

Univerzita Karlova v Praze

Filozofická fakulta

Ústav informačních studií a knihovnictví

Studijní program: informační studia a knihovnictví

Studijní obor: informační studia a knihovnictví

Ivana Vaicová

Metodika informační podpory farmaceutického výzkumu

Diplomová práce

Praha 2008

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Richard Papík, PhD.

Oponent diplomové práce:

Datum obhajoby:

Hodnocení:

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje.

V Praze, 23. října 2008

.....

podpis diplomanta

Identifikační záznam

VAICOVÁ, Ivana. Metodika informační podpory farmaceutického výzkumu. [*Methodology of the information support of the pharmaceutical research*]. Praha, 2008. 114 s. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Filozofická fakulta, Ústav informačních studií a knihovnictví 2008. Vedoucí diplomové práce PhDr. Richard Papík, PhD.

Abstrakt

Tématem práce je charakteristika metodiky a významu informační podpory pro farmaceutický výzkum.

Cílem této diplomové práce je základně analyzovat roli informační podpory výzkumu ve farmaceutickém průmyslu. Hlavní pozornost je zaměřena na charakteristiku farmaceutického průmyslu, respektive na prostředí výzkumu a vývoje. Prostor výzkumu je analyzováno z hlediska používání zdrojů informací.

Práce pojednává také o metodice preklinického a klinického výzkumu, jejíž znalost pomůže informačnímu profesionálové v orientaci a výběru správné metodiky pro informační podporu výzkumu. Práce se věnuje také vymezení druhů analýz, které jsou zpracovávány informačními profesionály.

V práci jsou také uvedeny teoretické aspekty tvorby „ideálního“ informačního systému se zřetelem na praxi ve výzkumu a vývoji.

V závěru práce jsou uvedeny hlavní obecné trendy vývoje ve farmaceutickém průmyslu.

Klíčová slova

farmaceutický průmysl, farmaceutický výzkum, vývoj léků, klinický výzkum, informační zdroje, informační potřeby, řešební strategie

Keywords

pharmaceutical industry, pharmaceutical research, drugs development, clinical research, information resources, information needs, search strategy

Obsah

1 Úvod.....	11
2 Charakteristika farmaceutického průmyslu.....	14
2.1 Historický vývoj.....	14
2.2 Klíčové objevy a s nimi spojený rozmach odvětví.....	15
2.3 Současný stav farmaceutického sektoru.....	16
2.3.1 Rozdělení na specializovaná farmaceutická odvětví.....	16
2.4 Náklady na farmaceutický výzkum a vývoj.....	19
2.5 Současné trendy ve farmaceutickém průmyslu.....	23
3 Charakteristika farmaceutického výzkumu.....	25
3.1 Nejnovější přístupy v hledání nových léčebných látek.....	26
3.2 Postup tvorby informačního systému pro výzkum.....	27
3.3 Základní problém farmaceutického výzkumu.....	28
3.3.1 Genomika.....	28
3.3.2 Proteomika.....	28
3.4 Klasické metody vyhledávání nových léčiv.....	29
3.4.1 Využití zkušeností lidového léčitelství.....	29
3.4.2 Využití experimentálních výsledků o patogenezi choroby.....	29
3.4.3 Systematické sledování účinků látek.....	29
3.4.4 Obměna chemické struktury známého léčiva.....	29
3.4.5 Náhodná pozorování a využití vedlejších účinků léčiv.....	30
3.5 Provádění preklinických testů.....	30
3.6 Klinický výzkum.....	31
3.7 Provádění klinických testů a jejich fáze.....	31
3.7.1 Fáze I	32
3.7.2 Fáze II	33

3.7.3 Fáze III.....	34
3.7.4 Fáze IV.....	34
3.7.5 Závěrečné poznámky ke studiím.....	35
3.8 Výzkum generických léčiv.....	35
3.9 Porovnání originálních a generických léků.....	36
4 Informační potřeby výzkumných pracovníků.....	37
4.1 Informační management.....	37
4.2 Role informačních pracovníků.....	37
5 Informace pro výzkum a vývoj.....	38
5.1 Informační zdroje	39
5.2 Patenty.....	39
5.2.1 Kvalita patentových dat.....	40
5.2.2 Model ideálního informačního systému.....	40
6 Databáze.....	41
6.1 Databáze podle druhu dokumentu.....	42
6.2 Databáze podle druhu informací.....	42
6.2.1 Bibliografické databáze.....	42
6.2.2 Faktografické databáze.....	43
6.2.3 Plnotextové databáze.....	43
6.2.4 Databáze katalogů, rejstříků, adresářů.....	43
6.3 Nejvýznamnější databáze pro výzkum a vývoj.....	43
6.3.1 Pharmaprojects.....	43
6.3.2 IMS R&D Focus.....	44
6.3.3 Adis R&D Insight.....	45
6.3.4 Prous Science Daily Essentials.....	46
6.3.5 Medline.....	46

6.3.6 Beilstein.....	47
6.3.7 Derwent Drug File.....	47
6.3.8 Chemical Abstracts.....	48
6.3.9 EMBL.....	48
6.3.10 SWISSPROT	49
6.3.11 GENBANK	49
6.3.12 PIR.....	49
6.4 Analýzy.....	49
7 Metody používané v klinickém výzkumu.....	51
7.1 Popisné studie.....	51
7.2 Průřezové studie.....	51
7.3 Analytické studie.....	51
8 Metody používané pro informační podporu farmaceutického výzkumu.....	52
8.1 Integrace informačních zdrojů.....	52
8.2 Výběr cíle.....	53
8.3 Virtuální screening.....	53
8.4 Optimalizace	53
8.5 Metodika zpracování řešerší.....	56
8.5.1 Etapy řešeršního procesu.....	56
8.6 Zpracování výsledků.....	57
8.7 Příprava dokumentů pro regulační úřady.....	57
8.8 Marketingové studie.....	58
9 Případová úloha.....	59
9.1 Zadání a okolnosti zpracování úlohy.....	59
9.2 Rešeršní strategie.....	59
9.3 Výsledek řešerše.....	59

9.4 Záznamy z řešerše.....	60
Závěr.....	65
Seznam použité literatury.....	66
Seznam obrázků a tabulek.....	71

PŘEDMLUVA

Téma své diplomové práce „Metodika informační podpory farmaceutického výzkumu“ jsem si vybrala po dohodě s vedoucím diplomové práce PhDr. Richardem Papíkem, PhD. Motivací volby tohoto tématu bylo především využití mých poznatků a zkušeností ze zaměstnání v jedné z globálně působících farmaceutických firem. Ve společnosti GlaxoSmithKline jsem byla zaměstnaná celkem devět let (před odchodem na mateřskou a následně rodičovskou dovolenou). Naposledy jsem pracovala v oddělení výzkumu a vývoje (R&D department), které působí v rámci lékařského oddělení. Náplní mé práce byla správa globálního systému klinického hodnocení firmy v rámci České republiky, tvorba a udržování databází a také samozřejmě informační servis.

Cílem této diplomové práce je základně analyzovat roli informační podpory výzkumu ve farmaceutickém průmyslu. Informace zde uvedené poskytují také poměrně důkladný náhled na farmaceutický průmysl, respektive na prostředí výzkumu a vývoje. Práce pojednává o metodice preklinického a klinického výzkumu, jejíž znalost pomůže informačnímu profesionálovi v orientaci a výběru správné metodiky pro informační podporu výzkumu.

Jako hlavní informační zdroje byly použity články z odborných časopisů, zprávy mezinárodních odborných společností, knihy a databázová centra.

Informační a bibliografická příprava byla poměrně náročná vzhledem ke zvolenému specifickému tématu. Na základě zvolených klíčových slov byla provedena rešerše. Pouze v několika málo případech vznikl problém dostupnosti literatury.

Práce je rozdělena do devíti hlavních tematických částí. Celkový rozsah této diplomové práce je 74 strany.

Všechny citace jsou zpracovány dle normy ISO 690 a ISO 690-2. Použita je metoda citování podle prvního údaje záznamu a data vydání, tzv. Harvardský systém.

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce panu PhDr. Richardu Papíkovi, PhD. za pomoc při výběru informačních zdrojů k této práci, užitečné rady a trpělivost. Dále patří moje poděkování panu RNDr. et Ing. Rudolfu Jislovi, CSc. za vysvětlení některých odborných pojmů a za cenné rady a připomínky. Ráda bych poděkovala také své rodině.

1 Úvod

Tato diplomová práce se zabývá problematikou informační podpory farmaceutického výzkumu. Cílem této práce je základně analyzovat roli informační podpory výzkumu ve farmaceutickém průmyslu. Nejprve je třeba charakterizovat farmaceutický průmysl obecně. Jeho produktem je lék, který má vyléčit, případně zmírnit nějakou nemoc či její příznaky. Zahrnuje tudíž problematiku výzkumu a vývoje chemických přípravků a biotik, nikoli však medicínských přístrojů, i když některé přístroje mohou nahrazovat farmaceutické produkty.

Výsledkem této diplomové práce by měla být demonstrace významu informační podpory výzkumu a vývoje ve farmaceutickém sektoru. Získané poznatky jsou aplikovány na zpracování případové studie.

Základními farmaceutickými kategoriemi (entitami, pojmy) jsou léčiva, léčivé látky, léčivé přípravky a léky, které se často zaměňují a významově posouvají. Proto budeme v této diplomové práci tyto kategorie používat ve smyslu zákona o léčivech (Česko, 2007).

Látkou se rozumí jakákoli látka, bez ohledu na její původ, který může být:

- lidský, například lidská krev, její složky a přípravky z lidské krve,
- zvířecí, například mikroorganismy, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty či přípravky z krve,
- rostlinný nebo chemický.

Vzhledem k tomu, že pojem látka je příliš neurčitý, budeme dále používat pojem léčivá látka, přičemž bude mít obsah ve smyslu nového znění zákona platícího pro látku.

Léčivými látkami jsou nejčastěji čisté chemické substance s přesně definovanou strukturou (chemická individua), ale mohou jimi být i složité směsi různých látek, jejichž struktura nemusí být zcela přesně vymezena. To mohou být například předepsaným způsobem upravené suroviny přírodního původu (sušené části rostlin, silice, výtažky atd.), které odborně označujeme jako drogy. Použití tohoto pojmu ve farmacii (v původním významu „léčivo, lék“) je třeba rozlišit od jeho laického použití jako označení pro návykovou látku. V některých případech se oba významy mohou překrývat, např. opium je léčivou látkou i

zneužívanou návykovou látkou. V literatuře se někdy ve stejném významu jako léčivá látka používá označení API – aktivní farmaceutická substance.¹

Jako léčivý přípravek označujeme jakoukoli látku nebo kombinaci látek určenou k léčení nebo předcházení nemoci u lidí nebo zvířat. Za léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoli látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění jejich fyziologických funkcí. Protože samotnou léčivou látku z praktických důvodů obvykle podávat pacientovi nelze, je třeba ji zapracovat do léčivého přípravku. To se děje přidáním různého množství pomocných látek, které obvykle tvoří větší část přípravku, a následným technologickým procesem, z něhož vzejde hotový výrobek, který je nakonec naplněn do obalu a připraven k podání pacientovi. Léčivý přípravek může mít nejrůznější podobu (např. tablety, kapky, čípky, injekce, atd.), která vychází z toho, jakým způsobem bude přípravek užíván. Konečná podoba léčivého přípravku se označuje jako léková forma.

Pod pojmem léčiva označuje zákon o léčivých látkách léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům, nejde-li však o doplňkové látky.

Léky jsou léčivé látky a léčivé přípravky upravené do definitivní podoby, v jaké se používají a podávají pacientovi.

Na základě uvedených pojmů můžeme popsat vznik léku jako proces ve tvaru: léčivá látka → léčivý přípravek → lék.

Zákon vzniku léku říká, že léčivé látky jsou za pomoci vhodného technologického procesu a pomocných látek upraveny do podoby léčivého přípravku. Léčivý přípravek je pak ve vhodný okamžik podán pacientovi a stává se lékem schopným ovlivnit zdravotní stav pacienta.

Ve většině zemí se smějí používat pouze hromadně vyráběné léčivé přípravky, které byly schváleny a zaregistrovány státní autoritou vykonávající dozor nad kvalitou a bezpečností léčiv. V České republice je touto autoritou Státní ústav pro kontrolu léčiv. Ve výjimečných případech (např. mimořádný dovoz pro pacienta se vzácným onemocněním) může lékař předepsat i neregistrovaný přípravek.

¹ Active Pharmaceutical Ingredient (API)

Registrace léku je proces vedoucí ke schválení léku pro distribuci. V tomto procesu musí výrobce doložit podrobnou dokumentaci vztahující se k přípravku (výroba, kontrola, klinické studie, indikace, dávkování, nežádoucí účinky, doba použitelnosti atd.). Na základě toho státní autorita vydá registrační rozhodnutí, v němž jsou přesně specifikovány podmínky použití v dané zemi. Individuálně připravované léčivé přípravky v ČR registraci nepodléhají. Při jejich přípravě se však mohou používat pouze schválené suroviny.

V současné době se farmaceutické společnosti nacházejí ve složité situaci. Zatímco náklady na výzkum a vývoj nových léků neustále rostou (v posledních pěti letech o více než 5 %), počet léků použitelných na trhu přitom v poslední dekádě klesá (PhRMA, 2008). Farmaceutický průmysl musí vyhovět požadavkům vládních regulátorů cen léčiv. Toto všechno vytváří velmi nepříznivé klima pro celý farmaceutický průmysl. Odhaduje se, že v současnosti náklady na uvedení léku na trh od výzkumného stadia představují částku vyšší nežli 900 milionů dolarů a potřebnou dobu na vývoj přesahující deset let (PhRMA, 2008).

Jednou z velmi důležitých cest, jak zvládnout výzkum a vývoj nových léků je zefektivnění tohoto procesu. V současné době se prosadily vedle nových technologií i nové měřicí a analytické metody, které poskytují výsledky ve strukturované digitální formě. To dává příležitost pro využití možností, které nabízí prudký rozvoj informačních technologií jak v oblasti zpracování výsledků, tak i v oblasti předávání informací mezi jednotlivými pracovišti. V poslední době již byly uvedeny některé informační technologie přímo zaměřené na farmaceutický průmysl.

2 Charakteristika farmaceutického průmyslu

Farmaceutický průmysl představuje jednu z velmi důležitých částí světové ekonomiky. Základním úkolem tohoto sektoru je zajistit výzkum, vývoj a dodávku vhodných léků pro pacienty. K zabezpečení všech činností spojených s těmito úkoly vzniklo celé průmyslové odvětví od výzkumných laboratoří až po výrobní podniky.

