

STO ROKOV MEDICÍNSKEJ CHÉMIE A JEJ PERSPEKTÍVY PRE 21. STOROČIE

Prof. Ing. Milan Remko, DrSc., CChem FRSC.

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10

SK-832 32 Bratislava

Úvod

Hľadanie elixíru života stredovekými alchymistami síce neviedlo k úspechu, ale posledných sto rokov dvadsiateho storočia je svedkom uvedenia do praxe veľkého počtu chemických liečiv, ktoré doslovne zachránili nespočetné milióny ľudských životov. Spoločnosť je hlboko zaviazaná vedcom v chemických laboratóriách a divíziách farmaceutického priemyslu, výskumným ústavom, nemocniciam a univerzitám, ktorých oddanosť vede prinieslo niečo také, čo by sa v skoršej dobe bolo považovalo za zázrak.

V minulosti bolo pátranie po liečivých látkach ovplyvňované sociálnymi a kultúrnymi faktormi. Jedným z najdôležitejších faktorov bola schopnosť odovzdávať získané vedomosti druhým. Úspech moderného výskumu liečiv v neposlednej miere závisel od rýchleho a celosvetového uverejňovania vedeckých výsledkov. Pred tým ako bolo vynájdené písmo sa vedomosti o liečivých účinkoch určitých substancií prenášali z generácie na generáciu prevažne ústne. Prvé písomné záznamy klasických civilizácií Egypta, Grécka, Rímskej ríše, ako aj afrických, čínskych a indických kultúr a biblických jazykov opisujú terapeutický účinok rôznych zmesí z rastlín. Človek sa pokúšal uzdraviť žutím kôry, koreňov, listov a plodov rastlín. Pred koncom 19. storočia účinok liekov bol spojený s veľkou dávkou empirizmu. Technológia výroby liekov bola veľmi nedokonalá. Tinktúry, obklady, nálevy a čaje sa vyrábali z vodných alebo alkoholových extraktov rastlín, živočíšnych produktov (kosti, tuk), ale aj perlete a minerálov (ortuť). Rozdiel medzi jedom a liekom bol v tomto období veľmi nejasný. Napríklad Paracelsus v 16. storočí deklaroval, že jediným rozdielom medzi jedom a liekom je dávka. Všetky lieky boli toxické. Napriek terapeutickým zlyhaniám boli lekári a lieky veľmi populárni.

Publikované v I. Ondrejovičová a kol. *Pokroky v chémii a v biológii – vyššia kvalita života*.

©Fakulta Chemickej a potravinárskej technológie STU, Bratislava, ISBN 978-80-227-2932-1

http://www.fchpt.stuba.sk/docs/doc/pedagogika/chemia_a_biologia_2008.pdf

Upokojujúce správanie sa lekára pri lôžku pacienta a dávka niečoho upokojujúceho (aj keď často odpornej chuti alebo vzhľadu) priaznivo pôsobilo na pacienta presvedčiac ho o tom, že sa niečo urobilo, že choroba nebola ignorovaná. K podstatnej zmene dochádza v druhej polovici 19. storočia. Priemyselná revolúcia priniesla so sebou výrazný technologický pokrok, ktorý aj inšpiroval vývoj v oblasti technológií výskumu, vývoja a výroby liekov.

Začiatok storočia medicínskej chémie

V druhej polovici 19. storočia sa do popredia dostávajú nové prípravky z rastlín, ktoré sa po celom svete stávajú súčasťou liekopisov. Kokaín sa prvý krát vyextrahoval z listov rastliny koka v r. 1860. Kyselina salicylová – predchodca aspirínu – sa vyextrahovala z kôry vrbu už v r. 1874 a používala sa na liečenie bolesti. Chinín a ďalšie alkaloidy boli známe v Číne už dávno, no antipyretický chinolín bol pripravený v laboratóriu Ludwigom Knorrom až v r. 1883. Neskôr sa z neho štruktúrnou obmenou pripravilo prvé syntetické analgetikum antipyrín. Digitalis z náprstníka a strofantín, glykozid získaný zo semien strofantových rastlín boli rastlinné produkty pripravované ako lieky na choroby srdca. Ópium z maku poskytlo množstvo liekov uvoľňujúcich bolesť (ópium, morfín, kodeín, heroín). Skutočným prelomom v liečení chorôb bol však až zrod lekárskej mikrobiológie. Pri vývoji nových liečiv namiesto empirie začína mať hlavnú úlohu veda. Mikrobiálna teória chorôb viedla k identifikácii mikroorganizmov zodpovedných za tuberkulózu, choleru a týfus. Najdôležitejším výstupom bakteriálnej teórie chorôb bol objav a výroba „imunológik“ – liečiv, ktorých základom sú čiastočne purifikované zložky alebo frakcie krvi zvierat. V r. 1885 Louis Pasteur vyvinul králičiu vakcínu, ktorá sa stala bezpečným zdrojom tzv. aktívnej imunity (imunity, ktorá sa vytvorila proti chorobe vyvolávajúcim mikroorganizmom imunitným systémom organizmu). Neskôr sa vyvinuli ďalšie vakcíny, ktoré zabezpečovali imunitu organizmu voči rôznym baktériám. Robert Koch v roku 1876 prvý krát dokázal, že živý mikroorganizmus (bacil antraxu) je pôvodcom infekčnej choroby. V roku 1893 Emil von Behring vyvinul a zaviedol do praxe očkovacie séra.

