír* 92, 43 (2013).
11. Aubé J.: *ACS Med. Chem. Lett.* 3, 442 (2012).
12. Loubatières A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 67, 187 (1956).
13. Comroe J. H.: *Am. Rev. Respiratory Dis.* 114, 1167 (1976).
14. Stokbroekx R. A., Vandenberg J., Van Heertum A. H. M. T., Van Laar G. M. L. W., Van der Aa M. J. M. C., Van Bever W. F. M., Janssen P. A. J.: *J. Med. Chem.* 16, 782 (1973).
15. Hanauer S.B.: *Rev. Gastroenterol. Disord.* 8, 15 (2008).
16. Wermuth C. G.: *J. Med. Chem.* 47, 1303 (2004).
17. Wermuth C. G.: *Drug Discov. Today* 11, 160 (2006).
18. Chong C. R., Sullivan, D. J.: *Nature* 448, 645 (2007).
19. Heeres J., Meerpoel L., Backx L.: *16th Int. Symp. Med. Chem., September 18-22, Bologna 2000*, Abstr PA-142.
20. Dobenecker B., De Bock M., Engelen M., Goossens L., Scholz A., Kienzle E.: *Vet. Res. Commun.* 33, 839 (2009).
21. Wren J. A., Gossellin J., Sunderland S. J.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30 (Suppl. 1), 11 (2007).
22. Li J., Bronk B. S., Dirlam J. P., Blize A. E., Bertinato P., Jaynes B. H., Hickman A., Miskell Ch., Pillai U. A., Tibbitts J. S., Haven M. L., Kolosko N. L., Barry Ch. J., Manion T. B.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 1996 (2007).
23. Meerpoel L., Backx L., Van der Veken L., Viellevoeye M., Fraiponts E., De Waepenaert K., Clessens E., Borghys H., Moelans P., Wuyts K., Gilissen R., Bode N., Van Peer A., Mannens G., Lammens L., Verstraeten D., Wajs E., Vercruyssen F., Van Nueten L., De Chaffoy de Courcelles D., Roevens P.: *Drugs Future* 35 (Suppl. A), 23 (2010).
24. Rádl S.: *Chem. Listy* 98, 1073 (2004).
25. <http://www.ncats.nih.gov/research/reengineering/rescue-repurpose/therapeutic-uses/therapeutic-uses.html>, staženo 15.2.13.
26. <http://www.prestwickchemical.com>, staženo 15.2.13.
27. <http://www.selleckbio.com/>, staženo 15.2.13.
28. <http://www.sigmaldrich.com> (Lopac Library of pharmacologically active compounds), staženo 15.2.13.

S. Rádl (Zentiva Co., Prague): Utilization of Studies of Drug Side Effects in Development of Modern Drugs

The aim of the present review is to show the title utilization. The terms like off-label use, drug repurposing/repositioning and selective optimization of side activities (SOSA) are explained and illustrated by case studies of well-known or interesting drugs.