2.1 Historický vývoj

Farmaceutický sektor nevznikl najednou. Na počátku vývoje lidstva po relativně velmi dlouhou dobu úlohu farmaceutického sektoru plnilo léčitelství, které v sobě spojovalo jak lékařskou péči, tak i farmaceutickou produkci. Vše zpravidla vykonávala jediná osoba – léčitel. S rostoucí vyspělostí civilizace postupně vznikla profese lékařů, kteří již nakupovali léčivé přípravky od léčitelů. Od poloviny 1. století do 11. století se léčitel začal postupně proměňovat v klasického lékárníka pracujícího v lékárně, kde připravoval léky. Jeho léčitelskou roli pak postupně převzali lazebníci.

První historicky doložený obchod s léky byl otevřen v Bagdádu v roce 754. V Praze a v dalších místech české země lékárny a lékárníci objevili teprve v druhé polovině 13. století. V nově konstituovaných lékárnách se vykonávala většina farmaceutických funkcí: výroba léčivých přípravků včetně vývoje technologie jejich přípravy, jejich vnitřní kontrola a prodej. Lékárník kromě toho organizoval chod lékárny, vychovával učně a sledoval práci tovaryšů.

Nedílnou součástí přípravy léků je ověřování jejich účinnosti a neškodnosti. První pravidla pro tuto činnost, která se nyní nazývá testování (hodnocení), poprvé publikoval Avicenna v roce 1020, kdy uveřejnil knihu ‚Kánon medicíny‘. V knize uvedl základní pravidla pro testování léků a napsal přesný návod pro praktické experimentování při objeovávání a prokazování efektivnosti léků a substancí. Svoje poznatky shrnul do následujících pravidel (The Canon of Medicine, 2001):

- lék musí být zbaven všech nepatřičných látek,
- lék musí být používán na jednu nemoc nikoli směsí nemocí,
- lék musí být testován na dvě protichůdné nemoci, protože lék někdy léčí jednu nemoc svou podstatou a druhou může léčit náhodou,

- kvalita léku musí odpovídat síle nemoci, například jsou některé léky, jejichž teplota je menší nežli chlad určitých nemocí, takže by na ně nepůsobily,
- doba účinku léku musí být sledována tak, aby podstata a náhoda nebyly nejasné,
- účinek léku musí být přítomen stále a v mnoha případech, pokud by tomu tak nebylo, byl by to náhodný účinek,
- experimenty musí být prováděny na lidech, protože testování léků na lvovi nebo koni nemusí nic dokazovat o účinku na člověka.

Jedním z věhlasných klinických testů byla demonstrace účinku citrusových plodů při léčení kurdějí. Demonstraci provedl skotský lékař James Lind (1716 – 1794) na skupině dvanácti postižených námořníků, které rozdělil na šest dvojic. První dvojici James Lind podával jablečný mošt, druhé pak mořskou vodu, třetí a čtvrté různé směsi česneku hořčice a křenu, páté lžíci vinného octa a šesté dvojici citróny a pomeranče. Po několika dnech potvrdil známý účinek pomerančů a citrónů proti kurdějím a názorně demonstroval základní způsob provádění klinických testů, který zůstal ve své podstatě zachován až do současnosti.

Až do poloviny 19. století byli lékárníci a lékárny jedinými představiteli farmacie. Lékárenství tak bylo totožné s farmacií. Potom se dosud celistvá farmacie začala výrazně diferencovat. Definitivně se tak prosadila tendence započatá již koncem století osmnáctého, kdy se část výukové funkce přesunula ve formě farmaceutického studia na univerzity. Tam se také postupně začaly rozvíjet i další farmaceutické vědy. Současně nastoupil rozvoj průmyslové výroby léčiv a přípravků, který v polovině 20. století rozhodným způsobem eliminoval malovýrobu léků v lékárnách. Lékárenství se tak stalo jen jedním z farmaceutických odvětví, kterému zůstal jen omezený podíl výrobní činnosti. Zůstala mu kontrolní a organizační funkce a zásobování pacientů léky s poskytováním plné informace o nich (OPLETAL, 1999, s. 11).

2.2 Klíčové objevy a s nimi spojený rozmach odvětví

Následkem popsaného vývoje většina významných farmaceutických společností dneška vznikla koncem 19. století a na počátku 20. století. Významnou roli přitom sehrály klíčové objevy 20. a 30. let jako byl insulin a penicilin, které začaly být masově vyráběny a distribuovány. Dále pak první vitaminy a hormony. Mezi tyto výrobce patřilo Švýcarsko,

Německo a Itálie, k nimž se přidala Velká Británie a USA. Skutečný rozmach farmaceutického sektoru začal od 50. let minulého století. Promítl se do něj systematický vědecký přístup, pochopení významu lidské DNA a zdokonalené výrobní techniky.

V této době byla vyvinuta řada nových léků, která se objevila na trhu v 60. letech. Byly to první orální antikoncepční přípravky, Cortison, přípravky na úpravu krevního tlaku a další přípravky srdeční medicíny, chlorpromazin (Thorazin), Haldol (haloperidol) a další uklidňující a utišující prostředky uvedl farmaceutický průmysl do věku psychiatrických přípravků. Valium (diazepam) byl objeven 1960 a přišel na trh 1963 a rychle se stal nejvíce předepisovaný lék v dosavadní historii, nehledě na jeho návykovost.

Po roce 1960 v důsledku tragédie spojené s farmaceutikem thalidomidem, který byl užíván těhotnými ženami k uklidnění a potlačení ranních nevolností, vznikly legislativní tlaky. Tyto tlaky vyústily v roce 1964, kdy Světové lékařská asociace (World Medical Association) vydala Helsinskou deklaraci, ve které byla publikována soustava standardů pro klinický výzkum, které bylo nutno splnit před uvedením léku do prodeje (OPLETAL, 1999, s. 71).

2.3 Současný stav farmaceutického sektoru

Popsaným vývojem se dostal farmaceutický sektor do současné podoby. Farmaceutický sektor se podle funkcí, cílení a směřování jednotlivých činností rozčlenil na jednotlivá specializovaná farmaceutická odvětví zahrnující dílčí, odvětvové funkce a k nim příslušející instituce.

2.3.1 Rozdělení na specializovaná farmaceutická odvětví

2.3.1.1 Praktická odvětví

Jako praktická odvětví byla ustavena:

- výzkum léčiv, přípravků a léků, ale i farmaceutických funkcí,
- výroba léčiv a přípravků, kontrola a hodnocení,
- velkoobchodní distribuce léčiv a přípravků do lékáren a nemocnic,
- výdej (prodej) léčivých přípravků v lékárnách (lékárenství),

- zabezpečení informací pro potřeby výzkumu, vývoje a výroby léků, včetně informací pro lékaře a pacienty,
- management zabývající se organizací a řízením pracovišť a institucí,
- výuka a výchova pracovníků pro výkon farmaceutických funkcí (farmaceutické školství),
- farmaceutické historiografie tvořená dějinami farmacie, které se zabývají studiem vývoje farmaceutických kategorií farmaceutů a farmaceutická muzeologie, jejímž cílem je uchování a prezentace dokladů vývoje farmacie.

2.3.1.2 Věda a výzkum

V oblasti vědy (výzkumu a vývoje) se vytvořilo odvětví biofarmaceutických věd, kam patří:

- vědy o léčivech: farmakognozie, farmakochemie (studují přírodní a chemická léčiva),
- vědy o léčivých přípravcích, v jejichž čele stojí farmaceutická technologie, která studuje přetváření léčiv do léčivých přípravků, popř. vliv aplikační formy na účinek,
- vědy o lécích, které reprezentuje farmaceutické farmakologie, která studuje dynamiku vztahů mezi vlastnostmi léčiv i léčivých přípravků a jejich účinkem jako léků. Farmakologie tvoří styčnou oblast lékařských a farmaceutických věd o lécích a dynamizuje jejich vztahy,

2.3.1.3 Výroba a distribuce

Z hlediska struktury výroby a distribuce léčiv můžeme farmaceutický sektor rozdělit na primární farmaceutika, sekundární farmaceutika, diagnostika a biofarmaka. Společnosti, jejichž produkce je zaměřena na primární farmaceutika vyrábějí chemické komponenty pro potřeby výrobců dodávajících sekundární farmaceutika.

Společnosti zaměřené na sekundární farmaceutika vyrábějí finální produkty a výzkum je orientován především na různé formy finálního výrobku, jako jsou tablety, masti apod. Využívají přitom různá automatická zařízení pro míchání a mísení, formování, rychlostní

balení a distribuci produktů. Toto výrobní odvětví není tak kapitálově náročné jako výroba primárních farmaceutik.

Rozvoj výroby biofarmak spadá do druhé poloviny 20. století a je zaměřen na zásahy do základních kamenů života jako jsou molekuly, geny a buňky. Otevírají se tak nové cesty v péči o zdraví lidské populace.

Vedle popsaného členění léků z hlediska výroby je velmi důležité členění podle vztahu léků k patentové ochraně. V tomto případě pak členíme léky na originální a generické. Originální jsou patentově chráněné léky. Generické léky jsou pak takové léky, u kterých už patentová ochrana exspirovala a mohou být tudíž vyráběny za podstatně jednodušších schvalovacích podmínek. Výrobci ušetří zejména finanční prostředky na nákladné testování a jejich výroba je tudíž levnější. Toho využívají především rozvojové země.

V současnosti existuje více než 200 farmaceutických společností, které zajišťují většinu světové produkce léků. Přehled prodeje deseti největších farmaceutických firem v roce 2006 je uveden v následující tabulce.

Pořadí	Společnost	Prodeje (\$m)	Růst (%)	Podíl na trhu (%)
1	Pfizer	45,083	1.8	7.2
2	GlaxoSmithKline	37,034	9.7	5.9
3	Sanofi-Aventis	35,638	5.0	5.7
4	Novartis	28,880	18.0	4.6
5	Hoffmann–La Roche	26,596	21.8	4.2
6	AstraZeneca	25,741	10.5	4.1
7	Johnson & Johnson	23,267	4.2	3.7
8	Merck & Co.	22,636	2.8	3.6
9	Wyeth	15,683	2.4	2.5
10	Eli Lilly and Company	14,814	7.5	2.4
	Součet	275,372		43.9

Tabulka 1 Přehled prodeje deseti největších farmaceutických firem v roce 2006

Další velmi zajímavé členění produkce farmaceutického sektoru je členění podle výroby léků, které je samozřejmě provázáno s farmaceutickými společnostmi. Přehled prodeje nejprodávanějších léků v roce 2006 je uveden v následující tabulce.

Pořadí 2006	Chráněné jméno	Generické jméno	Prodeje 2006 (\$ mil.)	Změna od 2005	Společnosti	Nemoc/ Medical Use	Vstup na trh
1	Lipitor	Atorvastatin	14,385	7%	Pfizer, Astellas Pharma	Cholesterol	Dec-1996

2	Advair, Seretide	Fluticasone + Salmeterol	6,129	12%	GlaxoSmith Kline	Astma	Aug- 2000
3	Plavix, Iscover	Clopidogrel	6,057	-5%	Bristol- Myers Squibb, Sanofi- Aventis	Thrombotic events	Nov- 1997
4	Nexium	Esomeprazole	5,182	12%	AstraZeneca	Gastrointestinal disorders	Mar- 2000
5	Norvasc	Amlodipine	4,866	3%	Pfizer	Hypertension	Jul-1992
6	Remicade	Infliximab	4,428	23%	Johnson & Johnson, Schering- Plough, Tanabe	Rheumatoid arthritis	Aug- 1998
7	Enbrel	Etanercept	4,379	20%	Amgen, Wyeth	Rheumatoid arthritis	Nov- 1998
8	Zyprexa	Olanzapine	4,364	4%	Eli Lilly	Schizophrenia	Sep- 1996
9	Diovan	Valsartan	4,223	15%	Novartis	Hypertension	Dec- 1996
10	Risperdal	Risperidone	4,183	18%	Johnson & Johnson	Schizophrenia	Dec- 1993

Tabulka 2 Prodeje nejprodávanějších léků v roce 2006

2.4 Náklady na farmaceutický výzkum a vývoj

Všechny nové léky dodané na trh jsou výsledkem dlouhého, nákladného a riskantního výzkumu a vývoje, který je prováděn farmaceutickými firmami. Dle posledních údajů z roku 2007 dosáhly průměrné náklady na výzkum a vývoj nové chemické nebo biologické entity 1,059 milionů eur (1,318 milionů dolarů), (PhRMA, 2008, s. 21).

