

# Otkriće i razvoj nekih poznatih lijekova

---

Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 399 - 406**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:997006>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Otkriće i razvoj nekih poznatih lijekova

ZRINKA RAJIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## UVOD

U idealnoj, ali u današnjem svijetu nerealnoj situaciji, nastanak novih lijekova trebao bi se temeljiti na razvoju lijekova za one bolesti kod kojih ne postoji zadovoljavajuća terapija. No, na scenu stupaju i ekonomski faktori. Budući da razvoj novog lijeka zahtijeva golema ulaganja, farmaceutske kompanije žele biti što sigurnije da će ulaganje donijeti i odgovarajuću materijalnu korist. Kao rezultat toga, istraživanja se usmjeruju na bolesti koje su česte u razvijenom svijetu, jer je to tržište koje može platiti nove i sve skuplje lijekove. Primjeri su za to migrena, depresija, čir na želucu, debljina, gripa, rak i kardiovaskularne bolesti. Znatno je manje istraživanja usmjereno na pronalaženje lijekova za bolesti tropskih područja, jer su to uglavnom nerazvijene zemlje ili zemlje u razvoju. Tek kada te bolesti postanu značajne u bogatom i razvijenom dijelu svijeta, počinje opsežnije istraživanje. Na primjer, intenzivirala su se istraživanja antimalarika radi turizma u egzotične zemlje i širenja malarije u južnim državama SAD-a.

Nakon odabira terapijskog područja, sljedeći je korak identifikacija bitne biomakromolekule uključene u mehanizam nastanka bolesti. To može biti enzim, receptor ili nukleinska kiselina, a mogu se razvijati inhibitori enzima, agonisti ili antagonisti određenog receptora.

Treći je korak na putu do novog lijeka potraga za molekulom odgovarajućega biološkoga djelovanja. Postoje brojne strategije kako što lakše i bezbolnije ostvariti taj cilj. Neke su od njih sustavno pretraživanje biološkoga djelovanja tisuća već sintetiziranih spojeva, promjene u strukturi poznatih aktivnih molekula i racionalno dizajniranje na temelju poznatog molekulskog uzroka određene bolesti (1).

Većina je lijekova na tržištu razvijena mješavinom racionalnog dizajniranja, pokušaja i pogrešaka, teškog rada i čiste sreće. Povećava se broj lijekova koji su razvijeni isključivo racionalnim dizajniranjem, ali su ti lijekovi još u manjini. Među njih ubrajamo pralidoksim, cimetidin, ACE inhibitore, inhibitore timidilat sintetaze, HIV proteaze i neuramini-daze (2).

Opisat ćemo zanimljivosti vezane uz razvoj nekih poznatih lijekova i/ili skupine lijekova.

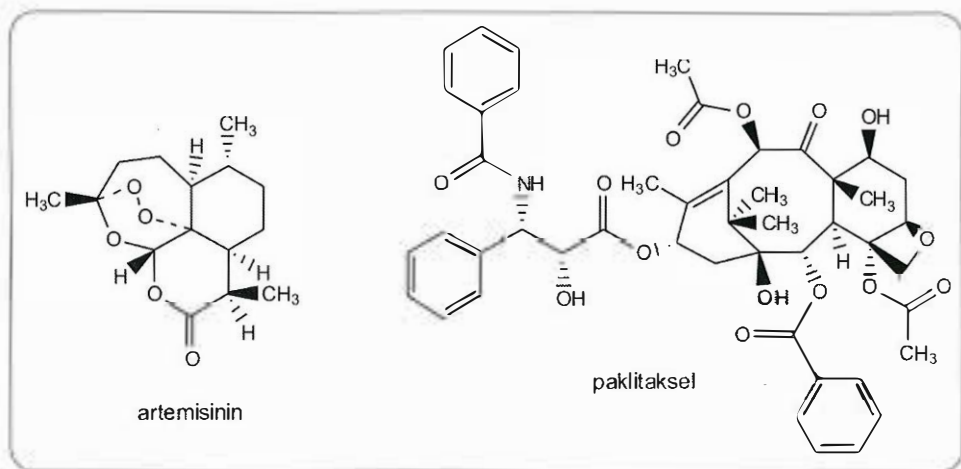
## Razvoj lijekova na temelju farmakološki aktivnih molekula u prirodi

Prirodni lijekovi, odnosno ljekoviti pripravci dobiveni iz različitih izvora u prirodi, sadrže neku farmakološki aktivnu molekulu, koja je odgovorna za njihovo djelovanje.

