

Irena Mlinarič-Raščan¹, Tanja Gmeiner¹, Borut Božič¹

Perspektiva slovenskega razvoja na področju farmacije skozi prizmo strategije pametnih specializacij

POVZETEK

Napredek znanosti na področju biomedicine je v preteklih letih omogočil razumevanje številnih molekularnih procesov delovanja organizma in razumevanja patoloških sprememb. Razvoj zdravil se je zato lahko premaknil od lajšanja posledic k odpravljanju vzroka bolezni. Govorimo o odkrivanju tarč, razvoju tarčnih zdravil in individualiziranem pristopu k zdravljenju. Pot od ideje do novega zdravila je dolgotrajna ter povezana z velikimi naložbami. Zahteva dolgoletne usmerjene raziskave in strateško zasnovan prenos znanj, kompetenc in izkušenj med akterji iz akademske sfere in industrije. Z uvedbo koncepta translacijskih raziskav uvajamo racionalen in usklajen pristop v procese raziskav in razvoja zdravil.

Slovenija sodi v segmentu uspešnosti farmacevtske industrije v svetovni vrh. Farmacevtska industrija je pomembna ekonomska panoga slovenskega gospodarstva, kar je zagotovo plod uspešnega razvoja farmacevtskih znanosti in stroke. Prihodnost razvoja Slovenske družbe oblikujemo v dialogu z Evropsko komisijo v okviru tako imenovane Strategije pametnih specializacij, to je opredelitvi strateških področij, kjer ima Slovenija kritično maso znanja, kapacitet in kompetenc in na katerih je izkazan visok inovacijski potencial.

Ključne besede: translacijske raziskave, farmacevtska industrija, razvoj zdravil, Strategija pametne specializacije.

Proces razvoja novih zdravil je dolgotrajen in ekonomsko zelo zahteven proces

V povprečju traja razvoj novega zdravila 15-20 let, stroški za razvoj enega novega zdravila pa so bili ocenjeni na 1,5 milijarde EUR¹.

Proces razvoja novega zdravila lahko v grobem razdelimo v več faz (Tabela 1.):

1. Iskanje za posamezno bolezen značilnih tarč in bioloških označevalcev na molekularnem nivoju. Iskanje tarč zajema bazično preučevanje vzrokov bolezni na nivoju genov, proteinov in metabolitov z namenom izbire prijemališča, na katero bo načrtovano zdravilo imelo učinek. Vzporedno potekajo tudi raziskave v smislu odkrivanja bioloških označevalcev, s pomočjo katerih bi lahko pri posameznem bolniku napovedali uspešnost načrtovanega zdravljenja in pojavnost neželenih ali toksičnih učinkov pri zdravljenju.
2. Načrtovanje, sinteza in optimizacija učinkovin, bodisi malih sinteznih spojin ali velikih bioloških molekul, ki bodo z vezavo na identificirane tarče lahko vplivale na bolezenski proces oziroma razvoj bolezni. Dobljene spojine kandidatke testiramo na ustreznih modelih *in situ*, na celičnih linijah *in vitro* in na živalskih modelih *in vivo*. S postopkom optimizacije upoštevajoč dobljene rezultate pridemo do tako imenovanih spojin vodnic, ki jih nadalje

razvijamo v predkliničnih laboratorijih, preden jih vključimo v klinično preizkušanje.

3. Sočasno z optimizacijo učinkovin je potrebno razviti in optimizirati sestavo in obliko končnega zdravila (tableta, kapsula, sirup, injekcija itd), da zagotovimo, da bo učinkovina po aplikaciji dosegla mesto delovanja (tarčo) v želeni količini (odmerku) in v določenem časovnem okvirju (hitrost nastopa učinka in trajanje učinka).
4. V fazi kliničnega preizkušanja ugotavljamo varnost in učinkovitost načrtovanega zdravila. Izvajanje kliničnega preizkušanja poteka v več strogo reguliranih in nadzorovanih fazah. V Fazi 1 na manjši skupini nekaj deset zdravih prostovoljcev potrdimo varnost zdravila in optimiziramo odmerek. V fazi 2, na skupini do nekaj sto bolnikov, ugotavljamo učinkovitost in neželene učinke. V fazi 3, ki jo izvajamo multicentrično na večji skupini bolnikov, nato potrdimo učinkovitost in spremljamo pojavnost neželenih učinkov v smislu kronične oziroma dolgotrajnejše uporabe zdravila. Po uspešno zaključeni fazi 3 vstopi zdravilo v fazo registracije, kjer regulatorni organ (Evropska ali nacionalna agencija za zdravila) na podlagi predloženih izsledkov predkliničnega in kliničnega testiranja izda dovoljenje za promet z zdravilom. Sledi še Faza 4, ki zajema postmarketinško preverjanje ali farmakovigilanco. V tej fazi se izvaja spremljanje varnosti zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet in vključuje vse dejavnosti, ki so povezane z odkrivanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov zdravil in drugih, z zdravili morda povezanih zapletov.