Medicínska chémia

Súčasne s vývojom v oblasti biológie začína do oblasti medicíny prenikať aj chémia. Medzníkom vývoja je rok 1856, kedy William Perkin po neúspešnom pokuse syntetizovať chinín pripravil farbivo. Jeho objav inicioval vývoj nových umelých farbív, pričom sa zistilo, že mnohé

z nich majú aj terapeutický účinok. Syntetické farbivá a hlavne ich terapeutické „vedľajšie účinky“ umožnili Nemecku a Švajčiarsku dostať sa na čelo vývoja v oblasti organickej chémie a syntézy liečiv. Príkladom je vývoj fenacetínu (liečivo uvoľňujúce bolesť) v r. 1887 Bayerom. O desať rokov neskôr Felix Hoffman (spoločnosť Bayer) syntetizoval kyselinu acetylsalicylovú (aspirín), ktorá je nepretržite na trhu s liekmi už od roku 1899. Paralelne s vývojom a výrobou prvých chemických liečiv sa vyvinuli a do praxe zaviedli aj odpovedajúce spôsoby balenia jednotlivých dávok liekov. Už v roku 1883 sa priemyselne zaviedla výroba prvého komerčného liečiva (antipyrín) v baleniach vhodných na používanie pacientom.

Skutočný triumf medicínskej chémie predstavuje až idea „magického náboja“ Paula Ehrlicha z r. 1906. V roku 1910 Ehrlichova zlúčenina arzenu (vyrábaná spoločnosťou Hoechst ako salvarzan) sa stala prvým liekom na liečenie syfilisu. Bol to zrod chemoterapie, ktorá v priebehu dvadsiateho storočia bezprecedentne triumfovala [1–4]. Avšak prvé kroky nového odvetvia chémie boli spojené aj s vážnymi problémami tej doby. Predovšetkým si musíme uvedomiť, že podávanie chemoterapeutík (zlúčeniny arzenu), na rozdiel od imunologických liekov, nebolo prísne kontrolované a boli v ďaleko väčšej miere predmetom chybných preskripcie a zneužitia. Ich podanie pacientovi bolo riskantné v dobe, kedy pod pojmom injekcia sa rozumelo otvorenie žily a vpúšťanie roztoku lieku do krvného obehu prostredníctvom sklenených alebo gumených trubičiek. Toto boli neprekonateľné problémy hlavne pre vidieckych lekárov. Toxicita používaných chemoterapeutík a riziká spojené s ich užívaním boli príčinou ich následného úpadku. V dvadsiatych a tridsiatych rokoch 20. storočia sa lekári domnievali, že budúcnosť liečby chorôb je skôr v imunoterapii ako v chemoterapii. Toto obdobie nebolo zvlášť žižlivé pre medicínu. Pandémia chrípky v r. 1918 – 1920 v plnej miere poukázala na nepripravenosť lekárskeho vedného odboru postaviť sa proti chorobe. Viac ako 20 miliónov ľudí podľahlo tejto epidémii. V druhom a treťom desaťročí 20. storočia technológie nového vedného odboru fyziológie priniesli objavy nových vitamínov, nové vedomosti o hormónoch a chémii živých organizmov. V oblasti chemoterapie očakávaná zmena nastala až po rýchlom vývoji syntetickej organickej chémie. Éra skutočnej medicínskej chémie začína začiatkom tridsiatych rokov dvadsiateho storočia prípravou a terapeutickým využitím antibakteriálne účinných sulfónamidov. Chronologický prehľad objavov významných syntetických liečiv z rôznych terapeutických oblastí je uvedený v tab. 1. Obdobie medzi rokmi 1900 až 1935 je charakteristické pre vývoj liečiv v oblasti parazitárnych ochorení, hypnotík (barbituráty), diuretík, izolovali a identifikovali sa endogénne zlúčeniny ako neurotransmitery, vitamíny, steroidové a peptidové hormóny a podarila sa čiastočná alebo celková syntéza mnohých z nich. Nová fáza

výskumu začína v roku 1933 objavom antibakteriálnych sulfónamidov. Začiatkom štyridsiatych rokov dvadsiateho storočia sa objavujú dôležité antibiotiká (penicilín, tetracyklín a streptomycín), ktoré nahrádzajú sulfónamidy a úspešne liečia vtedy nebezpečnú tuberkulózu. Nastáva pokrok aj v liečení zápalových, pulmonálnych a gastrointestinálnych chorôb. Dekáda po roku 1950 je dekadou psychotropných liečiv. Prvý dôležitý veľký trankvilizér chlórpromazín bol objavený v roku 1950. Potom nasledovali objavy malých trankvilizérov meprobamatu (1954) a chlórdiazepoxidu (1960). Od tohto času sú prvýkrát dostupné liečivá na liečenie schizofrénie, úzkosti a akútnych depresí. V tomto období dochádza k dôležitému pokroku v oblasti vývoja liečiv srdcovocievnych chorôb (rezerpín, metyldopa). Zlatá éra liečiv kardiovaskulárneho systému nastáva však koncom šesťdesiatych a začiatkom sedemdesiatych rokov dvadsiateho storočia (β -blokátory, antagonisty kalcia, antihypertenzíva). V súčasnosti je možné medikamentovou terapiou liečiť alebo aspoň kompenzovať mnohé choroby. Takto sa vyhral boj s bakteriálnymi a hubovými infekciami, dosiahol sa významný pokrok pri liečbe duševných, pľúcnych, gastrointestinálnych, zápalových, kardiovaskulárnych ochorení a existuje aj chemoterapia určitých foriem rakoviny a leukémie.