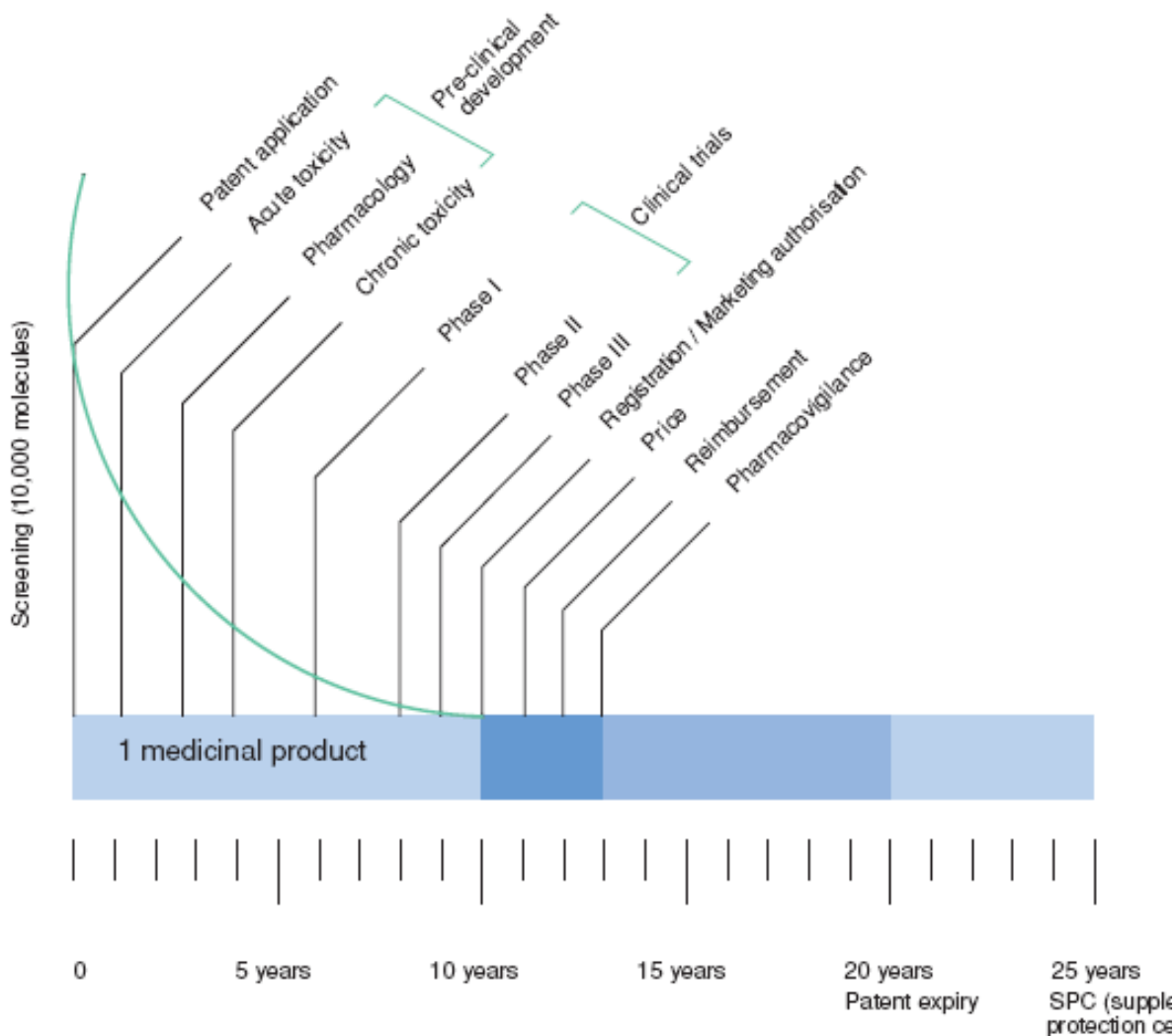
Hlavními důvody exponenciálního růstu nákladů na výzkum a vývoj je frekvence neúspěchu, významné náklady na klinické studie a další náklady potřebné ke schválení léku od regulačních autorit. Ve farmaceutickém výzkumu se často stane, že slibné nové substance dosáhnou pokročilejšího stavu v klinickém výzkumu, avšak při kontrole výsledků se zjistí, že projekt musí být zastaven. To tedy znamená, že byly již vynaloženy značné prostředky na

objevení, vývoj, preklinický výzkum a hlavně klinický výzkum. Avšak z této substance nikdy nebude lék na trhu, tudíž prostředky vložené do projektu se nenavratí. Šance nových substancí, že dosáhnou uvedení na trh, zůstává relativně malá – některé studie uvádějí od 1 z 5 000 do 1 z 10 000 (PhRMA, 2008, s. 21).

Proces výzkumu, vývoje a registrace nových léků uvádí následující tabulka (PhRMA, 2008, s. 59).

Preklinická fáze		Fáze I	Fáze II	Fáze III	Fáze schvalování	Fáze IV
Počet let	6,5	1,5	2	3,5	1,5	
Testovaná populace	Laboratorní a experimentální studie	20-100 zdravých dobrovolníků	100-500 zdravých dobrovolníků	1 000-5 000 zdravých dobrovolníků	Proces hodnocení a schvalování	Další sledování v každodenní klinické praxi po registraci
Cíl	Hodnocení bezpečnosti a biologické aktivity	Hodnocení bezpečnosti a dávkování	Hodnocení účinnosti a nežádoucích účinků	Potvrzení účinnosti a sledování reakcí v delším sledování		
Úspěšnost	5 000 látek hodnoceno	Pouze 5 látek studováno			1 látka	

Tabulka 3 Proces výzkumu, vývoje a registrace nových léků



Obrázek 1 Fáze procesu výzkumu a vývoje léku

V roce 2006 farmaceutický průmysl investoval v Evropě 24 800 milionů eur do výzkumu a vývoje. Pokud srovnáváme Evropu s USA, jedná se o méně atraktivní investiční lokalitu vzhledem k velikosti trhu a pobídek pro vznik nových inovativních biotechnologických společností. Evropský výzkum a vývoj se před deseti leti začal postupně zmenšovat proto, že inovativní biotechnologické firmy se přestěhovaly hlavně do USA. Zatímco mezi lety 1990 až 2007 investice do R&D v Evropě vzrostly 3,3krát, v USA to bylo až 5,2krát (PhRMA, 2008, s. 23).

Velký nárůst v oblasti výzkumu nastal v rozvojových ekonomikách, jako jsou Čína a Indie. Současným trendem je uzavírat výzkumná pracoviště v Evropě a otevírat nová v Asii.

Celkově investují farmaceutické společnosti založené na výzkumu okolo 18,5 % z obrátu do výzkumu. Společnosti dávají v průměru 27,2 % z celkového rozpočtu na R&D na

preklinický výzkum (syntéza a extrakce, biologické třídění, farmakologické testy, toxikologické a bezpečnostní testy, dávkování, formulace a stabilita). Klinické studie (fáze I, fáze II, fáze III), potřebné pro schválení léku, si vyžádají 47,8 % z rozpočtu. Dalších 12,9 % je použito na další studie, kdy lék je již schválen regulačními úřady (fáze IV – postmarketingové studie, kde se sledují nežádoucí účinky). Dalších 6,1 % z rozpočtu je určeno na schvalovací proces. Vše je přehledně znázorněno na následujícím obrázku (PhRMA, 2008, s. 23).

Obrázek 2 Alokace R&D investic podle fáze výzkumu

Pokud jde o inovační aktivity, prochází tato oblast farmaceutického průmyslu krizí. Ačkoli náklady na výzkum a vývoj neustále rostou o více než 5 % ročně, počet nově uváděných léků klesá. V Evropě od roku 1999 do 2003 poklesl počet nových léků z 27 na 17, v USA tento pokles činil z 35 na 21 za stejné období. Jako hlavní příčiny jsou označovány:

- nárůst nákladů na výzkum nových léků,
- velikost očekávaných výnosů z inovací,
- restrukturalizace průmyslu.

V roce 2007 bylo uvedeno na trh celkem 25 nových léků. Podle databáze Adis R&D Insight je celkově v aktivním vývoji 6 400 léčivých látek (ke konci roku 2007).

Náklady na uvedení NCE² na trh dosáhly v roce 2007 1,318 milionů dolarů.

Růst nákladů na výzkum je částečně způsoben přesunem na komplexní léky, protože nelze vysvětlit růst podílu těchto léků. Dále je to růst rozsahu testů jako reakce na požadavky regulátorů a trhu. Růst nákladů na výzkum je dále podmíněn růstem cen zařízení a přístrojů pro vybavení laboratoří.

Další podíl na růstu nákladů na výzkum má pokles výnosu z inovací, který je způsoben růstem podílu výroby generických léků³. V roce 2000 činil tento podíl 10 %, zatímco v současné době přesahuje 40 % (PhRMA, 2008, s. 19).

2.5 Současné trendy ve farmaceutickém průmyslu

Trendy ve farmaceutickém průmyslu jsou dvojího druhu. První z trendů se týká zvyšování efektivnosti vlastního odvětví. Jednou z cest jak tento růst zabezpečit je zvyšování podílu subdodavatelských společností (outsourcing companies), které umožňují:

- snížit dobu, za kterou se nový výrobek objeví na trhu,
- snižují rizika,
- poskytují odborné znalosti,
- dovolují se zaměřit na klíčové aktivity (např. operativně řeší kritické obchodní problémy).

Druhým trendem jsou měnící se vnější podmínky. V této souvislosti jsou nejdůležitější trendy související s demografickými změnami, přesunem rozhodování o zdravotní péči na pacienta, pokrokem ve výzkumu, s konkurenceschopností a globalizací.

Pokud se týká demografických změn v průmyslově vyspělých zemích, jako je Japonsko, USA a země EU, dochází ke stárnutí populace. V současné době je na světě 450 milionů lidí starších než 65 let. V roce 2020 se toto číslo zdvojnásobí a v roce 2050 pak bude trojnásobné (17 % celkové populace). Lidí nad 80 let pak bude více než 400 milionů. Věková skupina lidí nad 65 let má největší podíl na úmrtnosti obyvatel, přičemž na tom mají největší podíl chronické nemoci oproti mladším skupinám obyvatel, kde převládají úmrtí na infekční

² NCE – new chemical entity – nová chemická entita

³ Generické léky neboli generika jsou léky, které jsou produkovány výrobcem, který není původcem originálního produktu. Mohou být uvedeny na trh až po skončení patentové ochrany originálního produktu.

nemoci. Poroste proto podíl léků potřebných pro starší obyvatele. Lékový výzkum bude přitom zaměřen na inovaci léků s preventivními účinky. Příkladem jsou léky proti Alzheimerově nemoci nebo léky proti demenci.

Přesun rozhodování o zdravotní péči na pacienta se promítne ve vývoji léků orientovaných na personalizovanou medicínu. V USA je ročně zbytečně vynaloženo za léky 100 milionů dolarů. Hlavní příčinou je skutečnost, že je lidé neberou, protože se bojí vedlejších účinků nebo na ně zapomenou. Je však také možné, že biologický profil každého člověka je trochu jiný. Lidé mají 99,9 % genů shodných ale 0,1 % je různých. Je tudíž možné, že po příslušném vyšetření bude možno předepsat léky mnohem efektivněji. Již nyní byla odhalena souvislost růstového genu Her2 s rakovinou prsu.

Vliv růstu úrovně výzkumu spočívá v otevírání dalších cest v léčení nemocí. Z tohoto hlediska se předpokládá, že k největšímu pokroku dojde v oblasti využití genetiky. Bude však třeba vyřešit některé etické a právní otázky. Proto se nejdříve projeví vliv výzkumu v růstu důležitosti diagnostiky v kombinaci s farmaky zaměřené na predispozici k určité nemoci. Více než 90 % pacientů s rakovinou by mohlo žít o pět, deset let více se současnými léky, kdyby jejich nemoci byly zjištěny dříve.

Dalším významným trendem budou biotechnologie. Bylo již prokázáno, že selektivní biofarmaka jsou velmi účinná.

Finanční tlaky na růst tržeb a zisku se projeví v požadavku na růst konkurenceschopnosti jednotlivých společností. Lze očekávat, že vzniknou nové typy distribučních toků, např. prodejem léků po internetu.

Značný vliv budou mít i nové obchodní strategie, které se projeví fúzemi, akvizicemi, aliancemi jednotlivých společností.

Lze očekávat, že se všechny uvedené trendy rozvoje farmaceutického sektoru, podobně jako je tomu o ostatních odvětvích, promítnou do rostoucího významu informačních technologií a to zejména rozvoje možnosti získávat, analyzovat a integrovat data pro lepší rozhodování, neboť je to cesta jak snížit náklady a urychlit výzkum, a tím zefektivnit farmaceutickou produkci.

3 Charakteristika farmaceutického výzkumu

Proces výzkumu nového léku zahrnuje kroky od objevení přes zkoumání a hodnocení až do okamžiku, kdy je nový lék možné uvést na trh. Výzkum a vývoj léků je velmi časově a materiálně náročný proces. Celý cyklus průměrně trvá 10–12 let (ROBSON, 2001, s. 144). Léky jsou patentovány na 20 let. Lék má tedy možnost být 8–10 let na trhu, než patent expiruje a začnou se vyrábět generické léky. Tzv. generika jsou vlastně kopie originálních léků, nestojí za nimi tedy roky výzkumu a jsou tedy levnější. Generika se mohou objevit na trhu až poté, co originálnímu léku expiruje patent.

Obecně se uvádí, že pouze jedna z 10 000–20 000 nových látek projde úspěšně všemi úskalími vývoje až na trh. Cena vývoje jednoho léku je cca 400–600 milionů dolarů (ROBSON, 2001, s. 145). Z výše uvedených tvrzení vyplývá, že při výzkumu nového léku jsou také důležité dvě proměnné, a to čas a materiální zabezpečení. Primárním cílem výzkumu je vyprodukovat lék. Sekundárním cílem výzkumu je zkrátit celý výzkumný cyklus léku a vylepšit tak jeho schopnost prosadit se na trhu, tzv. prodloužit tak dobu, po kterou je lék na trhu a zároveň je patentově chráněn. To vše za dodržování přísných vnitřních i vnějších pravidel a za dohledu příslušných státních orgánů. Obecně platí, že prostředky vložené do výzkumu se musí vrátit při prodeji léku na trhu.

Počáteční a základní úlohou výzkumu je vytypování vhodné látky, která by mohla být novým lékem. V minulosti spočívalo hledání nového léku v izolaci léčivé látky z tradičních přírodních přípravků. V některých případech, jako např. penicilin, přispěla osvětlená náhoda. Současné době hledání nového léku není zdaleka dílem náhody ale promyšlenou činností, na které se podílí nejvýznamnější odborníci.

Přesná expertní předpověď a později i experimentální výsledky do značné míry rozhodují o vývoji nového léku. Úspěšná předpověď značně redukuje počet nikam nevedoucích experimentů a testů a urychluje výzkum. Především předejde možnosti značně nákladného klinického testování. Na počátku této práce stojí seznámení s rozsáhlou literaturou.

Rozhodujícím činitelem je spojení rostoucího množství informací o nejrůznějších sloučeninách s experimentálními údaji, zaměřené k nalezení a objasnění molekulárních interakcí a predikci aktivity léčivé látky, nejprve v biologickém systému, později pak v

pacientovi. Hodnotná předpověď je možná pouze v případě, že vědci budou moci propojit experimentální údaje, výpočetní prostředky, specializované laboratoře a lidské kapacity. Současně musí vědci opětovně používat protokoly s výsledky experimentů pro urychlení analýzy experimentů, modifikaci hypotéz a publikaci výsledky zkoumání.

Použití nástrojů informatiky nabízí prostředky, jak zlepšit předpověď a urychlit analýzu, pokud je použito efektivních informačních nástrojů. Přínosem bude, že vědci budou schopni rychle pochopit biologické cesty stanovované prostřednictvím experimentů a výpočtů.

V současné době jsou měřicí přístroje standardně vybaveny základním programovým vybavením pro vyhodnocení výsledků měření včetně výstupních zařízení pro tisk výsledků a pro ukládání výsledků měření. Standardně jsou získané výsledky ukládány ve formalizovaném tvaru vhodným například ke zobrazení v MS EXCEL. Archivace výsledků se však zpravidla provádí v jednoduché podobě nepřiliš vhodné pro následné použití při současném vyhodnocení několika různých měření. K tomuto účelu slouží speciální programové vybavení dodávané specializovanými softwarovými firmami, které dodávané programové vybavení doplňují nástroji pro další výpočty a použití pro modelování.