Mnogi su biološki aktivni prirodni spojevi sekundarni metaboliti vrlo složene strukture. Njihova je sinteza najčešće vrlo dugotrajna, komplicirana i skupa, a ekstrakcija iz prirodnih izvora nepraktična i spora te se zbog toga dizajniraju njihovi analozi jednostavnije strukture, a istog ili sličnog farmakološkog djelovanja.

Aktivne molekule nalazimo u biljkama, mikroorganizmima, morskim organizmima i životinjama, a često se i otrovi raznih organizama mogu primjeniti kao polazne molekule u razvoju novog lijeka.

Biljni su pripravci neki od najstarijih lijekova poznatih čovječanstvu. Primjeri su aktivnih molekula prisutnih u biljkama, koje su poslužile kao polazne molekule za razvoj cijelih skupina novih lijekova morfin (razvoj opioidnih analgetika), digitalis (razvoj kardiotoničnih glikozida), kinin (razvoj antimalarika), tubokurarin (razvoj miorelaksansa) i kokain (razvoj lokalnih anestetika) (2). Primjeri su lijekova koji se primjenjuju izravno nakon izolacije iz biljaka, paklitaksel (citostatik) i artemisinin (antimalarik) (slika 1.).



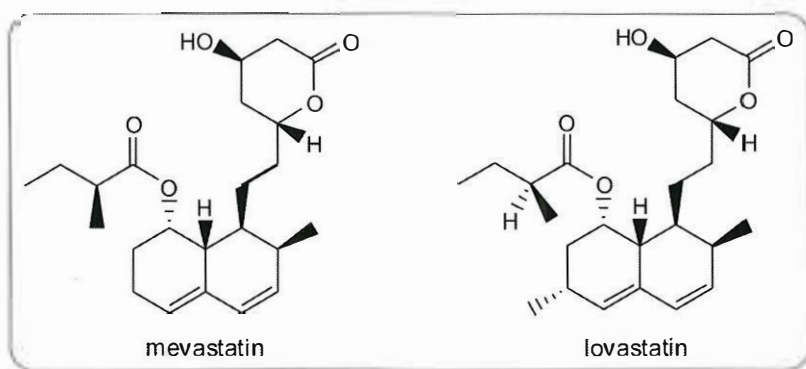
Slika 1. Artemisinin i paklitaksel.

Najpoznatiji su lijekovi dobiveni iz mikroorganizama antibiotici. Nakon otkrića penicilina početkom dvadesetoga stoljeća znanstvenici su sustavno počeli ispitivati biološko djelovanje produkata mikroorganizama, što je dovelo do razvoja novih antibakterijskih lijekova: cefalosporina, tetraciklina, aminoglikozida, rifamicina, kloramfenikola i vankomicina (2). Antibakterijski se spojevi dobiveni iz mikroorganizama uglavnom primjenjuju kao lijekovi, ali neki su poslužili i kao spojevi uzori: asperlicin (dobiven iz *Aspergillus alliaceus*) antagonist je kolecistokinina, peptidnog hormona uključenog u kontrolu apetita, a kao neurotransmitor u mozgu uključen je u razvoj napadaja panike (2).

Statini, koje se rabi za snižavanje povišene razine kolesterola u krvi, rizičnog čimbenika nastanka kardiovaskularnih bolesti, također su razvijeni na temelju metabolita mikroorganizama. Statini su jedni od najprodavanijih lijekova u svijetu, s najvećom zaradom. Npr. zarada na atorvastatinu (Lipitor®) 2009. godine premašila je 12 milijardi dolara (3).