Vývoj chemických liečiv značne ovplyvnila biochémia a molekulová biológia. Objasnenie funkcie enzýmov a zavedenie koncepcie receptorov našlo uplatnenie aj v chémii liečiv. Empiricky sa zistilo, že enzýmy sú dobrými miestami pôsobenia liečiv. Napríklad po objave a charakterizovaní hydratázy kyseliny uhličitej v roku 1933 vďaka šťastnej náhode nasledoval objav, že sulfanilamid, aktívny metabolit prontosilu (sulfa-liečivo), inhibuje tento enzým, a jeho inhibícia vedie k zvýšeniu vylučovania sodíka močom (nátriurézy) a k exkrécii vody. Sulfanilamid sa stal prototypom vývoja lepších inhibítorov hydratázy kyseliny uhličitej (acetazolamid), a neskôr aj účinnejších diuretík (hydrochlórtiazid, furosemid). Existuje aj štruktúrna genealógia, ktorá spája sulfanilamid s omnoho zložitejšími sulfónamidmi (sulfatiazol), sulfonylmočovínami (tolbutamid), ktoré sa používajú na liečenie cukrovky II. typu, a s diuretikami, ktoré sa používajú na liečenie opuchu, glaukómu a esenciálnej hypertenzie (obr. 1). Štruktúrna schéma na obr. 1, a iné podobné schémy vývoja chemických liečiv názorne ilustrujú skutočnosť, že postupný vývoj liečiv v rôznych terapeutických oblastiach sa môže interpretovať ako chemická diverzifikácia, ktorá sa pôvodne začala spontánne. Po sérii náhodných objavov biologicky aktívnych zlúčenín sa určité chemické štruktúry ďalej zdokonaľovali s cieľom zlepšenia svojho biologického účinku alebo nájdenia nových oblastí terapeutického použitia.

Moderná éra medicínskej chémie je charakterizovaná skutočnosťou, že nové liečivá sa vyvíjajú za oveľa striktnějších podmienok, pričom väčšia pozornosť sa venuje zlepšeniu kvality

života. V súčasnosti vývoj nových liečiv nie je ohraničený len tvorivosťou chemikov, ale je výsledkom plodného dialógu medzi biológmi a chemikmi. Tento dialóg, založený na biochemických mechanizmoch pôsobenia liečiv, pramení z poznania štruktúry biomakromolekúl a ich funkcie v organizme, a stáva sa podnetom na projektovanie nových chemických štruktúr. Molekulová biológia má v súčasnosti veľký vplyv na proces výskumu a vývoja nových liečiv. Spolu s genomikou, bioinformatikou a štruktúrnou genomikou je nositeľom bezprecedentného vývoja v tomto storočí. V tab. 2 je uvedený súčasný status niektorých chorôb. Je zrejmé, že mnohé dôležité choroby sa v súčasnosti nedajú úplne vyliečiť. Táto skutočnosť dáva šancu a náplň výskumu v oblasti medicínskej chémie do budúcnosti.

Metódy a postupy modernej medicínskej chémie

V súčasnosti chemici disponujú efektívnymi metódami, ktoré im umožňujú optimalizáciu farmakologickej aktivity a profilu určitej biologicky aktívnej zlúčeniny. Tieto metódy sa skladajú jednak z intuitívnych prístupov [1–3], ako je syntéza analógov, izomérov a izostérov, modifikácia cyklických systémov, ale zahŕňujú aj počítačovo podporované projektovanie (identifikácia farmakofórov molekulovým modelovaním [4–6] a optimalizácia aktivity prostredníctvom kvantitatívnych vzťahov medzi štruktúrou a aktivitou). Na začiatku každého procesu, či ide o identifikáciu novej chemickej štruktúry alebo o nový mechanizmus účinku, je chemik zodpovedný za čo možno najrýchlejší vývoj aktívnejších zlúčenín, ktoré budú viac selektívne a menej toxické. Základné *in vitro* biologické testy zlúčenín slúžia na nájdenie takých molekúl, ktoré sa intenzívne viažu na receptory alebo enzýmy. Takéto molekuly sa označujú ako nosné štruktúry (angl. „hits“). Hlavným kritériom výberu nosnej zlúčeniny je určená hodnota afinity, ktorou je obyčajne hranica 50 mikromólov. Návrh, či objav novej nosnej štruktúry je kľúčovým krokom každého výskumného programu. Súčasne je to aj najproblematickejšie štádium vývoja nového liečiva.