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

E-mails: irena.mlinaric-rascan@ffa.uni-lj.si;
tanja.gmeiner@ffa.uni-lj.si; borut.bozic@ffa.uni-lj.si

Tabela 1. Faze testiranja zdravil v razvoju^{2,3,4}.

	Predklinično testiranje	Faza I	Faza II	Faza III	Agencija za zdravila	Faza IV
Trajanje (leta)	3,5	1	2	1-4	2,5	Post-marketinško spremljanje zdravila
Populacija	Celični in živalski modeli	20-100 zdravih prostovoljcev	100-300 bolnikov, prostovoljcev	300-3000 bolnikov, prostovoljcev	Pregled dokumentacije/ Dovoljenje za promet	
Namen	Ugotavljanje varnosti in biološke učinkovitosti	Porazdelitev učinkovine in koncentracija na mestu delovanja (varnost in odmerjanje)	Ugotavljanje terapevtskega učinka (učinkovitost, neželeni učinki)	Potrditvev terapevtskega učinka (učinkovitost in varnosti pri dolgotrajnejši uporabi)		
Uspešnost	5,000-10,000 spojin	1-5 spojin vstopi v klinično preizkušanje			≤ 1 dovoljenje za promet	

V evropskem prostoru in globalno opazamo trend upadanja števila novih zdravil, kljub povečanemu vlaganju v raziskave in razvoj zdravil (Slika 1). Poglavitni razlog upadanja števila novih zdravil vidi znanstvena stroka v: (1) preveliki razdrobljenosti raziskav na posamezne manjše projekte tako na nivoju posameznih institucij, kot tudi nacionalno in globalno, (2) potrebi po zahtevni infrastrukturi, med katero spada draga visoko specializirana oprema, (3) dostopu do ustreznih predkliničnih modelov *in vitro* in *in vivo* in (4) kompleksnosti izvedbe kliničnih študij. Zaradi zagotavljanja varnosti in učinkovitosti novih zdravil zapade razvoj zdravila visokim regulatornim standardom, za doseganje slednjih pa so potrebna specifična znanja in kompetence vključenih raziskovalcev tudi v zgodnje faze razvojnih projektov.

Kot odgovor na pomanjkljivosti v raziskavah in razvoju zdravil se je v svetu razvil koncept translacijskih (prevodnih) raziskav. Bistvo translacijskih raziskav je zagotoviti, (1) da se nova bazična dognanja čim hitreje uporabijo v razvoju novih ali nadgradnji obstoječih terapevtsko – diagnostičnih možnosti, (2) da izsledki dejansko pridejo do pacientov ali populacije, kateri so namenjeni, in (3) da se izsledki/zdravila pravilno uporabijo/izkoristijo, ko pridejo do pacientov⁶.

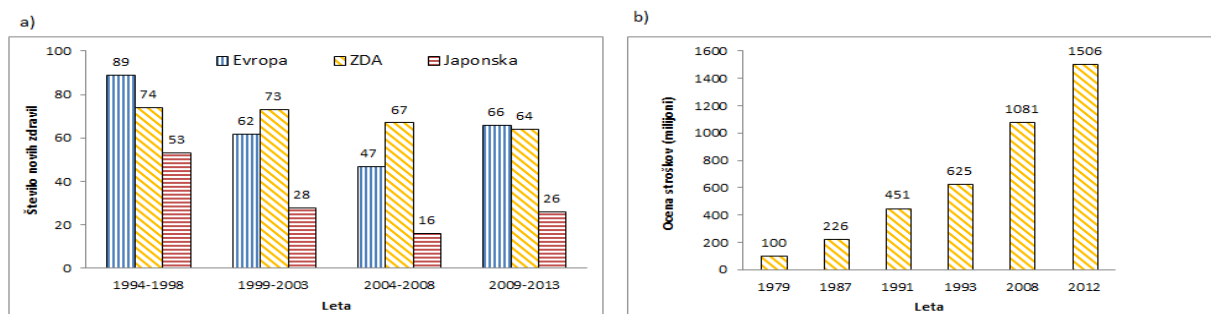
Slovenija sodi na področju razvoja farmacevtske industrije v svetovni vrh in je, gledano z gospodarskega stališča,