Hidroksimetilglutaril-CoA reduktaza (HMG-CoA) je ključan enzim u biosintezi kolesterola. Prve inhibitore tog enzima, uključujući ML-236B, kasnije poznatog kao mevastatin i/ili kompaktin, otkrio je japanski mikrobiolog A. Endo kao prirodne produkte gljivice *Penicillium citrinum* (4), tijekom potrage za novim antimikrobnim lijekovima. Iako su spojevi pokazali i antimikrobno djelovanje, njihov je razvoj usmjeren prema lijekovima za snižavanje razine kolesterola u plazmi. Mevastatin je u kliničkim studijama pokazao željeno djelovanje, ali nikada nije došao na tržište, vjerojatno zbog neželjenih nuspojava (5).

Alberts i suradnici izolirali su 1978. spoj vrlo srodne strukture (slika 2.) iz gljivice *Aspergillus terreus* i nazvali ga mevinolin (6). Lijek je 1987. pod nazivom lovastatin došao na tržište kao prvi statin u kliničkoj upotrebi. Slijedili su ga brojni drugi statini: simvastatin, fluvastatin, cerivastatin (povučen s tržišta), atorvastatin itd.

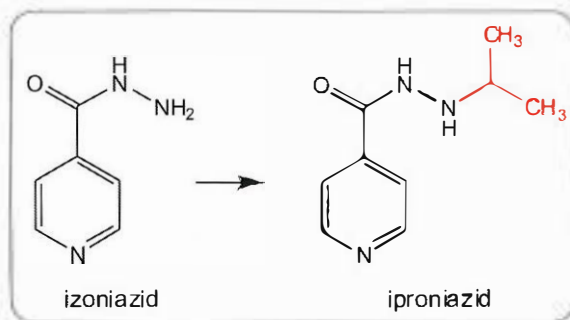


Slika 2. Mevastatin i lovastatin.

### Razvoj antidepresiva iz skupine inhibitora monoamino oksidaze

Antidepresivi su heterogena skupina lijekova s različitim mehanizmima djelovanja. U njih ubrajamo selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, neselektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i serotonina, inhibitore ponovne pohrane dopamina i noradrenalina, modulatore receptora za serotonin i inhibitore monoamino oksidaze (7).

Prva skupina antidepresiva u kliničkoj upotrebi bili su inhibitori monoamino oksidaze, otkriveni 50-tih godina prošloga stoljeća. Primijećeno je da su pacijenti na terapiji izoniazidom, poznatim antituberkulotikom, neobično dobro raspoloženi (2, 8). Isto tako, tijekom potrage za novim lijekovima za liječenje tuberkuloze, sintetizirani su njegovi brojni analozi. Jedan od njih, iproniazid (slika 3.), u kliničkim pokusima nije pokazao značajni antituberkulotski učinak, ali je imao snažno antidepresivno djelovanje (9). Zbog čestih neželjenih interakcija s drugim lijekovima i hranom (npr. cheese sindrom, 10) inhibitori monoamino oksidaze sve se manje primjenjuju u terapiji depresije te se zamjenjuju novim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (8).



Slika 3. Isoniazid i iproniazid.

### Razvoj propranolola, prvog selektivnog antagonistu $\beta$ -receptora

$\beta$ -simpatolitici, odnosno  $\beta$ -blokatori kompetitivni su antagonisti  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Smanjuju frekvenciju srca, snagu kontrakcije miokarda, srčani minutni volumen te ukupni rad i potrošnju kisika. Dovode do blagog i postupnog sniženja krvnog tlaka. Indikacije su za njihovu upotrebu angina pektoris, infarkt miokarda, srčane aritmije i hipertenzija (11).