V minulosti používané postupy vývoja nových liečiv dávali buď veľký priestor náhode (skrining, „šťastné“ objavy), alebo im chýbala originalita (kópie terapeutík). Rozvoj veľmi citlivých biochemických metód založených na experimentoch s rádioligandmi, poznatky molekulovej biológie, ktoré umožňujú lepšiu charakterizáciu receptorov a možnosti moderných počítačových metód nám teraz dovoľujú projektovať liečivá na vedeckejšom základe. Napriek značnému technologickému pokroku kľúčovou informáciou pre racionálny vývoj liečiva je poznanie pôvodu

a príčiny choroby alebo v krajnom prípade aspoň biochemického procesu, ktorý sa narušil.

Moderný medicínsko-chemický výskum zahŕňa tri hlavné kroky [1,2]:

- Proces objavu, ktorý spočíva v *identifikácii a výrobe* nových aktívnych zlúčenín. Tieto zlúčeniny sa obyčajne nazývajú nosnými štruktúrami. Môžu sa získať z prírodných zdrojov, syntézou, biotechnologickým procesom alebo vyprojektovaním metódami molekulového modelovania.
- Proces optimalizácie obsahuje syntetickú modifikáciu nosných štruktúr s cieľom zlepšiť účinok, selektivitu a potlačiť toxicitu. Charakteristickým pre tento proces je nájdenie a využitie *vzťahov medzi štruktúrou a aktivitou*.
- Proces vývoja zahŕňa optimalizáciu syntetických postupov na hromadnú výrobu liečiva a modifikáciu jeho farmakokinetických vlastností takým smerom, aby bolo vhodné pre klinické použitie. Tento proces obsahuje aj prípravu liekových foriem, ktoré sa lepšie absorbujú alebo sú lepšie rozpustné vo vode, elimináciu nežiaducich prejavov ako nepríjemná chuť, podráždenie alebo bolesť v mieste vpichu injekcie.

Základné kroky pri objave liečiva

Primárnou úlohou medicínskeho chemika pri vývoji nových liečiv je identifikácia nosnej štruktúry a jej následná modifikácia s cieľom získania vhodného kandidáta na liečivo, ktoré sa prípadne zavedie do klinickej praxe [1–4]. Aby sa táto požiadavka mohla naplniť, je nevyhnutné uskutočniť niekoľko postupných krokov. Prvým krokom je *identifikácia miesta účinku*, ktoré je cieľom pôsobenia vyvíjaného terapeutika, a určenie jeho úlohy pre určitú chorobu. Momentálne sa využíva na terapiu chemickými liečivami len viac ako 400 cieľov, pričom sa odhaduje, že existuje 10 krát viac potenciálnych miest účinku liečiv, ktoré sa môžu využívať v budúcnosti. Následne je nevyhnutné *vyvinúť a pochopiť biochemické procesy*, ktoré sú dôležité pre chorobu. Poznaný molekulový mechanizmus choroby priamo riadi výskum a formuluje možný spôsob liečby s cieľom spomalenia alebo zastavenia chorobného procesu. Ďalej je potrebné *vyvinúť biologické testy* (spôsob skríningu veľkého množstva chemických zlúčenín na biologickú aktivitu a kvantifikácia biologickej aktivity). Napr. vysoko výkonný skrínig (automatizovaný) môže za rok vyhodnotiť až 5×10^7 zlúčenín. Vlastný medicínsko-chemický výskum a vývoj účinných liečiv spočíva v dnešnej dobe na prístupe *racionálneho projektovania liečiv*. Spočíva v hľadaní ligandov (chemické zlúčeniny), ktoré sa viažu na receptory a sú jedinečné pre ovplyvnenie

choroby, ktorá sa má liečiť. Dôležitú úlohu má priestorová štruktúra receptora a jeho komplexov s ligandmi získaná metódou röntgenovej štruktúrnej analýzy alebo nukleárnou magnetickou spektroskopiou. Na hľadanie potrebných nosných štruktúr chemici využívajú výkonné počítačové programy. Počítač môže vybrať také zlúčeniny, ktoré sa budú s najväčšou pravdepodobnosťou viazať na receptor. Takéto zlúčeniny sa následne testujú. Objav liečiva teda pozostáva z týchto hlavných krokov.

Nosná štruktúra (angl. lead) je prototyp zlúčeniny so zaujímavou biologickou aktivitou, avšak nevhodnou pre trh. Preto sa musí uskutočniť jej následná optimalizácia. Cieľom je: 1) optimalizovať biologickú aktivitu, 2) redukovať toxicitu a iné nežiaduce účinky 3) vyriešiť problémy s transportom liečiv do organizmu. Touto oblasťou sa zaoberá *farmakokinetika*. Farmakokinetika kontroluje rozličné parametre, ktoré riadia náhodný transport liečiva medzi miestom aplikácie a koncovým miestom jeho účinku. Po odznení biologického účinku zabezpečujú elimináciu alebo deštrukciu liečiva. V chronologickom poriadku pri farmakokinetickej fáze nastávajú tieto deje: absorpcia, distribúcia, metabolizmus a eliminácia. 4) Hlavným cieľom medicínskeho chemika je maximálne zvýšenie aktivity a minimalizácia nežiaducich efektov východiskovej zlúčeniny (tzv. nosnej štruktúry). Najväčšia biologická odpoveď sa dosiahne vtedy, keď projektované liečivo je maximálne priestorovo podobné miestu jeho účinku. Za ideálnych podmienok teda chemik môže z presných vedomostí o mieste účinku (enzým, receptor, proteín, nukleová kyselina) vyprojektovať liečivo optimálnej veľkosti, tvaru, hydrofilno-lipofilnej charakteristiky a dispozície funkčných skupín. Čím sa dosiahne lepšie zosúladenie medzi receptorom a projektovanou molekulou, tým selektívnejšie bude účinkovať ako liečivo, ktoré vyvolá len očakávanú biologickú odpoveď. Touto oblasťou sa zaoberá *farmakodynamika*. Farmakodynamická fáza priamo hovorí o povahe a kvalite interakcie liečiva s interakčným miestom biologického objektu.