pomembna ekonomska panoga in kategorija slovenskega gospodarstva. Samo Lek in Krka ustvarita kar 5 % BPD v Sloveniji, kar je verjetno svojevrstni svetovni fenomen. Poleg neposrednega dohodka, povezanega z razvojem in proizvodnjo zdravil, je pomembno upoštevati tudi gospodarske panoge in dejavnosti, ki so vezane na farmacevtsko industrijo, med katere spadajo dobavitelji surovin in opreme, storitveni sektor in drugi^{7,8}.

Oblikovanje slovenske strategije razvoja

Potreba po usklajenem in strateškem razvoju je narekovala oblikovanje strategij, ki jih oblikujejo nacionalne vlade v sodelovanju z Evropsko komisijo. Gre za nacionalne programe v okviru EU, na osnovi katerih bodo članice EU dostopale do kohezijskih skladov za učinkovitejši razvoj in večjo konkurenčnost EU. Oblikovana in potrjena je bila tudi slovenska Strategija pametne specializacije (S4), ki opredeljuje strateška področja, kjer ima Slovenija kritično maso znanja, kapacitet in kompetenc in na katerih ima potencial za pozicioniranje na globalnih trgih⁸:

V strategiji je izpostavljeno dejstvo, da v Sloveniji izstopa proizvodnja farmacevtskih surovin in proizvodov, tako glede



Slika 1. Upad števila novih zdravil na globalnem trgu kljub visokim vlaganjem v razvoj in raziskave. a) Število novo registriranih zdravil v EU, ZDA in na Japonskem⁵. b) Ocenjen strošek za razvoj novega zdravila (Mio EUR)⁵.

razkritih izvoznih kot tehnoloških primerjalnih prednosti, ki se dinamično krepijo⁹.

Področje razvoja zdravil je v Strategiji umeščeno med prednostna področja strateškega razvoja v segmentu "Industrija - zdravje – medicina" in zasleduje specifične cilje:

1. Pozicionirati Slovenijo kot enega globalnih stebrov razvoja na področju biofarmaceutike v simbiozi med velikimi, srednjimi ter malimi in novo nastalimi podjetji.
2. Vzpostaviti Slovenijo kot vrhunski raziskovalni center za translacijske raziskave na področju farmacije in terapije.
3. Spodbuditi razvoj novih produktnih smeri vezanih na naravne sestavine in zdraviliški turizem (naravna zdravila, dermokozmetika ter celična terapija in rehabilitacija).
4. Povezati farmacevtsko industrijo pri razvoju kadrov⁸.

Fakulteta za farmacijo, Univerze v Ljubljani se je aktivno vključila v oblikovanje prioritarnih področij Strategije. Ta so oblikovana skladno z raziskovalno politiko fakultete, ki je osredotočena na interdisciplinarnе pristope v raziskavah in razvoju zdravil vključujoč identifikacijo in validacijo specifičnih tarč in bioloških označevalcev za izbrane bolezni; načrtovanje, sintezo in razvoj novih spojin; razvoj farmacevtskih oblik in proučevanje biodistribucije, kakor tudi skrb za bolnika v smislu pravilne uporabe in svetovanja. Aktivnosti na področju S4 so v skladu z vizijo Fakultete za farmacijo- to je ostati v svet odprta, odzivna in odgovorna akademska izobraževalna in raziskovalna ustanova, z ustvarjanjem in širjenjem znanstvenih spoznanj delovati v dobrobit slovenskih državljanov, splošnemu razvoju ter tako utrjevati nacionalno samobitnost¹⁰.

Center infrastruktur translacijskih raziskav v farmaciji v Sloveniji

V okviru slovenske Strategije pametne specializacije (S4) in ostalih kohezijskih sredstev želi Fakulteta nadgraditi in razvijati infrastrukturo in kompetence na matičnem področju razvoja zdravil z uveljavljanem koncepta translacijskih raziskav na področju farmacije.