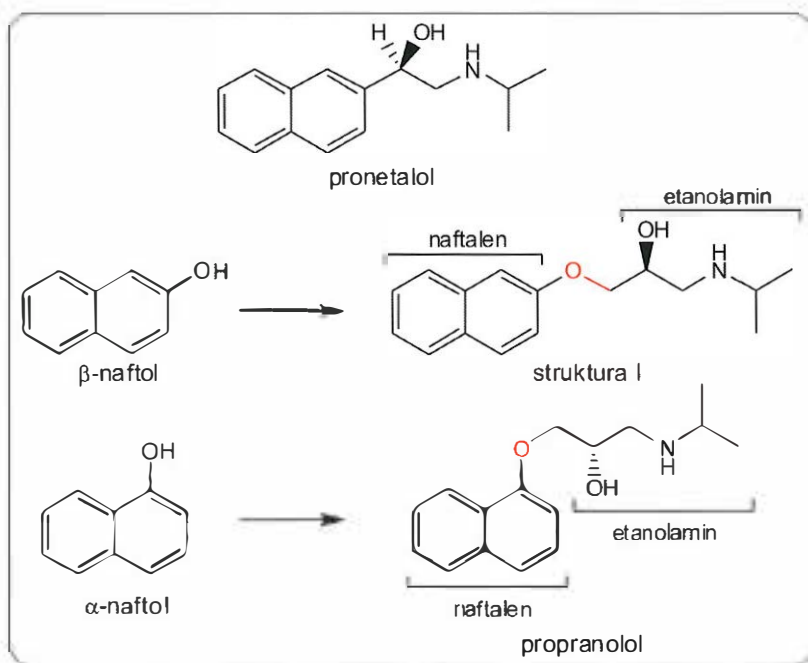
Prvi  $\beta$  blokator na tržištu bio je pronetalol, koji je ipak bio i djelomični agonist  $\beta$ -receptora. Daljnji je cilj istraživanja bio razvoj potpunih antagonista  $\beta$ -receptora, što znači da se promjenama u strukturi pronetalola trebalo potpuno ukloniti agonističko djelovanje.

Utvrđeno je da su naftalenski prsten i etanolamin važni za aktivnost i selektivnost prema  $\beta$ -receptorima u odnosu na  $\alpha$ -receptore (slika 4.). Promjenom poveznice između naftalena i etanolamina mijenja se i udaljenost između njih te je postojala mogućnost da će interakcija s  $\beta$ -receptorima biti selektivnija i snažnija.

Tako je isplanirana sinteza potencijalnog  $\beta$ -blokatora s  $\text{OCH}_2$  poveznicom, za čiju je sintezu bio potreban  $\beta$ -naftol (struktura I, slika 4.). Međutim, u tom je trenutku  $\beta$ -naftol bio nedostupan. Da se ne bi čekalo i gubilo vrijeme, znanstvenici su se odlučili za sintezu s  $\alpha$ -naftolom (slika 4.). Tako je nastao propranolol, potpuni antagonist  $\beta$ -receptora, 10–20 puta aktivniji od pronetalola (2). Kada je konačno napravljen derivat  $\beta$ -naftola, pokazalo se da nema značajnog poboljšanja selektivnosti djelovanja u odnosu na pronetalol. Doprinos propranolola medicini bio je tako velik da je njegov *otac* James Black dobio Nobelovu nagradu 1988. godine (12). Potom je utvrđeno da je propranolol sintetiziran i nekoliko godina prije toga, ali tada znanstvenici nisu ispitali njegovo  $\beta$ -simpatolitičko djelovanje pa je ostalo neotkriveno njegovo farmakološko djelovanje.

### Razvoj lijekova na temelju njihovih nuspojava

Postojeći lijek može imati neko marginalno djelovanje ili nuspojavu, koje se može iskoristiti u drugom području medicine. Takav lijek može poslužiti kao spoj uzor za daljnja istraživanja čiji je cilj pojačati sporedno djelovanje, a glavno biološko djelovanje potpuno ukloniti. Taj pristup naziva se SOSA – *selective optimisation of side effects*, selektivno opti-