Zdroje nosných zlúčenín (*leads*)

Analýza spôsobov objavov vedie k rozlíšeniu piatich rôznych stratégií, ktorými je možné vyvinúť novú nosnú štruktúru.

- Šťastná náhoda (náhodné pozorovania, napr. penicilín, nitroglycerín, alkylačné kancerostatiká)
- Náhodný skríning (antibakteriálne sulfónamidy, chlórpromazín, imipramín)

- Cielený skrining - metabolity nosných zlúčenín (aspirín, paracetamol, niektoré ACE inhibítory)
 - klinické pozorovania vedľajších účinkov (klonidín, mexiletín)
- Chemická modifikácia - prírodné zlúčeniny (kokaín, morfín, ...)
 - „Me too“ liečivá (cimetidín, rantidín; enalapril, ramipril)
 - „hit“ z náhodného skriningu (statíny)
 - prírodné substráty receptorov a enzýmov
- Využitie genetiky, genomiky a proteomiky pri vývoji nových liečiv. Tento postup je založený na skutočnosti, že väčšina liečiv účinkuje na proteínoch.

Optimalizácia nosnej štruktúry, racionálne metódy projektovania liečiv

Prvým krokom objavu novej nosnej štruktúry je identifikácia *farmakofóra* (časť molekuly, ktorá je zodpovedná za požadovanú biologickú aktivitu). V následnom kroku sa projektujú a syntetizujú *analógy* s cieľom maximalizácie aktivity a redukovania vedľajších účinkov. Následne nasleduje *modifikácia nefarmakofórovej oblasti liečiva* s cieľom zlepšenia farmakokinetických parametrov prostredníctvom vybalansovania lipofilných a hydrofilných vlastností liečiva. V súčasnosti sa vo všetkých štádiách vývoja nového liečiva úspešne využívajú metódy CADD [6, 7]. CADD (angl. Computer-Aided Drug Design) je vedným odborom, ktorý sa zaoberá hľadaním zlúčenín s potenciálnym terapeutickým účinkom, a ktoré spĺňajú požadované kritériá (vysoká účinnosť a špecifita, minimálna toxicita, dobrá biologická dostupnosť). CADD je založený na využití počítačov, informatiky, štatistiky, matematiky, chémie, fyziky, biológie a medicíny. Využíva počítačovú grafiku na zobrazovanie a manipuláciu s chemickými štruktúrami s cieľom syntézy „in computro“ nových molekúl, určenia ich konformácie a odhadu podobnosti (alebo nepodobnosti) súboru zlúčenín. CADD aj obsahuje výpočet interakčnej energie medzi molekulami liečiva a hypotetickými alebo experimentálne zistenými štruktúrami makromolekúl (receptory). CADD objasňuje procesy rozpoznávania ligandov na molekulovej úrovni a tiež stimuluje kreativitu vedcov, ktorí sa zaoberajú výskumom a vývojom liečiv.

CADD metódy sa v oblasti výskumu a vývoja liečiv začali intenzívne využívať začiatkom 90-tych rokov dvadsiateho storočia. Rýchly vývoj v oblasti počítačového priemyslu umožnil budovanie vysoko výkonných počítačových laboratórií, ktoré zabezpečujú dostatočnú kapacitu potrebnú na teoretické výpočty v rámci CADD. V súčasnosti sa využívajú prakticky vo všetkých terapeutických oblastiach vývoja liečiv. Štruktúrne riadené projektovanie liečiv bolo úspešné pri

vývoji nových liečiv v rôznych terapeutických oblastiach. V klinickej praxi sú napríklad inhibítory HIV proteázy amprenavir (Agenerase®) a nelfinavir (Viracept®), inhibítor neuraminidázy zanamivir (Relenza®), inhibítor tymidylátsyntetázy raltitrexed (Tomudex®), inhibítor Abelsonovej tyrozínkinázy imitinab mezlát (Gleevec®), ktoré sa vyvinuli pomocou štruktúrne riadeného projektovania liečiv. Pre vývoj v poslednom období je charakteristickým čoraz intenzívnejšie využívanie nových technológií vyvinutých biologickým sektorom (bioinformatika, chemická genomika) alebo nových metód na báze mikro a nanotechnológií. Tieto metódy výskumu liečiv nie sú síce ešte tak dokonalé, aby sa mohli používať v rutinnom technologickom výskume farmaceutického priemyslu, no intenzívny vývoj nových a modifikácia existujúcich technológií sú zárukou ich transformácie na pokročilé technológie biofarmaceutického priemyslu.