V dalším kroku je třeba získané výsledky vyhodnotit nebo přesněji porovnat s předpokládanými výsledky. Výzkumní pracovníci získávají tuto představu jednak na základě vlastní zkušenosti a intuice, jednak na základě studia literatury, tj. na základě publikovaných výsledků.

Obrovský nárůst farmaceutických informací a jejich zdrojů v posledních letech nutí uživatele, aby se naučili efektivně ovládat zdroje informací. Vzhledem ke stále rostoucí finanční náročnosti na získávání tradičních (časopisy, knihy) i nových informačních zdrojů (CD-ROM, DVD, databáze, full-textové elektronické časopisy, aj.) jsou knihovny nuceny stále více spolupracovat.

3.1 Nejnovější přístupy v hledání nových léčebných látek

V současnosti se hledání nových léčebných látek opírá o sofistikovanější přístup, který vychází z pochopení metabolických procesů souvisejících s nemocí a hledání prostředků, kterými by šlo tyto procesy pozměnit. V této počáteční fázi přípravy léku je tedy třeba co nejrychleji vyloučit neperspektivní chemické substance. Náročnost tohoto úkolu si můžeme představit na základě představy lidské DNA tvořené přibližně 40 tisíc genů. Tato DNA je

obsažena v každé buňce, v níž řídí produkci proteinů potřebných pro specifickou replikaci buňky. Tímto způsobem mohou být geny převedeny na 60 až 100 tisíc nebo více rozličných proteinů. Při hledání léčivé látky je třeba najít takovou, která ovlivňuje produkci proteinů určující vývoj vhodné skupiny buněk a přitom neovlivňuje produkci proteinů ve všech ostatních buňkách. Řešení tohoto problému je možné hledat v různorodosti buněčných stěn, které obalují a chrání buňku. V důsledku toho se pak léčivá látka nemůže nebo může do buňky dostat a buňka nemůže nebo může být ovlivněna. Další cesta je přímé ovlivnění metabolismu buňky prostřednictvím léčivé látky. Nalezení správné cesty tudíž představuje rozsáhlou řadu preklinických studií, zahrnujících především pokusy in vitro, a v případě pozitivních výsledků i pokusy na laboratorních zvířatech. Pomocí prováděných pokusů je třeba předběžně stanovit účinnost léčebné látky, toxicitu a další farmakokinetické parametry, které jsou nezbytné pro rozhodnutí o pokračování dalších testů. To všechno vyžaduje zpracovávat obrovské množství údajů získaných pomocí:

- analytické techniky, jako je automatická analýza vzorků (high throughput screening), hmotová spektroskopie, kapalná chromatografie, sekvenování DNA vyžadují analýzu a integraci údajů širokou paletu přístrojů a databází,
- nástrojů pro modelování a simulaci, jako jsou programy pro molekulární dynamiku, výpočet strukturní aktivity a další aplikace kvantové chemie; tyto nástroje již nyní umožňují předvídat výsledky někdy dosti náročných laboratorních experimentů a tudíž snížit jejich počet,
- laboratorního informačního systému (laboratory information management system), který umožňuje organizovat výzkumné aktivity.

3.2 Postup tvorby informačního systému pro výzkum

V prvním kroku jsou výsledky soustředěny na jedno místo. Potom jsou ověřovány na základě literárních odkazů a publikační analytici pak třídí relevantní informace. Například pro pokusy týkající se studia kompetiční vazby musí analytici určit, který cíl (nosič) byl studován, pro které ligandy a za jakých podmínek, včetně použitých činidel. Při analýze pokusů in vitro je třeba zjistit, kromě obvyklých údajů jako je cíl (nosič) a inkubační podmínky, také další důležité údaje jako jsou případné neobvyklé skutečnosti, včetně jejich bližší specifikace. Jsou používány automatické procedury, které provádějí analýzu.

Dobře vybudovaná informační platforma poskytuje při vývoji léku pozitivní přínosy ve všech fázích vývoje. V předklinické fázi umožňuje rychlejší identifikaci cílů. Při návrhu testů zjednodušuje následné zahrnutí provedených měření a pozorování do nových studií. Během provádění měření a testů aplikované poznatky z literatury zefektivňují sběr dat včetně zpracování měření v reálném čase během experimentů. Snadnější je také analýza dat, neboť je možno provést výpočty na vhodných modelech, a tak je možno získat mnohem efektivněji představu o mechanismu působení léku, operativně provést další experimenty a omezit počet experimentů tam, kde nejsou potřeba. Výsledkem této činnosti je adaptivní návrh testů. To vede ke značným úsporám času, který se přímo promítá do nákladnosti výzkumu.

Formalizované výstupy dále umožňují snadnější vytváření dokumentů, jako jsou například studijní protokoly a další formalizované dokumenty, nezbytné pro registraci léku. Nikoli bezvýznamnou roli hraje minimalizace vzniku chyb při formalizovaném postupu.

3.3 Základní problém farmaceutického výzkumu

Na počátku farmaceutického výzkumu je základním problémem nalezení perspektivního výzkumného cíle při hledání nového léku. Rozhodující úlohu při tom hraje pokrok v genomice a proteomice.

3.3.1 Genomika

Genomika je přitom obor, jehož cílem je stanovit úplnou dědičnou informaci organismů a interpretovat ji v temínech životních pochodů. Někdy se genomika dále rozděluje na strukturní genomiku, spočívající ve stanovení sledu nukleotidů geomu organismu, dále pak na bioinformatiku, která počítačovými metodami a prací v databázích interpretuje přečtenou dědičnou informaci, a nakonec funkční genomiku, kde se experimentem, například vyřazením nějakého genu z činnosti, snažíme přiřadit funkci neznámým genům (ROBSON, 2001).

3.3.2 Proteomika

Proteomika se zabývá identifikací všech proteinů kódovaných lidským genomem s následným stanovením jejich: exprese v různých buňkách daného organismu, subcelulární lokalizací v různých organelách, posttranslační modifikaci, vzájemných interakcí, vztahu mezi strukturou a funkcí.

Složitost této problematiky poskytuje porovnání úkolů proteomiky s lidskou genomikou, resp. s projektem úplné sekvence lidského genomu. Z hlediska počtu zkoumaných objektů se odhaduje počet lidských genů na 40 až 50 tisíc, zatímco (zatím velmi hrubý) odhad všech proteinových produktů u člověka dosahuje zhruba 2 milionů (JENSEN, 2006, s. 120).

3.4 Klasické metody vyhledávání nových léčiv

3.4.1 Využití zkušeností lidového léčitelství

Díky moderní laboratorní technice není problém získat z rostlin látky v požadovaném čistém stavu. Tyto látky pak podstoupí základní screeningové metody na biologickou aktivitu *in vitro*⁴. Protože rostliny jsou zdrojem léčivých látek, v současnosti jsou prováděny etnobotanické studie flóry jednotlivých geografických oblastí.

3.4.2 Využití experimentálních výsledků o patogenezi choroby

Například díky výzkumu významu slinivky břišní pro pokusně navozený diabetes mellitus u zvířat byl objeven hormon inzulin, který je odpovědný za přechod glukózy z mimobuněčného prostředí do buněk.

3.4.3 Systematické sledování účinků látek

Jde o systematické sledování účinků syntetických látek nebo látek izolovaných z přírodního materiálu, jde o sledování velkých skupin látek. Dříve byla tato metoda omezena finanční dostupností biologických testů, dnes se používají automatizované screeningové programy.

3.4.4 Obměna chemické struktury známého léčiva

Jedna z nejspolehlivějších cest, kdy se obmění molekula léčiva, které se již používá. Například syntetickými zásahy do struktury přírodních látek došlo ke zvýhodnění některých jejich vlastností.

⁴ *in vitro* – překlad z latiny „ve skle“, tzn. v umělých podmínkách laboratoře

3.4.5 Náhodná pozorování a využití vedlejších účinků léčiv

Notoricky známý je objev penicilinu. Dalším příkladem může být vedlejší účinek sulfonamidů při léčbě salmonelóz, kdy pacienti měli sníženou hladinu cukru v krvi, a tak byla vyvinuta perorální antidiabetika.

3.5 Provádění preklinických testů

Klinické testy jsou pouze jednou z částí výzkumů prováděných během vývoje nového léku. Potenciální léčebná látka musí být nejprve objevena, vyčištěna, popsána a otestována v laboratoři na buňkách a zvířatech předtím, než dojde ke klinickému testování. Výzkum a vývoj léků je proto velmi časově a materiálně náročný proces. Celý cyklus průměrně trvá 10–12 let a skládá se části výzkumu a vývoje a části výroby a distribuce.

To vyžaduje vybírat informace ze stále rostoucího množství vědeckých, klinických a marketingových údajů.

Sekundárním cílem výzkumu je zkrátit celý výzkumný cyklus léku a zlepšit tak jeho schopnost prosadit se na trhu, tzn. prodloužit tak dobu, po kterou je lék na trhu a zároveň je patentově chráněn. To vše za dodržování přísných vnitřních i vnějších pravidel a za dohledu příslušných státních orgánů. Obecně platí, že prostředky vložené do výzkumu, se musí vrátit při prodeji léku na trhu.

Z předchozího stručného výčtu je patrné, že výzkumná pracoviště musí zajistit širokou řadu velmi diferencovaných činností, počínaje základním výzkumem a konče výrobním poloprovozem. Proto se setkáváme s celou řadou druhů pracovišť.

Při popisu pozice výzkumného pracoviště vyjdeme z cesty, kterou projde nový lék od objevu základní léčebné substance až po konečnou formu určenou pro pacienta. Realizace tohoto úkolu představuje řadu činností počínaje objevem nové léčebné látky, vývojem léčebného přípravku a končící výrobou léku, včetně zpracování podkladů pro registraci připravovaného léku podle předpisů a nařízení regulátorů pro kontrolu léků.

V současné době jsou laboratoře doplněny pracovišti pro uplatnění molekulárně biologických metod, které představují specifickou, poměrně heterogenní skupinu analytických postupů, které jsou sdíleny různými obory laboratorní medicíny. V současné době jsou součástí běžných vyšetřovacích postupů určených pro diagnostické účely v lékařské genetice, hematologii, imunologii, klinické biochemii, klinické mikrobiologii, farmakologii, i jinde.

Zejména s nástupem kvantitativních metod využívaných především pro monitorování léčby pacientů vzniká potřeba sjednotit postupy u těchto metod tak, aby byla zajištěna mezilaboratorní porovnatelnost výsledků.

Počáteční a základní úlohou výzkumu je objev nového léku, dále pak vypracování dokumentace pro jeho schválení regulačními orgány a nakonec pak příprava podkladů pro jeho efektivní výrobu.

3.6 Klinický výzkum

Po provedení výzkumu v preklinické fázi navazuje klinická fáze výzkumu. V doslovném překladu to znamená výzkum u lůžka pacienta. Ve volnějším pojetí klinická fáze výzkumu zahrnuje výzkum prováděný na lidech. Klinický výzkum tvoří samostatný zdroj poznání a funguje také jako spojovací most mezi základním výzkumem a praktickou aplikací teoretických poznatků. Metodologie klinického výzkumu prodělala významný posun dopředu poté, co si osvojila metody klinicko-epidemiologického a matematicko-statistického výzkumu. Legislativa zasáhla do klinického výzkumu patně nejrazantněji v oblasti klinického hodnocení léčiv – žádnou studii nelze zahájit bez povolení od příslušného regulačního úřadu (VIŠŇOVSKÝ et al, s. 43).

Rozeznáváme tři základní směry klinického výzkumu:

- Výzkum, jehož cílem je objasnit nějakou funkci nebo mechanismus a souvislost chorobných dějů.
- Výzkum zaměřený na určování chorobných jednotek a chorobných stavů, jejich klasifikaci a rozlišení. Patří sem diagnostické pokusy, hledání nových diagnostických metod, příznaků apod.
- Terapeutický výzkum, který hledá a zkouší nové léčebné postupy, nová léčiva, zkoumá mechanismy jejich léčebného působení i vedlejších nežádoucích účinků (VIŠŇOVSKÝ et al, s. 44).

3.7 Provádění klinických testů a jejich fáze

Všechny inovativní farmaceutické firmy provádějí řadu klinických studií, aby mohly zhodnotit potenciál každé zkoumané látky dříve, než se dostane na trh.

Podstatou klinického testování je porovnání působení léku a placeba. Placebo je farmakologicky neaktivní látka podaná pacientovi náhradou za aktivní látku. Pacient není informován, zda dostal aktivní látku či placebo. Důvodem pro podání placeba je ten, že každé léčivo má také nespecifický, tzv. placebový účinek. Jedná se o efekt vyvolaný důvěrou pacienta v léčbu. Podávání placeba je možné pouze u chorob, kde pacient není ohrožen odkladem účinného lékařského zákroku. Zkoumaná látka může být také hodnocena ve srovnání proti léku, který je již na trhu (VIŠŇOVSKÝ et al, s. 48).

Výsledky jsou zapisovány do dokumentů, nazývaných protokol klinického hodnocení. Protokol se potom stane operačním manuálem pro klinické testy a zajišťuje jednotné provádění testů.

Po provedení laboratorních testů in vitro přejde léčebná látka do fáze provádění klinických testů. Tyto testy se skládají ze čtyř fází.

3.7.1 Fáze I

Fáze I typicky zahrnuje zdravé dobrovolníky. Zkoumá se bezpečnost léčivé látky a působení na člověka, například koncentrace a doba přítomnosti látky v krvi v závislosti na různých dávkách. Také se sleduje, zda zvýrazňuje nebo potlačuje účinky jiných látek, podávaných společně.

Fáze I klinických testů je první etapou testování na lidských subjektech, které představuje malá skupina 20 až 80 zdravých dobrovolníků. Účelem fáze I je stanovit bezpečnost, tolerabilitu, farmakokinetiku a farmakodynamiku léčebného přípravku. Testování je prováděno v nemocnici, kde je možnost celodenního pozorování pacienta po dobu několika poločasů délky působení léčivé látky. Fáze I také obvykle zahrnuje studie stanovení vhodné dávky pro terapeutické účely. Testovací dávky jsou zlomkem škodlivých dávek zjištěných na zvířatech. Testování je prováděno na zdravých dobrovolnících, ale za zvláštních podmínek je možné testy provádět na skutečných pacientech, jako jsou nemocní v koncových stádiích nemoci. Velmi často se to stává při testování léčebných látek proti rakovině nebo HIV.