Pri svojem delovanju sloni Fakulteta na intenzivnem nacionalnem in mednarodnem sodelovanju s partnerskimi organizacijami iz akademske, javne in gospodarske sfere. S krepitvijo sodelovanja in oblikovanja skupnih strategij želi doseči boljši in hitrejši pretok in izmenjavo znanj, novih dognanj in prenos/translacijo iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev v industrijsko okolje oz. zdravstvene zavode in obratno. V partnerstva na osi življenjskega cikla zdravila integrira bazične in klinične raziskovalce, strokovnjake v proizvodnji ter zakonodajci, ter zdravstvene delavce v farmacevtski in zdravstveni oskrbi.

Na odprti poziv Službe Vlade RS za razvoj in evropsko kohezijsko politiko (SVRK) za opredelitev perspektivnih tehnoloških področij in produktnih smeri Strategije pametne specializacije je Fakulteta posredovala pobudo z naslovom: »Center infrastruktur translacijskih raziskav v farmaciji v Sloveniji (CITRI.Si)«. Pobuda naslavlja vse cilje, zapisane v Strategiji na prednostnem področju 2.3.2. Industrija - zdravje –

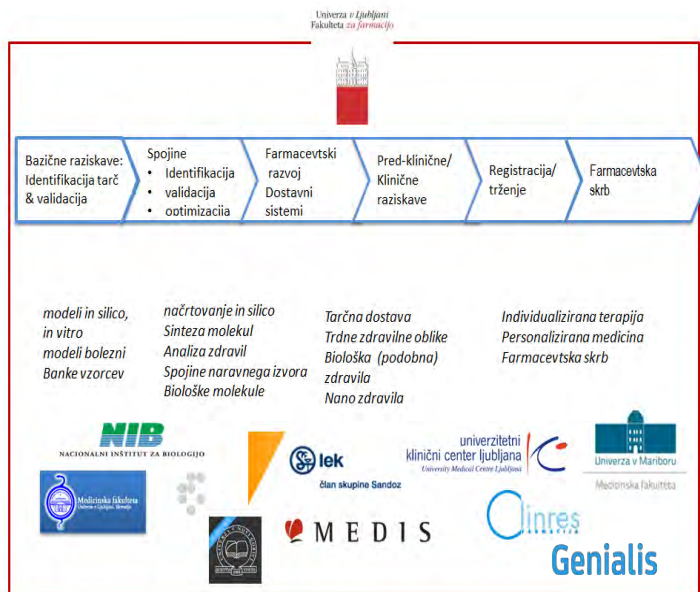
medicina in je bila kot ena od najperspektivnejših predstavljena tudi na Investicijski konferenci, ki jo je SVRK organiziral v juniju 2015. V okviru platforme CITRI.Si želimo vzpostaviti močno partnerstvo na področju, ki bo Slovenijo pozicioniralo kot enega globalnih stebrov razvoja na področju biofarmaceutike v simbiozi med velikimi, srednjimi ter malimi in novo nastalimi podjetji; vzpostaviti Slovenijo kot vrhunski raziskovalni center za translacijske raziskave na področju farmacije in terapije, spodbuditi razvoj novih produktnih smeri vezanih na naravne sestavine (naravna zdravila in kozmetika), ter povezati farmacevtsko industrijo pri razvoju kadrov.

Poglavitni cilj pobude CITRI.SI je združevanje in nadgradnja trenutno fragmentiranega raziskovalnega dela na področju razvoja zdravil ter spodbujanje aktivnosti za krepitev farmacevtskih pristojnosti na področjih, povezanih z razvojem novih zdravil. Pobuda sledi principu translacijskih raziskav v farmaciji in biotehnologiji oziroma pristopu translacijskih raziskav v medicini s ciljem poiskati celovite rešitve s področja farmacije, klinične laboratorijske dejavnosti in industrije ter nadgraditi zmogljivosti za hitrejši prenos znanj. Koncept translacijskih raziskav je mogoče uresničevati le v obliki verig in konzorcijev komplementarno izbranih partnerskih organizacij, ki pokrijejo celoten spekter raziskav in razvoja zdravil, proizvodnje kakor tudi farmacevtske skrbi, torej skrbi za pravilno in varno uporabo zdravil. Komplementarnost partnerjev konzorcija CITRI.SI predstavlja verigo vzdolž celotnega življenjskega cikla zdravila. Univerzitetno raziskovanje, ki ga goji akademska sfera, je po svojem bistvu odprto v širino in ne nujno racionalno na kratek rok, saj odkriva in sporoča osnovne principe delovanja, najsi bo v tehnologiji, tehniki, biomedicini ali javnem zdravstvu. Po drugi strani pa je podjetniški razvoj osredotočen na konkreten izdelek ali storitev in se ne zamuja z razlago in razumevanjem splošnih principov delovanja. Oba pristopa sta naravna, logična in ne izključujoča. In oba pristopa sta za dobrobit družbe nujna. Udeleženci v enem ali drugem pristopu moramo biti sposobni najti presečišča, da osnovne principe, zamisli in koncepte iz prvih treh stopenj tehnološkega razvoja, ki so praviloma domena raziskovalnih organizacij, preoblikujemo v končne tri faze tehnološkega razvoja, ki so praviloma domena gospodarskih organizacij. Za vmesne tri faze pa je ključno dobro poznavanje drug drugega in tesno sodelovanje podjetij in raziskovalnih ustanov.