Perspektívy pre 21. storočie

Vývoj v oblasti medicínskej chémie v nasledujúcich sto rokoch možno rozdeliť do niekoľkých etáp. Niektoré kľúčové momenty tohto vývoja, na ktorých sa zhodujú experti svetových farmaceutických spoločností sa dajú zhrnúť do týchto momentov [8]:

- *Celera Genomics (USA) a International Human Genome Project* – dekódovanie 97 – 99% ľudského genómu. Možnosti integrovania genomických informácií do procesov výskumu a vývoja nových liečiv.
- *2001 Imatinib* – nová skupina kancerostatík (inhibítory receptorových tyrozínkináz) vyvinutá racionálnymi metódami vývoja liečiv. Začiatok novej éry chemických liečiv v oblasti onkologickej terapie.
- *Budúcich 10 – 15 rokov* – proteínové terapeutiká. Vyvinie sa a zavedie do klinickej praxe viacero liečiv na báze proteínov, protilátok a peptidov. Predpokladá sa, že po r. 2015 až polovica nových liekov bude z tejto kategórie.
- *Štruktúrna proteomika* – zaoberá sa určovaním trojrozmernej štruktúry proteínov na atómovej úrovni rozlíšenia s cieľom lepšie pochopiť vzťah medzi sekvenciou, štruktúrou a funkciou proteínov na širšej genómovej škále. 3D štruktúry izolovaných individuálnych proteínov poskytujú často málo informácií o ich funkcii v rámci bunky. *Dôležité vitálne funkcie bunky sa uskutočňujú pomocou štrukturovaných súborov proteínov (komplexy proteínov).* V súčasnosti štruktúrna biológia študuje nielen 3D štruktúru jednotlivých proteínov, ale začína vyvíjať značné úsilie aj pri štúdiu veľkých komplexov. Príkladom

takéhoto štúdia je projekt určenia viac ako 700 proteínov z archabaktérie *Methanobacterium thermoautotrophicum* (známa aj ako *Methanothermobacter thermoautotrophicus*). Na určenie 3D štruktúry sa použila nukleárna magnetická rezonancia a röntgenová štruktúrna analýza.

- *Integrácia chémie s biologickým výskumom.* Vývoj, anotácia a zavedenie sond nízkomolekulových látok v biológii umožní študovať biologické procesy v ich prirodzenom usporiadaní. Molekulová analýza umožní lepšiu charakterizáciu jednotlivých chorobných stavov. *V súčasnosti pre mnohé choroby stále máme k dispozícii relatívne primitívne opisy chorobných stavov ako klinických jednotiek, ale nie ako molekulových procesov.* Napr. rakovina.
- *Génová terapia.* Predmetom *farmakogenomiky* je určenie genetických determinantov rôznych účinkov liekov v ľudskej populácii s cieľom vývoja „individuálnej terapie“. Popri viacerých výhodách (napríklad menej alebo žiadne nežiaduce účinky liekov, lepšia odozva organizmu na liečbu) terapia liekmi založená na genetickom profile individuálneho pacienta môže viesť k významnému zníženiu nákladov na výskum a času trvania klinických štúdií.
- *Smerom k osobnej medicíne.* Vďaka farmakogenomike budú v budúcnosti farmaká omnoho viac prispôbené pacientovi. Je to dané skutočnosťou, že enzýmy, ktoré metabolizujú liečivá sú u ľudí polymorfne, z čoho vyplývajú rozdiely účinku liečiv. Farmakogenomika umožní identifikovať skupiny pacientov, pre ktorých bude výhodný určitý liek.
- *Objav „živého prameňa“.* Regeneračná a omladzovacia medicína bude mať dôležitú úlohu. Prvej polovici 21. storočia bude dominovať využitie ľudských génov, proteínov, protilátok a buniek na nahradenie, opravu a obnovenie toho, čo sa poškodilo chorobou, poranilo úrazom, alebo časom opotrebovalo. Predpokladá sa, že o 20 rokov bude 30-50% nových liečiv ľudských génov, proteínov a protilátok.
- *Druhá polovica 21. storočia* – zavedenie protetiky „atómovej škály“ na opravu a obnovenie funkcie ľudského tela, a bude zviazané s najdôležitejšou revolúciou 21. storočia – inžinierstvom na atómovej úrovni (angl. atomic-scale engineering).

Vyučovanie medicínskej chémie v rámci chemických vedných odborov

Z historických dôvodov sa medicínska chémia vyučuje najmä na farmaceutických fakultách, ktorých hlavným cieľom je pripraviť vzdelaných odborníkov pre lekárenskú prax.

Existuje niekoľko dôvodov výučby medicínskej chémie aj na chemických fakultách univerzít. Sú to najmä nasledovné dôvody [9]:

- Mnohí študenti chémie by chceli pracovať vo farmaceutickom priemysle a výskume, avšak medicínska chémia, výskum a vývoj liečiv nie sú súčasťou ich študijných programov.
- Farmaceutické fakulty vychovávajú farmaceutov – lekárnikov. Ich primárnym poslaním je výučba farmaceutických predmetov, ktoré nie sú atraktívne pre študentov chémie.
- Študenti chémie a farmácie majú rozdielne požiadavky na výučbu. Existuje však určité prekryvanie sa obsahu štúdia – napr. chápanie štruktúry a skupín liečiv.
- Medicínska chémia je intelektuálne stimulujúci a náročný vedný odbor chémie.
- **Medicínska chémia patrí medzi najinovatívnejšie chemické odbory.**
- Mnohí študenti chémie chceli pôvodne študovať lekárske vedné odbory.