Tato fáze má tři druhy testů:

3.7.1.1 SAD testy

SAD (Single Ascending Dose) testy, které jsou prováděny na malých skupinách pacientů, kteří dostanou jednu dávku léku. Dobrovolníci jsou pak pozorováni po celou dobu.

Jestliže se neobjeví nežádoucí vedlejší účinky a farmakokinetické parametry jsou v souladu s predikcí bezpečných dávek, je dávka zvýšena a na další skupině pacientů je dávka vyzkoušena. To pokračuje až do dosažení farmakologicky bezpečné dávky nebo se objeví nežádoucí vedlejší účinky. Dosažená dávka se nazývá maximální tolerovaná dávka.

3.7.1.2 MAD testy

MAD (Multiple Ascending Dose) testy jsou prováděny pro lepší pochopení farmakokinetiky a farmakodynamiky při aplikaci několika dávek léčebného přípravku. Skupina pacientů dostává opakovaně malé dávky léku. Jsou jim odebírány vzorky krve a dalších tělních tekutin. Zjištěné výsledky jsou analyzovány kvůli pochopení působení látky v těle. Dávky jsou přitom postupně zvyšovány na stanovenou mez.

3.7.1.3 Stravovací účinky

Stravovací účinky jsou krátké testy sloužící ke stanovení rozdílů absorpce léku v těle, ovlivněné jídlem. Testy se provádí pomocí křížových studií na dobrovolnících, kterým jsou dány dvě stejné dávky léku jednou po jídle, a podruhé před jídlem.

Cílem těchto testů je stanovit:

- a) bezpečnou dávku,
- b) vedlejší účinky,
- c) způsob vstřebávání léčivé látky v těle.

3.7.2 Fáze II

Fáze II zahrnuje již pacienty s nemocí, kterou má zkoumaná látka léčit. Tyto studie hodnotí, zda látka vykazuje příznivé působení a schopnost léčení nemoci a ustanovuje se také správná dávka. Tyto studie nám dávají možnost zkoumat terapeutický potenciál léku, který může působit na různé choroby. Neustále probíhá hodnocení bezpečnosti.

Ve fázi II klinických testů jsou nejprve ověřeny bezpečnostní studie z fáze I. Testy jsou prováděny na větších skupinách (20 až 300) pacientů. Rovněž pokračují bezpečnostní testy na větší skupině dobrovolníků. V této fázi se nejčastěji odhalí, že léčivá látka se nechová tak, jak bylo předpokládáno, nebo má toxické účinky.

Fáze II je někdy rozdělena na fázi IIa a fázi IIb. Fáze IIa je určena na stanovení správného dávkování, zatímco fáze IIb je věnována studii o účinnosti léku. Od této fáze je rovněž nezbytné použít testovací protokol, ve kterém je navržen průběh testování tak, aby výsledky testů byly co nejprůkaznější.

3.7.3 Fáze III

Jestliže jsou výsledky fáze II povzbuzující, začíná fáze III, která je největší částí klinického výzkumného programu. Fáze III jsou metodologicky prováděny tak, aby nám poskytly bohatou evidenci o účinku a bezpečnosti. Tyto údaje se pak přidají k údajům z dřívějších fází studie ještě předtím, než regulační úřad schválí zkoumanou léčivou látku jako lék, který může být uveden na trh.

Ve fázi III klinických testů jsou studie prováděny namátkou vybrané testy na velkých skupinách (300 až 3000 nebo více členech podle zaměření studie) na několika místech najednou. Jejich cílem je definitivní stanovení efektivity léčebné látky ve srovnání se standardní léčbou. Testování v této fázi je finančně značně náročné, protože se provádí na velkých skupinách po dlouhou dobu, zejména v případech testování léků pro chronické nemoci.

Je běžnou praxí, že během této fáze je předložena registrační žádost na regulační úřad. U nás funkci regulačního úřadu zastává Státní ústav pro kontrolu léčiv. To dává možnost dostat uzdravující léky dříve, než se dostanou na trh.

Studie prováděné v této fázi jsou u některých společností rozděleny na fázi IIIa a fázi IIIb. Pro schválení léku je nezbytné, aby byly pozitivní alespoň dvě studie týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku.

Na závěr fáze III je zpracován souhrnný dokument shrnující popis hodnotících metod a jejich výsledků při testech na lidech a zvířatech, výrobní postupy, popis detailů a spotřeby času.

3.7.4 Fáze IV

Klinické hodnocení léku může pokračovat i poté, co je uveden na trh. Jedná se o fázi IV, která dále hodnotí účinek léku na nemoc, na kterou byl schválen, a poskytuje nám další údaje o bezpečnosti. Regulační úřady mohou požadovat tyto studie k zodpovězení specifických otázek, týkajících se hlavně bezpečnosti, tj. nežádoucích účinků.

Fáze IV klinických testů zahrnuje studie věnované bezpečnostnímu doзору a trvající technické podpoře léku po obdržení povolení k jeho prodeji. Dále jsou v této fázi zpracovávány studie podle požadavků registračního úřadu, například interakce nového léku s jinými léky. Důsledkem špatných výsledků plynoucích z dodatečných testů může být zákaz prodeje nebo omezení prodeje léku.

3.7.5 Závěrečné poznámky ke studiím

Vzhledem k charakteristice klinického vývoje je třeba provést více studií s různou metodologií, abychom určili potenciál zkoumaného léku a jeho nejlepšího užití. Jen velmi vzácně stačí pouze jedna studie k porozumění celé problematice.

Z těchto důvodů farmaceutické společnosti provádějí co nejúplnější analýzy svých studií, které pak předávají regulačním úřadům. Regulační úřady schvalují údaje pro předepisování léku na základě dalších, vlastních analýz těchto studií. Zaměřují se tak na správné používání léku.

Ačkoliv farmaceutické společnosti vytvoří metodologii a mají zodpovědnost za studie, které tzv. sponzorují, každý klinický výzkumný program záleží na působení lékařů, tzv. investigátorů, a pacientů, kteří jsou do studie zahrnuti v rámci kliniky nebo nemocnice. Nový lék, nebo nové použití léku, je výsledkem společného, vesměs mezinárodního úsilí mnoha lidí.

3.8 Výzkum generických léčiv

Poněkud odlišný charakter má výzkum na úrovni generických léčiv, kde působí velký počet menších farmaceutických společností vyrábějících léky, kterým již skončila patentová ochrana, anebo léky, které jsou sice ještě chráněny patenty, ale k jejichž výrobě získaly příslušnou licenci od originálního výrobce. Tyto společnosti působí především lokálně. Vstup generického léku na trh obvykle znamená levnější alternativu k léku originálnímu, jehož je ten generický kopií. Jejich uvedením na trh rovněž dochází zpravidla ke snížení preskripčních omezení, která spočívají v omezení pravomoci předepisovat originální lék pouze některými odbornými lékaři. Uvedení generických léčiv na trh tak zpravidla vede ke zpřístupnění původně originálních léků širší skupině spotřebitelů.

Zatímco výrobce originálních léků se snaží vyvinout novou účinnou látku, generický výrobce se snaží nalézt vhodnou formu jejího použití, zvýšit účinek této látky apod.

3.9 Porovnání originálních a generických léků

Výzkum si mohou dovolit velké farmaceutické společnosti, které mohou vynaložit odpovídající prostředky. Z pozice výzkumného pracoviště je tedy nutno farmaceutický sektor chápat jako dvouúrovňový. Na jedné úrovni působí velké, zpravidla nadnárodní společnosti, které představují většinu výzkumu a vývoje v odvětví. Tyto společnosti vyvíjejí nové originální léky, které následně distribuují po celém světě. Na druhé straně stojí generické firmy.

V důsledku vysoké finanční náročnosti výzkumu a vývoje originálního léku jsou ceny originálních léků vyšší než ceny jejich generických kopií. Vyvinuté originální léky jsou po určité době chráněny patenty, což znamená, že v tomto odvětví sehrávají významnou roli práva duševního vlastnictví. Po dobu platnosti patentu nesmí žádná další společnost vstoupit na trh s produktem ekvivalentního složení, čímž je pro originálního výrobce zaručena návratnost finančních prostředků investovaných do výzkumu a vývoje.

Jestliže výzkum originálního léku trvá 10–15 let, s finanční náročností v řádu stovek milionů USD, vývoj generické formy léku trvá 4–6 let, v případě zakoupení příslušné licence asi 2–3 roky, a finanční náročnost se v tuzemském prostředí pohybuje v desítkách milionů Kč. Tato skutečnost je hlavním důvodem nižších cen generických léků.

Z rozdílného zaměření originálních a generických výrobců léčiv vyplývá i rozdílný charakter jejich vzájemné soutěže. Zatímco originální výrobci si konkurují především v oblasti inovace, tedy ve výzkumu a vývoji nových originálních léků, generičtí výrobci se zaměřují na obvyklou soutěž prostřednictvím ceny, kvality, servisu, atd.

Během fáze výzkumu a vývoje jsou originální léky patentovány zpravidla na 20 let. Lék má tedy možnost být na trhu patentově chráněn po dobu cca 8–10 let, než expiruje patent. Potom se mohou na trhu objevit kopie originálních léků – generika. Protože na tyto léky nebyly vynaloženy náklady na výzkum a vývoj, mohou být levnější. Na trhu se to projeví tak, že i výrobce originálního léku musí snížit jeho prodejní cenu.

4 Informační potřeby výzkumných pracovníků

Informace pocházející z výzkumu procházejí celým výzkumným procesem a dávají vědcům nástroj k rozhodování v jednotlivých fázích vývoje léku a k dosažení cíle. Správný management informací ve výzkumu je nutnost.

4.1 Informační management

Efektivní informační management vědcům pomáhá:

- vyvíjet nové molekuly,
- porozumět mechanismu nemoci,
- určit cíle pro léčbu,
- vytvářet efektivní modely nemoci,
- sofistikované screeningové a analytické techniky,
- minimalizovat použití pokusných zvířat apod.

4.2 Role informačních pracovníků

Informační pracovníci ve výzkumu a vývoji poskytují následující služby:

- vyhledávání v literatuře a patentech – proaktivní a retrospektivní,
- kompetitivní informace ve výzkumu a vývoji,
- integrují informační podporu do procesu výzkumu,
- poskytují podporu uživatelům,
- zajišťují přístup k plným textům,
- management a integraci interních chemických a biologických informací.

5 Informace pro výzkum a vývoj

Farmaceutický výzkum a vývoj je expertní aktivita, založená na znalostech a inovacích a požaduje tedy aktuální, hodnotné a spolehlivé informace. Existují různé typy informací, všechny důkladně zabaleny a navrženy pro vědce-zákazníka, jsou požadovány v různých fázích ve výzkumném procesu a vývojové pipeline. Pojem pipeline můžeme přeložit jako lékovod. Jedná se ale o sledování množství nových chemických entit v jednotlivých fázích výzkumu a vývoje v rámci jedné společnosti.

Při výzkumu a vývoji produktu jsou vědci a manažeři neustále vyzýváni k přehodnocení, přezkoumání svých projektů. Kladou si následující otázky. Bude investice ještě oprávněná? Jaká je pravděpodobnost úspěchu a jaký je potenciál trhu? Jak silná je konkurence?

Hlavními důvody pro zastavení vývoje nové chemické entity (NCE) jsou (MULLEN, 1997, s. 10):

- nedostatečná farmakokinetika u člověka,
- nedostatečný klinický účinek,
- nežádoucí účinky,
- obchodní důvody,
- toxicita u zvířat.

V poslední době výrazně vzrůstá vliv ekonomických faktorů, a tak jsou velmi bedlivě sledovány všechny akce kompetitorů. Souvisí to také se vzrůstajícími komerčními tlaky, protože čas potřebný k vývoji léku se neustále prodlužuje, a tím pádem se zkracuje doba trvání patentové ochrany. Zůstává tak jen malé okno pro možnost představení produktu na trhu a jeho výhradní prodej. Konkurence tedy, ve formě generických nebo alternativních produktů, zvyšuje tlak na to, aby byly vyvíjeny jen produkty, u kterých se předpokládá velký finanční úspěch. A to jsou pouze ty produkty, které vykazují výraznou výhodu v terapii oproti již existujícím produktům.

5.1 Informační zdroje

Informačních zdrojů, které jsou potřebné pro výzkum ve farmaceutickém sektoru je mnoho, rychle se mění a mají různé použití. Většinu z nich je již nyní možno získat elektronicky z různých databází od různých poskytovatelů a tvůrců.

Informační podpora poskytuje:

- nejnovější literaturu publikovanou k jednotlivým výzkumným problémům,
- retrospektivní literaturu,
- kompetitivní informace,
- biomedicínské, chemické a obchodní informace,
- bioinformatickou literaturu,
- kompetitivní informace,
- interní archivy chemických a biologických dat,
- patentový servis,
- patentovou literaturu.

5.2 Patenty

Patenty jsou hlavním zdrojem informací ve farmaceutickém výzkumu a vývoji. Pokud jsou informace, získané z patentů, správně zpracovány a analyzovány, mohou přinést spoustu informací o aktivitách kompetitorů, výzkumných a vývojových trendech, nově se objevujících oblastech ve výzkumu a možné vzájemné spolupráce.

Všechny objevy, které farmaceutický výzkum učiní, musí být patentově chráněny, aby mohly být komerčně využity. Analýza patentového portfolia může poskytnout celkem přesný obraz o aktivitě v konkrétní oblasti výzkumu, sledovat trendy, najít skryté informace. Další informace, které je možné získat z analýzy patentů: aktivita výzkumu se zaměřením na spolupráci, lokalita, kde výzkum probíhá, klíčoví vynálezci apod.

Patenty jsou spolehlivé zdroje informací o aktivitě ve výzkumu a vývoji, a spolu se sledováním produktové pipeline (produkty ve vývoji) tvoří páteř aktivit typu competitive intelligence ve farmaceutickém průmyslu.

5.2.1 Kvalita patentových dat

Nové chemické entity, molekulární cíle a mechanismy jsou obvykle jasně popsány, ale bohužel patentové přihlášky většinou neobsahují příliš informací o potenciálním terapeutickém užití daného objevu. Analýza patentového portfolia tedy může podat informace o strategii ve výzkumu a vývoji, ale nelze z něj předvídat budoucí výzkumné a vývojové aktivity. Na předpověď těchto aktivit jsou potřeba sofistikovanější metody, jako je analýza produktů ve výzkumu a vývoji, tj. analýza produktové pipeline (GRANDJEAN, 2005, s. 211).