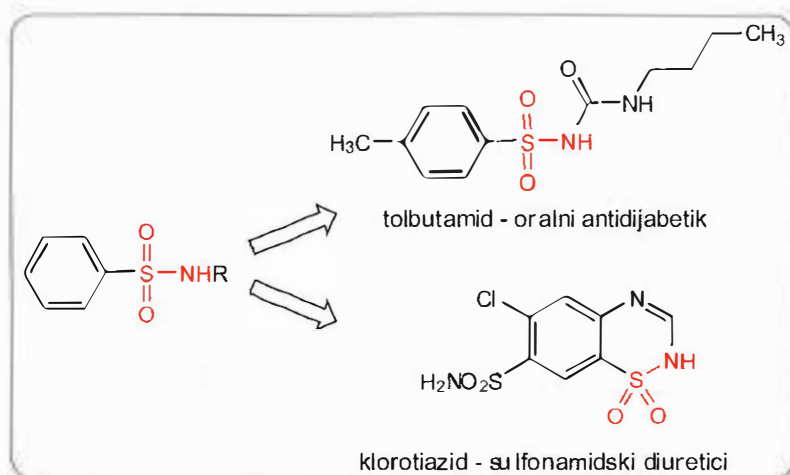


Slika 4. Razvoj propranolola

miranje nuspojava. Prednost je tih spojeva uzora u tome što već posjeduju većinu karakteristika koje treba imati lijek i to olakšava razvoj lijeka zadovoljavajuće farmakokinetike i farmakodinamike (1).

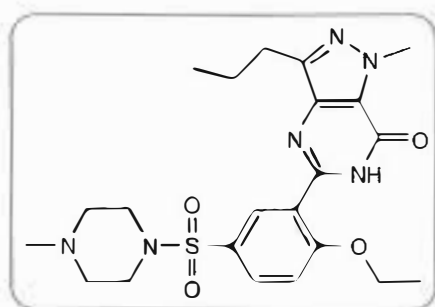
Razvoj sulfonilurca, poznate skupine antidijabetika, počeo je na taj način. Poznato je da većina sulfonamida ima antibakterijsko djelovanje, ali neki od njih nisu se mogli primjenjivati kao lijekovi zbog uzrokovanja vrlo jake hipoglikemije. Bilo je očito da se ta nuspojava može iskoristiti u terapiji dijabetesa. Brojne modifikacije strukture rezultirale su uklanjanjem antibakterijskog, a pojačavanjem hipoglikemijskog djelovanja. Tako je dobio tolbutamid (slika 5). Sulfanilamid je također poslužio kao spoj uzor za razvoj sulfonamidskih diuretika (klorotiazida, slika 5.), jer u velikim dozama djeluje kao diuretik radi inhibicije karboanhidraze (2).

Zanimljiva je i priča o otkriću sildenafil. Njegovu se strukturu nije moralo mijenjati radi pojačavanja nuspojave (slika 6.) (2). Razvoj sildenafil počeo je kao razvoj novog vazodilatatora i lijeka protiv angine pectoris, koji inhibicijom fosfodiesteraze-5 povećava koncentraciju dušikovog oksida (NO), odgovornog za širenje krvnih žila. Pokusi na životinjama pokazali su njegovu učinkovitost u dilataciji koronarnih arterija. U prvim kliničkim studijama 1991. i 1992. godine sildenafil ipak nije bio učinkovit koronarni vazodilatator kod ljudi. Međutim, kompanija koja ga je razvijala imala je neočekivanu sreću u nesreći, jer su muškarci uključeni u klinička ispitivanja masovno prijavljivali jednu nuspojavu: erekciju (13). U to vrijeme otkrivena je i veza između NO i relaksacije glatkih



Slika 5. Sulfonamidi kao polazne molekule u razvoju oralnih antidijabetika i diuretika

mišića penisa tijekom erekcije (14). Ubrzo nakon toga, prve kliničke studije na pacijentima koji boluju od erektilne disfunkcije bile su iznimno uspješne te su dovele do brze registracije. Sildenafil je u roku od dvije godine preuzeo 98% svjetskoga tržišta za liječenje erektilne disfunkcije (13).



Slika 6. Sildenafil

### Razvoj disulfirama

Disulfiram je prvi lijek odobren za liječenje kroničnog alkoholizma. Disulfiram inhibira aldehyd dehidrogenazu te zaustavlja oksidaciju etanola na stupnju aldehyda. Ako se za vrijeme terapije disulfiramom konzumira alkohol javlja se glavobolja, mučnina, pospanost i povraćanje zbog nakupljenog acetaldehyda (11).

Razvoj disulfirama počeo je sasvim slučajno. Tridesetih godina prošloga stoljeća E. E. Williams, liječnik u tvornici guma, opisao je u pismu uredniku časopisa *The Journal of the American Medical Association* probleme radnika, koji su obrađivali tetrametiluram

monosulfid i disulfid, antioksidanse koje se rabilo tijekom proizvodnoga procesa. Radnici koji su konzumirali alkohol razvijali su ozbiljne nuspojave, kao što su crvenilo lica i ruku, lupanje srca i pad krvnoga tlaka (15).