Z týchto dôvodov, ako aj na základe potrieb odbornej praxe by študenti chémie mali mať možnosť navštevovať kurzy medicínskej chémie (aj v prípade existencie farmaceutického štúdia na univerzite). Chemické fakulty by mali mať predmet „medicínska chémia“ v trvalej ponuke. Témy by mali byť blízke záujmom študentov. Možno využiť vyučovacie programy, napr. *Molecular Conceptor Courseware*TM. V záujme zabezpečenia trvalej existencie a rozvoja tohto vedného odboru by na chemických fakultách malo byť aj organizované PhD štúdium vo vednom odbore „*medicínska chémia*“. Najviac etablované je štúdium medicínskej chémie na chemických odboroch amerických vysokých škôl. Podľa prognóz by do roku 2015 mala každá chemická fakulta v USA ponúkať predmet „medicínska chémia“ [9].

Literatúra

- [1] M. Remko, Základy medicínskej a farmaceutickej chémie, SAP, Bratislava, 2005, 392s. ISBN 80-89104-64-9.
- [2] M. Remko, Medicínska chémia. SAP, Bratislava, 2002, 315s. ISBN 80-88908-92-2.
- [3] M. Remko, Metódy výskumu a vývoja liečiv, SAP, Bratislava, 1999. 235s. ISBN 80-88908-45-0.
- [4] D. J. Abraham (Ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Sixth Edition, Vol. 1–6, J. Wiley & Sons Inc., 2003.
- [5] M. Kriška, M. Remko, S. Edelsteinová, v M. Kriška a kol. Memorix klinickej farmakológie a liekov, Slovak Academic Press Bratislava, 2006, 610 s. ISBN: 80-89104-92-4

- [6] M. Remko, Molekulové modelovanie. Princípy a aplikácie, SAP, Bratislava, 2000. 240s. ISBN 80-88908-62-0.
- [7] P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors, U. Madsen, U. (Eds.), Textbook of Drug Design and Discovery, Third Edition. Taylor & Francis, 2002, 572 p. ISBN 0-415-28288-8 PB.
- [8] <http://pubs.acs.org/journals/pharmcent/index.html>
- [9] C. R. Ganellin, L. A. Mitschet, J. G. Toplis, Education of Medicinal Chemists in Departments of Medicinal Chemistry (U.S.A.). Med. Res. Rev. 18 (1998) 121–137.

Tab. 1
Údaje o uvedení niektorých dôležitých liečiv do praxe

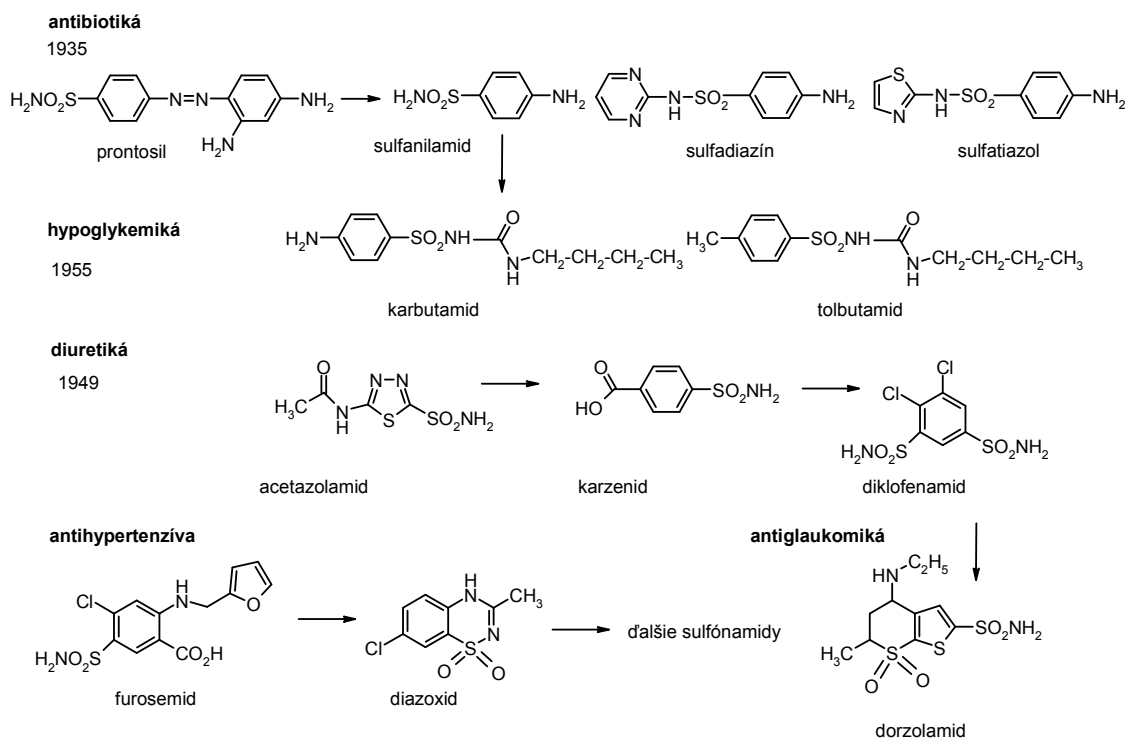
Rok	INN (liečivo)	Výrobný názov (liek)
1869	chloralhydrát	
1875	kyselina salicylová	
1885	fenazón	Antipyrín®
1888	fenacetín	
1897	aminofenazón	Pyramidon®
1898	benzokaín	Anestezín®
1899	kyselina acetylsalicylová	Aspirín®
1908	barbitál	Veronal®
1910	arzfenamín	Salvarsan®
1912	fenobarbitál	Luminal®
1921	prokaín	Novocain®
1923	mepakrín	Atebrin®
1923	suramín	Germanin®
1924	nitroglycerín	Nitrolingual®
1927	pamaquín	Plasmochin®
1930	oxedrín	Sympatol®
1931	tetrakaín	Pantocain®
1932	hexobarbitál	Evipan®
1933	sulfachryzoidín	Prontosil®
1936	sulfanilamid	Prontalbin®
1945	chlorochin	Resochin®
1945	metyltiouracil	Thyranin®
od 1948	polosyntetické tetracyklíny	
1949	dikumarol	Dicuman®
1949	kyselina p-aminosalicylová	PAS®
1950	lidokaín	Xylocain®
1952	chlórpromazín	Megaphen®
1952	izoniazid	Neoteben®
1952	chloramfenikol	Leukomycin®
1953	tiopentál	Trapanal®
1955	prednizolón	Decortin H®
1956	tolbutamid	Tolbutamid®
1957	fosfestrol	Honvan®
od 1958	sulfónamidy s dlhou dobou účinku	
1958	cyklofosfamid	Endoxan®
1958	rolitetracyklín	Reverin®
1958	halotán	Fluothan®
1959	griseofulvín	Likuden®
od 1959	saluretiká	
1960	chlórdiazepoxid	Librium®
1961	warfarín	Coumadin®