5.2.2 Model ideálního informačního systému

Jak by měl vypadat „ideální“ informační systém pro sledování kompetitorů? Předně by měl pokrývat co nejvíce zdrojů informací, tj. patenty, kongresové informace, produkty ve vývoji, vědeckou literaturu, hodnocení od expertů, produkty uvedené na trh, pozastavené či zrušené projekty, ekonomická data, zprávy a studie informačních brokerů. Systém by také mohl obsahovat zdroje informací o incidenci a prevalenci chorob, nejnovější krátké zprávy z oblasti farmaceutického průmyslu, výroční zprávy apod.

Páteří „ideálního“ systému by měly být významné komerční databáze, a to proto, že:

- jsou udržovány a spravovány databázovým centrem, není tady potřeba myslet na aktualizaci dat,
- je potřeba minimální údržba,
- databáze jsou vždy dodávány ve standardizované formě a ihned přístupné,
- šetří se pracovní síla, která by byla třeba na aktualizaci.

Zde jsou uvedeny požadavky na systém pro sledování kompetitorů:

- měl by zahrnovat projekty konkurenčních společností, ale také akademický výzkum,

- měl by být jednoduše použitelný pro uživatele,
- mělo by být umožněno hledání v textu, ale také hledání podle chemického vzorce,
- měla by být zajištěna aktualizace,
- mělo by být zahrnuto co nejvíce zdrojů dat, aby bylo zajištěno efektivní vyhledávání,
- měl by mít nástroje k vyhledávání specifických informací o produktech, ale také ke generování výstupů, ke statistickým analýzám.

Systém pro sledování kompetitorů musí být jednoduše použitelný, aby byl dobře přijat ve firemním prostředí.

Mezi aplikace takového systému patří:

- poskytování stručných a aktuálních informací o specifickém produktu nebo nové chemické entitě,
- neustálé hodnocení probíhajících a plánovaných interních výzkumných projektů,
- osvětlení nových přístupů k výzkumu u konkurenčních produktů,
- vytváření přehledů o aktivitách konkurenčních společností.

Takový systém je navíc také zdrojem dat a chemických vzorců (MULLEN, 1997, s. 180).

6 Databáze

Nejucelenějším zdrojem elektronických informací jsou databáze, což je uspořádaná množina elektronicky zpracovávaných informací z různých zdrojů. Tyto informace jsou pak koncovému uživateli zpřístupněny pomocí speciálního vyhledávacího programu. Ten

umožňuje organizované ukládání, aktualizaci a výběr informací. Pro zefektivnění vyhledávání informací jsou jednotlivé databáze spojovány do databázových center.

Koncový uživatel přitom využívá předchozích zkušeností a očekávání, jak systém bude pracovat při jeho užití. Aby koncový uživatel mohl se systémem komunikovat přes přátelsky orientované uživatelské rozhraní (user-friendly interface), je nutná ze strany tvůrců, architektů a projektantů informačního systému znalost oboru interakce člověk-počítač (human-computer interaction) v souvislosti s návrhem a vytvářením informačních systémů (information design). Uživatel může přitom využívat informace uložené v databázových centrech, z nichž nejznámější jsou Dialog, STN International a Data Star. Databázová centra nabízejí stovky bází dat, mezi nimiž je možno současně vyhledávat v různých typech databází.

Kromě databázi, které obsahují tématicky tříděné informace z tisíců časopisů či jiných zdrojů, jsou dnes velice žádané databáze časopisů v elektronické formě (e-journals). V současné době vznikají různá konsorcia (sdružení více objektů), jejichž prostřednictvím je možné získat levnější přístup k časopisům velkých vydavatelů (např. Elsevier).

6.1 Databáze podle druhu dokumentu

Databáze můžeme dělit podle celé řady kritérií. Osvědčené je dělení podle druhu dokumentu – primární dokument, sekundární dokument, terciální dokument, resp. některé specializované druhy informačních zdrojů.

6.2 Databáze podle druhu informací

Z hlediska druhu informací (informační formy) můžeme databáze členit na bibliografické, faktografické a plnotextové (PAPÍK, 2001).

6.2.1 Bibliografické databáze

Z bibliografických bází dat získáme zejména přesnou a úplnou citaci; většinou je k dispozici i abstrakt, významná je i formalizovaná terminologie (např. deskriptory, klíčová slova) pro naše případné další hledání v databázích i v jiných informačních zdrojích, primární dokument zajišťujeme dodatečně, tzv. document delivery services (DDS) nebo electronic delivery services (EDS).

6.2.2 Faktografické databáze

Faktografické báze dat uvádějí konkrétní údaje, mohou mít textový nebo numerický charakter, či obojí. Není již potřeba dodávat primární pramen. Význam faktografickýchází dat narůstá, je možné k nim zahrnout i většinu statistických informací. Typická oblast, kde jsou faktografické databáze nejvíce zastoupeny, je chemie.

6.2.3 Plnotextové databáze

Báze dat plných textů jsou dynamickým trendem a většinou již není potřeba dohledávat primární dokument. Jedná se o doplněk s dalším trendem moderních informačních služeb – primární dokument poskytnout nejkratší cestou uživateli. V případě plnotextovýchází dat je tedy k dispozici kompletní text primárního dokumentu již v přímé dialogové komunikaci. Nespornou výhodou je, že v plných textech můžeme provádět vyhledávání. Vyhledávání v plnotextovýcházích dat vyžaduje použití speciálních vyhledávacích prostředků a nástrojů, jako je text mining, data mining apod.

6.2.4 Databáze katalogů, rejstříků, adresářů

Do této kategorie můžeme zařadit zejména rejstříky a katalogy firem, výrobků, ale i osobností.

6.3 Nejvýznamnější databáze pro výzkum a vývoj

6.3.1 Pharmaprojects

Pharmaprojects nám podává zprávy o pokroku ve vývoji nových farmaceutických produktů – nových chemických entit a biotechnologických entit, ve všech stupních vývoje. Začíná od farmakologických studií do finálního uvedení na hlavní trhy, a nebo přerušení vývoje z vědeckých nebo obchodních důvodů.

Pharmaprojects je primárně zaměřena na informační potřeby farmaceutického průmyslu a souvisejících oborů, ale poskytuje také informace k hodnocení farmaceutických společností. Každý záznam obsahuje název produktu, synonyma, původce, vývojový stav, licence, stav vývoje ve více než 40 zemích, terapeutickou aktivitu, cílový protein, chemické jméno, CAS registrační číslo, molekulární vzorec, farmakologii a patentové údaje, klíčové literární reference.

Pharmaprojects je sestavena jak z publikovaných, tak i nepublikovaných zdrojů. Velká část informací je čerpána přímo od jednotlivých společností, které se zaměřují na výzkum. Pracovníci Pharmaprojects získávají informace tak, že navštěvují mezinárodní vědecké události, a proto mají informace přímo od výzkumníků. Pročítají také konferenční materiály a odbornou literaturu. Pracovníci Pharmaprojects také kontaktují společnosti a pravidelně sledují jejich webovská sídla.

Databáze Pharmaprojects obsahuje produkty v aktivním vývoji od roku 1980 do současnosti. Pharmaprojects má více než 35 000 záznamů (ke květnu 2007) a je aktualizována týdně.

Pharmaprojects je produkována firmou Informa UK Ltd. se sídlem v Londýně. Databázi vydává firma Thomson Reuters (Pharmaprojects, 2008).

6.3.2 IMS R&D Focus

IMS R&D Focus je nástroj k hodnocení vývoje jednotlivých léků od fáze objevení až do fáze uvedení na trh. Databáze obsahuje více než 23 300 léků ve výzkumu, 9 400 léků ve fázi aktivního vývoje a 4 800 biotechnologických produktů. Tato databáze nám poskytuje nejnovější informace o vědeckém a obchodním pokroku na poli mezinárodního farmaceutického výzkumu a vývoje. Formát záznamu obsahuje všechny aspekty vývoje léku. Databáze obsahuje více než 3 000 záznamů firem spolu s jejich podílem na vývoji léku a majiteli patentů. Databáze obsahuje také obchodní přehledy, pokrok v registraci léku, licencích a partnerstvích. Uvedeny jsou také výhledové zprávy od analytiků.

Databáze je shodná s elektronickou publikací R&D Focus (Drug Profile records) a zahrnuje R&D Focus Drug News, která přináší týdenní zprávy o více než 23 000 lécích. Zprávy připravují editoři pomocí rozhovorů s vědci a investory na konferencích v celém světě. Obrázky chemických vzorců jsou k dispozici u více než 6 000 záznamů léků.

IMS R&D Focus poskytuje úplné přehledy a aktualizované zprávy o lécích ve vývoji, včetně všech synonym k jejich názvům, stav licencí, patentový souhrn, vývojovou historii, obchodní potenciál, vědecké a obchodní souhrny a abstrakta významné vědecké literatury. Vědecké souhrny obsahují také preklinická a klinická data a přehledy prodeje 123 hlavních terapeutických oblastí, k čemuž používá IMS prodejní data.

Databáze IMS R&D Focus je sestavena z mnoha zdrojů. Mezi hlavní zdroje patří informace poskytované přímo farmaceutickými firmami, rozhovory s jejich vedením, a dále z oficiálních tiskových zpráv. Další informace jsou získávány zaměstnanci IMS na mezinárodních konferencích a sympóziích a setkáních, a dále z lékařské a patentové literatury. Všechny informace jsou před zahrnutím do databáze kontrolovány a validovány.

Databáze obsahuje data od roku 1991 do současnosti a zahrnuje léky ve vývoji již od roku 1977. Obsahuje více než 84 200 záznamů (k říjnu 2006). Aktualizace probíhá týdně. Producentem je firma IMS Health se sídlem v Londýně, vydavatelem je společnost Thomson Reuters (IMS R&D Focus, 2008).

6.3.3 Adis R&D Insight

Adis R&D Insight nám poskytuje zprávy o nejnovějším vývoji v aktivním výzkumu. Do této databáze je zahrnuto více než 19 000 léků.

Každý záznam v Adis R&D Insight začíná již od časných laboratorních zpráv, pokračuje přes všechny fáze, až k uvedení léku na trh. Každá informace o vědeckém nebo obchodním vývoji je nejprve zhodnocena a až poté zahrnuta do databáze.

Databáze je složena z informací, které pocházejí z různých zdrojů. Primárním zdrojem je přímý kontakt s firmami. Dalšími zdroji jsou informace získané z více než 2 300 lékařských a biomedicínských časopisů, účasti na mezinárodních konferencích, firemních výročních zpráv, zpráv tiskových kanceláří, tiskových prohlášení, a také z licencované databáze Lehman Brothers' PharmaPipelines.

Editoři ověřují každou informaci předtím, než je zahrnuta do databáze, a tím se zajišťuje přesnost publikovaných informací.

Informace v databázi zahrnují generické jméno, synonyma, obchodní jména, jméno firmy, která lék vyvíjí. Dále obsahuje fáze vývoje podle indikací a podle zemí, nežádoucí účinky, farmakologii, farmakokinetiku, farmakodynamiku, terapeutické studie, historii vývoje. Dále obsahuje předpověď vývoje, a také vlastní unikátní terapeutické známkování. Mimo to obsahuje databáze 10 000 zhodnocených vědeckých souhrnů a 63 000 bibliografických referencí.

Databáze pokrývá období od 1986 do dneška. Obsahuje 19 000 záznamů (k dubnu 2005) a je aktualizována týdně. Producentem je firma Wolters Kluwer Health, vydavatelem Thomson Reuters (Adis R&D Insight, 2008).

6.3.4 Prous Science Daily Essentials

Prous Science Daily Essentials je databáze produkována firmou Prous Science Publisher. Jedná se o databázi, která poskytuje nejnovější informace z výzkumu a vývoje léků. Každý pracovní den je přidáno více než 25 nejnovějších zpráv s informacemi z probíhajících kongresů a konferencí. Jedná se o praktické a přesné informace, zahrnující chemické struktury, obrázky, tabulky. V archivu je více než 25 000 záznamů od roku 1996. Tyto informace jsou hodnotným zdrojem informací pro výzkum, vývoj, management, marketing, budování nových obchodních příležitostí, a o celkových aktivitách ve farmaceutickém průmyslu.

Databáze poskytuje tyto informace: titulek, název léku, název firmy, terapeutická klasifikace, čísla patentů, fáze vývoje a text.

Hlavním zdrojem je současná biomedicínská literatura, patentová literatura, kongresy, komunikace s firmami, monitorace Internetu. Nejnovější patentová literatura je z 11 různých zdrojů a reflektuje výzkumné aktivity v celém světě. Databáze zahrnuje informace z 1 500 časopisů, 300 kongresů a mítingů. Tyto informace popisují aktivitu více než 2 500 firem, výzkumných institucí a univerzit.

6.3.5 Medline

Databáze Medline je produkována Národní lékařskou knihovnou USA a jedná se o největší bibliografickou databázi, která obsahuje více než 15 milionů odkazů na časopisecké články v oblasti biomedicíny a klinických věd. Obsahuje záznamy od roku 1950 a zahrnuje i ošetřovatelství, stomatologii, veterinární medicínu, lékárenství, preklinické vědy. Zahrnuje také literaturu z biologie, životního prostředí, mořské biologie, biofyziky a chemie.

Záznamy v Medline jsou indexovány s použitím kontrolovaného slovníku MeSH (Medical Subject Headings). K dispozici je online tezaurus pro nalezení MeSH deskriptorů. Ročně je přidáno do databáze průměrně 400 000 záznamů.

Databáze Medline je volně přístupná přímo z Národní lékařské knihovny USA. Avšak placený přístup prostřednictvím databázového centra nám poskytne přidanou hodnotu. Databázové centrum používá lepší, přátelštější rozhraní, kde jsou pokročilejší možnosti vyhledávání, přehlednější uspořádání, možnost využít hledání ve více zdrojích a s výsledky pak dále pracovat. Navíc je zde možnost prolínkovat se na plné texty a řada dalších speciálních funkcí.

6.3.6 Beilstein

Beilstein database – abstracts je produkována německým Beilstein Institute zur Foerderung der Chemischen Wissenschaften.

Obsahuje bibliografické citace originální literatury a pokrývá tyto oblasti: organická chemie, ekologická chemie, farmakologie, přírodní produkty, fyzikální chemie, toxikologie, bioaktivita.