Center za translacijske raziskave v farmaciji bo deloval po konceptu in v povezavi z Evropskim konzorcijem za translacijske raziskave (EATRIS)¹¹. Poglavitno poslanstvo tega konzorcija je krepiti inovacijske aktivnosti podjetij na področju razvoja zdravil, in sicer na način, da se vzpostavi veriga inštitucij, ki omogočajo učinkovit prenos znanja, dosledno uvajanje interdisciplinarnih inovativnih pristopov pri spopadanju z izzivi, učinkovitejše povezovanje z Evropskim raziskovalnim prostorom in translacijo/prevod od ideje do zdravila s poglavitnimi cilji.

V pobudi CITRI.Si želimo s povezovanjem partnerjev iz različnih sfer (akademiških, raziskovalnih, zdravstvenih in gospodarskih) doseči dosledno uvajanje principov translacijskih raziskav v prakso in s tem boljši in hitrejši pretok in izmenjavo znanj, novih dognanj in izraženih potreb med posameznimi

partnerji: iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev v kliniko oziroma v industrijsko okolje ter prenos zapletenih kliničnih in razvojnih problemov v laboratorije za osnovne raziskave. Plaforma združuje nekatere akterje v krajini slovenskega raziskovalnega prostora (slika 2.).



Slika 2. Koncept CITRI.SI. Poleg Fakultete za farmacijo je v pobudo vključenih še 12 predstavnikov akademsko raziskovalnih institucij, gospodarstva in javnega zdravstva, ki se sinergistično in / ali komplementarno povezujejo. Koncept platforme je izdelan multicentrično in zajema vse faze raziskav in razvoja; od raziskav patogeneze, izdelave diagnostičnih bioznačevalcev, preko sinteze novih molekul do kliničnega testiranja bodisi novih učinkovin ali diagnostičnih markerjev in prototipov zdravil in razvijanja farmacevtske skrbi, s katero zagotovimo dolgoročno varnost, učinkovitost in kakovost življenja pacientov in širše družbe. Nujno potrebna je navezava raziskovalne organizacije, izobraževalnih učnih baz, klinike in v primeru razvoja prototipov zdravil industrijskega okolja.

Povezovanje akademske in raziskovalne sfere na področju biomedicinskih raziskav in razvoja zdravil s farmacevtsko industrijo je ključnega pomena za nadaljnji razvoj za Slovenijo tako pomembnega področja. Povezovanje omogoča večjo konkurenčnost pri pridobivanju Evropskih sredstev in pri vlaganju matičnih podjetij v razvojne in proizvodne programe v Sloveniji.

Z vzpostavitvijo platforme uveljavljamo vzpostavitev novih konceptov translacijskih raziskav, kar je zametek organiziranosti v verige in mreže vrednosti, ki bo s povezovanjem znanja, potencialov in kompetenc na področju translacijskih raziskav, razvoja zdravil in individualizirane uporabe dosegla kritično maso za globalni preboj in prepoznavnost. To nam bo tudi omogočilo privabiti znanje in talente posameznikov, pa tudi farmacevtska podjetja, še posebej

njihove razvojne oddelke iz tujine. Delež zaposlenih v dejavnostih z visokim deležem znanja med vsemi zaposlenimi se bo na ta način povečeval.