Tab. 1 – pokračovanie

od 1962	polosyntetické penicilíny	
1962	verapamil	Isoptin [®]
1964	α -metyldopa	Presinol [®]
1964	furosemid	Lasix [®]
1967	klonidín	Catapresan [®]
1967	etambutol	Myambutol [®]
1969	glibenklamid	Euglucon [®]
1970	Trimetoprim	
od 1974	polosyntetické cefalosporíny	
1974	Enfluran	Ethrane [®]
1975	Nifedipín	Adalat [®]
1979	cisplatina	Platinex [®]
1980	praziquantel	Cesol [®]
1981	kaptopril	Lopirin [®]
1981	cimetidín	Tagamet [®]
1982	etretinát	Tigason [®]
1984	taxomifén	Taxomifen [®]
1985	ofloxazín	Tarivid [®]
1985	interferón alfa 2a	Roferon [®]
1987	zidovudín	Retrovir [®]
1987	mefloquín	Lariam [®]
1988	erytropoietín	Erypo [®]
1989	lovastatín	Mevinacor [®]
1991	halofantrín	Halfan [®]
1992	filgrastím	Neupogen [®]
1995	dorzolamid	Trusopt [®]
1996	saquinavir	Invirase [®]
1996	docetaxel	Taxotere [®]
1997	valsartan	Diovan [®]
1997	zileuton	Zyflo [®]
2000	moxifloxacín	Avelox [®]
2001	imatinib	Glevec [®]
2001	fluoxetín	Prozac Weekly [®]
2002	aripirazol	Abilify [®]
2003	vardeafil	Levitra [®]
2003	rosuvastatín	Crestor [®]
2004	pemetrexed	Alimta [®]
2005	pramlintid	Symlin [®]
2006	ranolazín	Ranexa [®]
2006	sunitinib	Sutent [®]
2007	lapatinib	Tykerb [®]
2008	etravirin	Intelence [®]
2009	dronedaron	Multaq [®]
2010	ticagrelor	Possia [®]
2011	apixaban	Eliquis [®]
2011	vandetanib	Caprelsa [®]

Tab. 2
Stav niektorých ochorení

Ochorenia, ktoré sa dajú liečiť, alebo existuje ich prevencia	Ochorenia, ktoré sa dajú zmierniť	Ochorenia, pri ktorých sa liečba vyvíja
cholera záškrť zápal pľúc eryzipel meningokokový zápal mozgových blán osýpky čierny kašeľ zubný kaz detská obrna reumatická horúčka šarlach ovčie kiahne stafylokoková sepsa subakútna bakteriálna endokarditída tuberkulóza týfus avitaminóza	astma cukrovka ochorenia srdca schizofrénia syfilis a iné pohlavné choroby	AIDS Alzheimerova choroba artritída rakovina cirhóza virózy genetické ochorenia genitálny herpes Huntingtonova choroba chrípka skleróza multiplex Parkinsonova choroba pľúcna fibróza senilita, geriatrické problémy



Obr. 1

Schématické znázornenie liečiv, ktoré sa vyvinuli zo sulfanilamidu. Jednoduchá chemická štruktúra iniciovala vznik antibiotík, hypoglykemík, diuretík, antihypertenzív a antiglaukomík