Nešto kasnije, danski znanstvenici Hald i Jacobsen ispitivali su anthelmintičko djelovanje disulfirama, spoja vrlo srodnog opisanim antioksidansima. Nakon obećavajućih rezultata pokusa na zččevima, odlučili su ispitati moguće nuspojave lijeka na sebi. Nisu uočili nikakve nuspojave, sve dok navečer nisu popili alkoholno piće. Pojavili su se isti simptomi kao i kod radnika u tvornici guma (16). Međutim, tek dvije godine nakon toga uočen je klinički potencijal disulfirama i utvrđen njegov mehanizam djelovanja (17).

## SAŽETAK

Poznati su putevi do novih lijekova, sustavno pretraživanje biološkoga djelovanja niza spojeva, promjene u strukturi postojećih aktivnih molekula i racionalno dizajniranje. Većina lijekova na tržištu razvijena je mješavinom teškog rada, racionalnog dizajniranja, pokušaja i pogrešaka, i čiste sreće. U radu su navedene neke zanimljivosti vezane uz otkriće i razvoj nekih poznatih lijekova, kao što su statini (lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi), inhibitori monoamino oksidaze (antidepresivi), propranolol (selektivni  $\beta$ -bloktor), tolbutamid (antidiijabetik), klorotiazid (diuretik), sildenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije) i disulfiram (lijek za liječenje kroničnog alkoholizma).

## Discovery and development of some famous drugs

by Z. Rajić

### A b s t r a c t

Known strategies for the new drug discovery are systematic screening of the biological activity of sets of compounds, modifications of the existing active molecules and rational design. Most of the drugs on the market were developed by a mixture of hard work, trial and error, rational design, and pure luck. Here we give the overview and some interesting facts about the discovery and development of some famous drugs, such as statins (cholesterol-lowering drugs), inhibitors of monoamino oxidase (antidepressants), propranolol (selective  $\beta$ -blocker), tolbutamide (antidiabetic), chlorthiazide (diuretic), sildenafil (anti-impotence drug) and disulfiram (treatment of chronic alcoholism).

### Literatura – References

1. Wermuth CG. Selective optimisation of side activities: another way for drug discovery. *J Med Chem.* 2004; 47: 1303–1314.
2. Patrik GL. An introduction to medicinal chemistry. Oxford: Oxford University Press, Oxford, 2010.
3. <http://knol.google.com/k/top-ten-twenty-best-selling-drugs-2009#>, pristupljeno 25.2.2011.



4. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum* J Antibiot. (Tokyo) 1976; 29: 1346–1348.
5. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Dis.* 2003; 2: 527–526.
6. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Albers-Schonberg C, Hensens ●, Hirshfield J, Hoogsteden K, Liesch J, Springer J. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77: 3957–3961.
7. Rajić Z. Antidepresivi. *Farm glas.* 2010; 66: 133–146.
8. Williams DA. Antidepressants. U: T. L. Lennke, D. A. Williams, ur., *Foye's principles of medicinal chemistry.* Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
9. Himmelhoch J. Monoamine oxidase inhibitors. U: K. A. Sadock, ur., *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
10. DiMartini A. Isoniazid, tricyclics and the „cheese reaction«. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995; 10: 197–198.
11. Zorc B. Farmaceutska kemija – odabrana poglavlja. Samobor: Grafika – Grafoprint, 2001.
12. Stapleton MP, Sir James Black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. *Tex Heart Inst J.* 1997; 24: 336–342.
13. McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. *Rev Urol.* 2002; 4: S26–S38.
14. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorcy FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90–94.
15. Williams EE. Effects of alcohol on workers with carbon disulfide. *J Am Med Assoc.* 1937; 109: 1472.
16. <http://www.addictioninfo.org/articles/2960/1/Antabuse-and-Disulfiram-a-history-lesson/Page1.html>, pristupljeno 1.3.2011.
17. Hald J, Jacobsen E. A drug sensitising the organism to ethyl alcohol *The Lancet.* 1948; 252: 1101–1004.

Primljeno ● 10. ožujka 2011.