Zdrojem jsou bibliografické citace publikací (od roku 1980 do dneška) s plným jménem autora, názvem a abstraktem, to vše ze 176 klíčových časopisů z oblasti organické chemie.

Databáze pokrývá období od roku 1771 do současnosti. Obsahuje 1 924 412 záznamů (k září 2004). Je aktualizovaná čtvrtletně s dodávkou cca 10 000 nových záznamů.

Databáze Beilstein indexuje knihy a monografie, články z časopisů a patenty.

6.3.7 Derwent Drug File

Databáze Derwent Drug File je produkována firmou Derwent Information a je speciálně zaměřena na informační potřeby farmaceutického průmyslu. Obsahuje záznamy od roku 1964. Databáze pokrývá informace o všech aspektech syntézy léků, vývoji, hodnocení, výrobě a použití. Všechny informace jsou zaměřeny na léky. Kombinace biologických a chemických informací umožňuje najít data o všech typech vztahů struktury a aktivity. Každý

záznam je velmi detailní, indexovaný, s bibliografickými informacemi. U všech záznamů je abstrakt o 100 slovech.

Databáze Derwent Drug File poskytuje informace o přípravě, testování potenciálních léků, analýze, farmakologii, terapii, nežádoucích účincích, toxikologii, farmakokinetice, izolaci z přírodních zdrojů, biochemii, imunologii. Zdrojem informací je 1 150 klíčových časopisů.

6.3.8 Chemical Abstracts

Databáze Chemical Abstracts obsahuje přes 20 milionů citací ze světové chemické literatury. Obsahuje kontrolovaný slovník CA General Subject Index Heading a CAS Registry Numbers. Chemické substance jsou reprezentovány CAS Registry Numbers – unikátními čísly přidělenými každé specifické chemické látce.

Databáze pokrývá celé spektrum chemických informací, základní a aplikovaný výzkum. Zahrnutý jsou studie elementárních částic, prvků, látek a jiných substancí, jejich výskyt, složení, struktura, příprava, vlastnosti, reakce, detekce a určení. Jsou zahrnuty následující oblasti chemických aplikací a technologií: analytická a fyzikální chemie, aplikovaná chemie, biochemie a biologie, chemické inženýrství, makromolekulární chemie, organická a anorganická chemie, farmaceutika, vlastnosti a reakce, radiační chemie a toxikologie.

Zdroji pro databázi jsou: články z časopisů, patenty, přehledy, technické zprávy, monografie, přednášky z konferencí a symposií, dizertace, knihy a zatím neotištěné články (preprinty).

6.3.9 EMBL

Databáze EMBL je organizována Evropskou molekulárně biologickou laboratoří (EMBL). Je to veřejná evropská primární nukleotidová databáze se sídlem v Anglii na adrese <http://www.ebi.ac.uk/embl>. Databáze je vytvářena v součinnosti s ostatními nukleotidovými databázemi GENBANK (USA) a DDBJ (Japonsko) a je velmi dobře přístupná spolu s mnoha odvozenými a dalšími databázemi přes SRS (Sequence Retrieval System) například na adrese <http://srs.ebi.ac.uk>. Databáze obsahuje všechna data zaslána vědeckou komunitou, a to bez kontroly. Z tohoto důvodu může obsahovat určité procento chyb.

6.3.10 SWISSPROT

SWISSPROT je formát proteinových sekvencí podobný formátu EMBL. Databáze SWISSPROT je anotovaná proteinová databáze organizovaná hlavně švýcarským bioinformatickým institutem. Přístupná je na adrese <http://www.expasy.ch/sprot>. Úzce spolupracuje s EMBL a společně vytvářejí EMBL, také proteinovou databázi. Tyto dvě databáze dohromady pokrývají všechny existující či smysluplné proteinové sekvence. Autoři z literatury průběžně doplňují nové informace a v současné době se pravděpodobně jedná o nejkvalitnější molekulárně-biologickou databázi. Pro vědecké použití je SWISSPROT volně k dispozici.

6.3.11 GENBANK

Distribuční formát nukleotidové databáze GENBANK, který je podobný formátu EMBL, je lépe čitelný – místo dvoupísmenného identifikátoru používá celé slovo. Databáze GENBANK je nukleotidová databáze, kterou organizuje Národní institut zdraví (NIH) v USA. Díky výměnné spolupráci s ostatními nukleotidovými databázemi obsahuje v podstatě stejná data jako EMBL. GENBANK je výborně propojena s mnoha dalšími databázemi a výše uvedená adresa je výchozím bodem hledání pro velkou část vědecké komunity. Bohužel, je třeba mít při práci na paměti, že (stejně jako EMBL) neobsahuje všechny dostupné sekvence, hlavně z velkých genomových projektů. Podrobnější informace o databázi lze najít například na adrese <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/GenbankOverview.html>.

6.3.12 PIR

Stejně jako v případě EMBL/SWISSPROT je i formát PIR používán pro proteiny. Organizován je podobně jako GENBANK v NCBI. Zde s dalšími organizacemi vytváří PIR-International, anotovanou databázi analogickou SWISSPROT. Obě databáze jsou přístupné na adrese <http://www.nbrf.georgetown.edu>.

6.4 Analýzy

Na základě vyhledávání v těchto databázích mohou být poskytnuty vědcům-uživatelům různé druhy analýz.

6.4.1.1 Technologické a metodologické analýzy

Tato analýza nám nabídne kompletní přehled o nových technologiích a metodách, například o technologii maskování chuti metodou koacervace. Tato analýza pak slouží k podpoře dalšího výzkumu v této oblasti.

6.4.1.2 Přehled kompetitorů v jednotlivých terapeutických oblastech

Tyto typy analýz nám dávají úplný obraz o konkurenčním prostředí farmaceutické firmy. Tyto analýzy mají vliv na strategii farmaceutické firmy v konkrétní terapeutické oblasti.

6.4.1.3 Srovnání konkurenčních přípravků

Tato analýza nám srovnává dva konkurenční produkty, a to velice důkladně, se všemi jejich silnými a slabými stránkami.

6.4.1.4 Analýza konkurenčních klinických studií

Tato analýza se provádí k porozumění strategie konkurentů v klinických studiích. Používá se ke zjištění, zda budou mít klinické studie pro konkrétní indikaci účinek a konkurenční možnosti.

6.4.1.5 Kompetitivní analýza prostředí

Tato analýza se provádí ke zhodnocení prostředí, ve kterém bude přípravek uveden na trh, slouží pro marketingové záležitosti.

7 Metody používané v klinickém výzkumu

7.1 Popisné studie

Hlavní metodou popisných (deskriptivních) studií, někdy též označovaných jako studie průzkumové, je popsat pozorované jevy. Výsledky popisných studií jsou oproti studiím analytickým méně důvěryhodné, jejich váha je menší, neboť jsou náchylnější k náhodným chybám, předpojatosti a dalším rizikovým faktorům.

Mezi popisné metody seřadí kazuistiku a průřezové studie. Kazuistika je velmi rozšířenou formou klinické práce založenou na pozorování jednoho nebo několika konkrétních případů onemocnění. Důvodem pro publikaci je řídký výskyt onemocnění nebo aktuálnost zjištěných údajů.

7.2 Průřezové studie

Průřezové studie jsou studie, jejichž cílem je stanovit charakteristiky definované cílové populace, jako např. prevalenci choroby nebo průměrnou hodnotu některého ukazatele zdravotního stavu.

7.3 Analytické studie

Další skupinou studií jsou studie analytické, což jsou studie používané v klinickém výzkumu k získávání spolehlivých údajů. Analyzují pozorované jevy tím, že testují klinické otázky formulované ve formě hypotéz. Rozlišujeme studie experimentální a observační.

V experimentální studii se studuje vliv rozličných parametrů, které jsou pod jeho kontrolou. Experimenty poskytují nejpádňější důkazy pro přijetí či odmítnutí hypotézy, bez ohledu na typ vědecké otázky. Experimenty naplánované ke stanovení příčiny je z etických důvodů možno provádět velice zřídka.

Z důvodu náročné přípravy experimentů se kliničtí výzkumníci rádi uchylují k observačním studiím, v nichž se pozoruje výskyt jevu.

8 Metody používané pro informační podporu farmaceutického výzkumu

8.1 Integrace informačních zdrojů

Ve všech výzkumných programech zaměřených na objevení nové léčivé látky je klíčem k úspěchu schopnost využít výhody spolupráce mezi vědci, využití jejich odbornosti pro nejrychlejší dosažení pozitivních výsledků. Pozitivní výsledky jsou podmíněny schopností všech aktérů na výzkumu a vývoji komunikovat a rozumět řešenému tématu. V takto specifikovaném problému se tedy jedná o vytvoření integrované informační platformy, která by vyhovovala všem požadavkům a současně byla srozumitelná, a tím i přijatelná pro všechny účastníky.

Využití poznatků vědních disciplín vyžaduje shrnutí, zpracování a analýzu rozsáhlého množství informací zahrnující DNA sekvence a strukturu proteinů. Tyto informace se většinou nacházejí v nestrukturované formě, i když počáteční informace o cílech jako DNA, struktura proteinů, geny už strukturovány jsou.

Všechny tyto informace zahrnují několik stovek až tisíců odkazů. Většina z těchto odkazů je značně různorodá jak z hlediska jejich organizace, tak i vědecké kvality a způsobu popisu. Pokud chceme vytvořit informační systém reprezentovaný databázovým centrem, je nutné nejprve všechny údaje jednotně uspořádat. Bibliografické zdroje musí být uloženy ve vědeckých bibliografických databázích a musí používat klíčová slova. Výsledky dotazů mohou být pak analyzovány a čteny týmem vědců, kteří mohou následně vytvořit relevantní odkazy obsahující strukturně aktivní vztahy použitelné pro další informační integraci. Při tomto postupu je každá publikace systematicky analyzována (SLATER, 2008, s. 585).

Strategie informační podpory spočívá ve spojení všech informací týkajících se nejruznějších vztahů do jednotné informační platformy. Těmito vztahy mohou být například vztahy mezi proteinovými nosiči, jejich biologické funkce a používané ligandy. V současné době jsou informace rozptýleny v mnoha informačních zdrojích. Z tohoto důvodu nemohou být snadno využity pro stanovení nejvhodnějších postupů pro řízení objevu nové léčivé látky. Je proto nezbytné integrovat pomocí nejmodernějších informačních technologií všechny chemické a biologické údaje do jednotné struktury (OPREA, 2006, s. 358).

8.2 Výběr cíle

Při výběru cíle se uplatňuje možnost rychlé orientace v chemické diverzitě stejně jako v in vitro a in vivo biologické a farmakologické charakteristice publikované v literatuře pro danou skupinu cílů. Tato orientace umožňuje výzkumným pracovníkům provést nejlepší výběr v nabídce nejlepších cílů. Počínaje od informací již publikovaných v literatuře, může vhodná databáze také pomoci při definici strategie pro nalezení nejlepších chemických substancí. Typické otázky vědců během plánovací fáze mohou být například (ALSHAWI, 2003):

- byla léčebná substance už testována?
- byla léčebná substance už testována v kombinaci s jinými substancemi?
- jaké účinky sledované léčebné látky jsou známy in vitro?
- jaká maximální množství sledované léčebné látky nebo jejich kombinací již byla použita při jednorázovém nebo opakovaném použití?
- jaké účinky sledované léčebné látky na zvířatech jsou známy?
- jaké účinky sledované léčebné látky na lidech jsou známy?

8.3 Virtuální screening

Vhodná databáze rovněž umožňuje stanovit zkušební množinu sloučenin s biologickým profilem, který odpovídá danému klíči chemických vlastností. Takto vytvořená množina může být užita jako vstup pro virtuální screening a také pro určování prediktivních strategií.

8.4 Optimalizace

Na základě znalosti všech struktur aktivních relací a iontových kanálů je možné určit pro danou skupinu cílů (nosičů) nejzajímavější chemické prvky, které ovlivňují potenci, selektivitu nebo aktivitu in vivo. Chemici zaměřeni na farmakologii mohou užít tyto informace k výběru kandidátů pro syntézu nebo mohou posloužit k vytváření nových molekulárních modelů (ALSHAWI, 2003. s. 262).

Utajení záměrů je nezbytné jako při všem, kde se vynakládají větší finanční částky.

Po výběru vhodné léčebné látky pro další výzkum probíhá její testování, zpočátku preklinické, později klinické. Účelem testování je nalézt odpověď na následující otázky (CLAUS, 2002):

- stanovení toxicity léčebné látky,
- stanovení bezpečné jednorázové dávky léčebné látky,
- stanovení bezpečné opakované dávky léčebné látky,
- určení mechanismu působení léčebné látky,
- nalezení efektivního způsobu přípravy léčebné látky,
- stabilita léčebné látky,
- mechanismus vstřebávání léčebné látky do organismu,
- nalezení nejúčinnější lékové formy (tableta, kapsle, injekce podkožní, svalová, intravenózní, čípek, aerosol),
- odhalení druhotných účinků léčebné látky.

K nalezení odpovědí na výše uvedené otázky je třeba užít vhodné metody. A to jednak metody měření a testování, jednak metody vyhodnocování informací získaných aplikací první skupiny metod.

Pro vyhodnocení výsledků měření a testování, které provádějí většinou výzkumní pracovníci, se používají následující metody:

- matematické a statistické metody pro vyhodnocení jako jsou výpočty průměrů, středních hodnot, korelací, grafické znázornění, nástroje pro pochopení mechanismu působení léku,
- nástroje pro návrh experimentů s jádrem tvořeným metodami pro návrh měření se statisticky významnými výsledky,
- nástroje pro archivaci výsledků – formalizované ukládání,
- metody pro rychlý výběr požadovaných informací – metodika klíčových slov,

- matematické modely,
- prediktivní modely.