Prioriteta pobude CITRI.SI je krepiti infrastrukturno platformo, ki bo omogočala aktivnosti na inovativnem segmentu in bodo podpora vrhunskemu bazičnemu raziskovanju in povezovanju med raziskovalci in raziskovalnimi organizacijami, omogočati lažji dostop do velikih mednarodnih raziskovalnih centrov in infrastruktur, pridobljena nova znanja pa neposredno uporabiti za načrtovanje, izdelavo, trženje in uporabo novih zdravil, kar bo doprineslo k višji inovativnosti in konkurenčnosti ter k boljši kakovosti zdravja posameznikov in družbe. Inovativnost in ustvarjalnost sta motor gospodarstva na vseh ravneh in v vseh vrstah organizacij. Pri uvajanju novih proizvodov, storitev ali procesov – tudi in predvsem na področju zdravstva in medicine - obstaja veliko tveganj, ki jih je potrebno predvideti, zaznati in primerno ukrepati. Zato je potrebno take procese koncipirati interdisciplinarno in v skladu s pravili stroke.

Izzivi prihodnosti

Uvajanje novih konceptov v raziskave in razvoj zdravil naj bi skrajšali čas razvoja zdravil in imeli ugodne ekonomske učinke, kar bo omogočilo večjo dostopnost do zdravil in vzdržnost zdravstvenih sistemov. Stroški za zdravstveno oskrbo predstavljajo namreč veliko breme za zdravstvene blagajne. Ob upoštevanju projekcije podaljšanja življenjske dobe kaže, da se bodo ti stroški do leta 2025 skoraj podvojili.

Nadalje, bi z uvajanjem novih spoznanj znanja iz bazičnih raziskav v individualizirano obravnavo pacientov lahko povečali varnost pri uporabi zdravil in tako vplivali ne le na kakovost življenja posameznikov in družbe v celoti pač pa omogočili racionalno porabo zdravil. Z razvojem in trženjem generičnih zdravil, ki so ekonomsko bolj upravičena, lahko dosežemo boljšo vzdržnost zdravstvenega sistema.

Vzpostavljena platforma bo integrirala slovenski potencial, ki bo s povezovanjem v mednarodne platforme kot je EATRIS (European infrastructures for translation research) in CEMDC¹² (*Cooperative European Medicines Development Course*) omogočil lažje, boljše in učinkovitejše povezovanje posameznih raziskovalcev in raziskovalnih centrov v Sloveniji in v evropskem prostoru, omogočil lažji dostop do velikih mednarodnih raziskovalnih centrov in infrastruktur in s tem povezanih strukturnih skladov na področju raziskav in razvoja. Ustvarila bo nove mehanizme za mednarodno mobilnost raziskovalcev in razvojnikov in okrepila skupno udeležbo v večjih strateških projektih EU.

Poglavitni namen ustvarjanja in implementacije novih konceptov ter oblikovanja platform je doseči kritično maso za globalni preboj na področju translacijskih raziskav v farmaciji in v razvoju zdravil; vzpostaviti pogoje, da lahko privabimo znanja in talente posameznikov in farmacevtskih družb iz tujine; ter dvigniti konkurenčnost slovenskega gospodarstva.

Viri

1. Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nature Reviews Drug Discovery* 2015, 14: 77 - 81.
2. <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm>, dostopano maj 2015
3. http://www.imap.com/imap/media/resources/IMAP_PharmaReport_8_272B8752E0FB3.pdf; dostopano maj 2015
4. Dolgos H. et al. Translational Medicine Guide transforms drug development processes: the recent Merck experience. *Drug Discovery Today* 2016; 21: 517-26.
5. The Pharmaceutical industry in Figures. Keydata 2014. http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2014_Final.pdf; dostopano maj 2015
6. Steven H. Woolf. The meaning of Translational Research and why it Matters *JAMA*. 2008;299:211-213 (doi:10.1001/jama.2007.26)
7. Mlinarič-Raščan I., Gmeiner T. Božič B. Razvojno povezovanje podjetij z raziskovalnimi ustanovami. *Farm vestn* 2015; 66: 426-8.
8. http://www.svrk.gov.si/fileadmin/svrk.gov.si/pageuploads/KP_2014-2020/Strategija_pametne_specializacije/SPS_Javni_poziv_Priloga.pdf dostopano maj 2015
9. Burger A, Kotnik P. Strokovna analiza kot podlaga za Strategijo pametne specializacije: http://www.svrk.gov.si/fileadmin/svrk.gov.si/pageuploads/Dokumenti_za_objavo_na_vstopni_strani/Smart_specialization_metodologija_Final.pdf
10. Božič B., Toth B. Report on the achievements of the faculty of pharmacy for 2015, Ljubljana 2016
11. European infrastructures for translation research (EATRIS) <http://www.eatris.eu/>
12. Cooperative European Medicines Development Course (CEMDC) <http://cemdc.eu/about-cemdc/>.