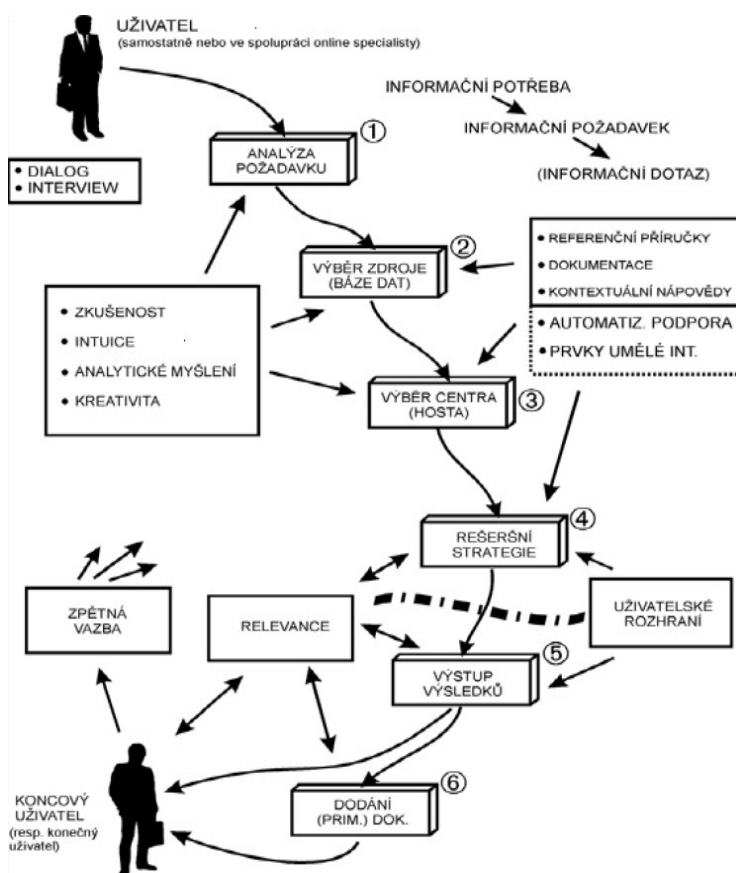
Metody pro vyhodnocování informací patří do informatiky a jsou doménou informatiků. Informatika je bouřlivě se rozvíjející vědní disciplína, v níž v historickém pohledu dochází v souvislosti se zdokonalováním programového vybavení k zániku mezičlánků v procesu vyhodnocování.

Informatika musí v oblasti výzkumu a vývoje nalézt efektivní metody pro:

- sledování velkého množství nekonzistentních vstupních údajů,
- dohledávání chybějících údajů,
- vypracování řízení dotazů,
- vypracování efektivních strategií screeningu, což je úloha, jak systematicky optimalizovat parametry experimentu s cílem získání maxima informací provedením minimálního počtu experimentů,
- efektivní uchovávání a vyhledávání informací pro biologické a chemické objekty (tezaurus a ontologie),
- metodiku návrhu testů,
- efektivní úpravu datových zdrojů,
- propojení a komunikaci výzkumných pracovníků a lékařů – integraci údajů,
- zajištění bezpečnosti dat,
- automatickou analýzu dat,
- přípravu podkladů pro regulátora.

8.5 Metodika zpracování rešerší

Obrázek 3 Model rešeršní obsluhy s využitím dialogového systému (PAPÍK, 2001).



8.5.1 Etapy rešeršního procesu

- Analýza požadavku – rešeršér vytvoří informační dotaz na základě informační potřeby a informačního požadavku zadavatele.
- Výběr zdroje – rešeršér vybere zdroj, který splňuje požadavky na informační dotaz.
- Výběr databázového centra – rešeršér vybere centrum, ale výběr většinou záleží na tom, co je k dispozici v organizaci.
- Rešeršní strategie:
 - o hledání deskriptorů v tezauru,
 - o formulace klíčových slov,

o tvorba rešeršního dotazu – spojení deskriptorů nebo klíčových slov do rešeršního dotazu.

- Výstup a zpracování výsledků – rešerše je hodnocena z hlediska relevance.
- Zpětná vazba (pokud není výsledek uspokojivý, začíná se znovu od fáze určení rešeršní strategie).
- Dodání dokumentů.

Aby byl proces vyhledávání efektivní, používáme operátory, jimiž spojujeme jednotlivé deskriptory nebo klíčová slova.

- Booleovské operátory mají nejširší použití – AND, OR, NOT.
- Proximitní (vzdálenostní) operátory – např. near, with, adj.

8.6 Zpracování výsledků

Používané metody jsou velmi rozmanité a značně závisí na typu zpracovávané úlohy.

Jako příklad můžeme uvést zpracování výsledků enzymové kinetiky. Při tomto měření jde o stanovení mechanismu interakce substrátu s enzymem:

- provedení měření pro různé koncentrace substrátu a enzymu,
- výběr mechanismu interakce,
- dosazení do matematického modelu pro zvolený mechanismus,
- stanovení směrodatné odchylky a vyhodnocení měření.

8.7 Příprava dokumentů pro regulační úřady

Příprava těchto dokumentů je v řadě případů určena právními předpisy a je tedy i informačně předurčená. Proto ji v řadě případů vykonávají informační specialisté orientovaní na tuto problematiku.

8.8 Marketingové studie

Tuto část práce zpravidla provádí přímo odborně orientovaní marketingoví specialisté řízení marketingovým manažerem.

9 Případová úloha

Případovou úlohu jsem zpracovala v databázovém centru Datastar, v jeho tréninkové databázi. Jako zdroje informací jsem si vybrala Adis R&D Insight, Pharmaprojects a IMS R&D Focus. Ve zpracované případové úloze jsem chtěla ukázat, kolik informací je možno získat z těchto databází i při zadání velmi jednoduchého rešeršního dotazu.

9.1 Zadání a okolnosti zpracování úlohy

Zadání případové úlohy jsem si zvolila takto: najít všechny léky, které se používají k léčbě epilepsie a zjistit, kdo je původcem, jak zní obchodní název léku a v jaké jsou fázi vývoje. Vzhledem k tomu, že tato úloha byla zpracována v rámci tréninkové databáze, je množina nalezených záznamů velmi malá. Také rešeršní dotaz byl zvolen co nejjednodušší, aby bylo nalezeno alespoň několik záznamů. V případě provádění rešerše v plné verzi databáze by bylo třeba rešeršní dotaz více specifikovat, vzhledem k množství údajů, které by byly vyhledány jednoduchým zadáním. Například by bylo možné zadat hledání všech antiepileptik, která jsou již uvedena na trh. Také by bylo možné hledat podle jednotlivých fází klinických studií.

9.2 Rešeršní strategie

Rešeršní strategie byla použita následující:

- výběr databází Adis R&D Insight, Pharmaprojects a IMS R&D Focus,
- zadání rešeršního dotazu, tzn. z terapeutických tříd byla vybrána antiepileptika (antiepileptics), která mají automaticky přidělen kód N3,
- automaticky se provedla kombinace všech tří zdrojů,
- výsledkem je 5 záznamů, které jsou ve zkráceném formátu (short) uvedeny níže.

9.3 Výsledek rešerše

Výsledkem rešerše je 5 záznamů.

Zadání: najít všechny léky, které se používají k léčbě epilepsie a zjistit, kdo je původcem, jak zní obchodní název léku a v jaké jsou fázi vývoje.

Při prohlížení záznamů najdeme pole „originator“, „brand name“, „highest phase“ a zjistíme, že:

Generic name	Originator	Brand name	Highest phase
topiramate	Johnson & Johnson	Topamax	launched
pregabalin	Pfizer	Lyrica	launched
lamotrigine	GlaxoSmithKline	Labileno, Lamactil, Lamictal	launched
rufinamide	Eisai (Japan)	Inovelon, Xilep	registered
levetiracetam	UCB	Keppra, Keppra XR, Kepra	launched

Tabulka 4 Výsledek rešerše přehledně uspořádaný

9.4 Záznamy z rešerše

Topiramate.

Accession number & update

00002416 20040101.

Source

Adis R&D Insight.

Synonyms

Generic name: Topiramate

Synonyms: KW 6485, MCN 4853, RWJ 17021

Brand names: Topamax(R)

Chemical name: 2,3:4,5-bis-O-(1-Methylethylidene)-beta- D-fructopyranose 1-sulfamic acid ester.

EphMRA ATC classes

A10X (Other Drugs Used in Diabetes), N2C (Anti-Migraine Preparations), N3A (Anti-Epileptics), N5B (Hypnotics/Sedatives), N6A (Anti-Depressants and Mood Stabilisers).

WHO ATC classes

A10X (Other Drugs Used in Diabetes), N02C-X (Other antimigraine preparations), N03A-X11 (Topiramate), N05B-X (Other anxiolytics), N06A (Antidepressants).

Company name

Originator:

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC (USA).

Licensee(s):

Janssen-Cilag, Kyowa Hakko.

Parent company

Johnson & Johnson.

Highest phase

Launched.

Indications

Epilepsy; Lennox-Gastaut syndrome; Migraine; Bipolar disorders; Diabetic neuropathies; Post-traumatic stress disorder; Obesity.

Major change date

20040122.

(COPYRIGHT BY Adis Data Information BV, The Netherlands)

pregabalin.

Accession number & update

019883 20070101.

Source

Pharmaprojects, Informa UK Ltd.

Synonyms

Generic name: pregabalin;

Synonyms: CI-1008; Lyrica; PD-144550; PD-144723;

Chemical name: Hexanoic acid, 3-(aminomethyl)-5-methyl, (S)- (CAS).

Originator

Originator:

Pfizer (USA)

Launched.

Highest phase

Launched.

Therapeutic classes

Antiepileptic (N3A); Analgesic-other (N2Z); Symptomatic-antidiabetic (A10C);
Anxiolytic (N5C); Antidepressant (N10A).

Entry date

20070126.

Indications

Epilepsy, partial (focal, local) Launched; Pain, neuropathic Launched; Pain, post-herpetic Launched; Neuropathy, diabetic Launched; Generalized anxiety disorder Registered; Fibromyalgia Pre-registration; Social anxiety disorder Phase III Clinical Trial.

(COPYRIGHT BY Informa UK Ltd 2008)

Lamotrigine.

Accession number & update

00003098 20040101.

Source

Adis R&D Insight.

Synonyms

Generic name: Lamotrigine

Synonyms: 430C78, BW 430C

Brand names: Labileno(R), Lamactil(R), Lamictal(R)

Chemical name: 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine.

EphMRA ATC classes

A10X (Other Drugs Used in Diabetes), N2B1 (Prescription-bound non-narcotics and anti-pyretics), N3A (Anti-Epileptics), N6A (Anti-Depressants and Mood Stabilisers), N7 (Other CNS Drugs).

WHO ATC classes

A10X (Other Drugs Used in Diabetes), N02B (Other Analgesics and Antipyretics), N03A-X09 (Lamotrigine), N06A (Antidepressants), N07 (Other Nervous System Drugs).

Company name

Originator:

GlaxoSmithKline (United Kingdom), GlaxoSmithKline (USA).

Licensee(s):

Bristol-Myers Squibb, FAES.

Parent company

GlaxoSmithKline.

Highest phase

Launched.

Indications

Partial seizures; Bipolar disorders; Lennox-Gastaut syndrome; Neuropathic pain; Diabetic neuropathies; Neuroprotection.

Major change date

20040116.

(COPYRIGHT BY Adis Data Information BV, The Netherlands)

rufinamide.

Accession number & update

013560 20070101.

Source

Pharmaprojects, Informa UK Ltd.

Synonyms

Generic name: rufinamide;

Synonyms: CGP-33101; CGP-47292; E-2080; Inovelon; RUF-331; Xilep;

Chemical name: 1H-1,2,3-Triazole-4-carboxamide, 1-((2,6-difluorophenyl) methyl)- (CAS).

Originator

Originator:

Eisai (Japan) Registered.

Highest phase

Registered.

Therapeutic classes

Antiepileptic (N3A); Analgesic-other (N2Z).

Entry date

20070126.

Indications

Lennox-Gastaut syndrome Registered; Epilepsy, general Registered; Pain, neuropathic Phase II Clinical Trial.

(COPYRIGHT BY Informa UK Ltd 2008)

levetiracetam.

Accession number & update

013427 20070101.

Source

Pharmaprojects, Informa UK Ltd.

Synonyms

Generic name: levetiracetam;

Synonyms: Keppra; Keppra XR; Kepra; L-059; SIB-S1; Ucb-L059;

Chemical name: 1-Pyrrolidineacetamide, alpha-ethyl-2-oxo-, (S)- (CAS).

Originator

Originator:

UCB (Belgium)

Launched.

Highest phase

Launched.

Therapeutic classes

Antiepileptic (N3A); Antimigraine (N8A); Analgesic-other (N2Z);

Antidepressant (N10A); Multiple-sclerosis-treatment (N7A); Antiparkinsonian (N4A).

Entry date

20070126.

Indications

Epilepsy, general Launched; Depression, bipolar Phase II Clinical Trial; Migraine Phase II Clinical Trial; Pain, neuropathic Phase II Clinical Trial; Multiple sclerosis, general Phase II Clinical Trial; Parkinson's disease Phase II Clinical Trial.

(COPYRIGHT BY Informa UK Ltd 2008)

Závěr

V současném konkurenčním prostředí potřebuje farmaceutický výzkum znalosti a dovednosti informačních profesionálů, aby mohl optimálně užívat externí a interní informace a znalosti. Informační profesionál ve farmaceutickém výzkumu potřebuje mít poměrně rozsáhlé znalosti, aby porozuměl celému procesu výzkumu a vývoje léčiv. Významné jsou ale také další znalosti a dovednosti, jako například dobré ovládnání technologií, komunikační, analytické a informační dovednosti.

Zde jsou nastíněny trendy ve farmaceutickém průmyslu. První z trendů se týká zvyšování efektivnosti vlastního odvětví. Jednou z cest jak tento růst zabezpečit je zvyšování podílu subdodavatelských společností (outsourcing companies), které umožňují: snížit dobu, za kterou se nový výrobek objeví na trhu, snižují rizika, poskytují odborné znalosti, dovolují se zaměřit na klíčové aktivity (např. operativně řeší kritické obchodní problémy).

Druhým trendem jsou měnící se vnější podmínky. V této souvislosti jsou nejdůležitější trendy související s demografickými změnami, přesunem rozhodování o zdravotní péči na pacienta, pokrokem ve výzkumu, s konkurenceschopností a globalizací.

Dalším významným trendem budou biotechnologie. Bylo již prokázáno, že selektivní biofarmaka jsou velmi účinná.

Finanční tlaky na růst tržeb a zisku se projeví v požadavku na růst konkurenceschopnosti jednotlivých společností. Lze očekávat, že vzniknou nové typy distribučních toků.

Značný vliv budou mít i nové obchodní strategie, které se projeví fúzemi, akvizicemi, aliancemi jednotlivých společností.

Lze očekávat, že se všechny uvedené trendy rozvoje farmaceutického sektoru, podobně jako je tomu o ostatních odvětvích, promítnou do rostoucího významu informačních technologií, a to zejména rozvoje možnosti získávat, analyzovat a integrovat data pro lepší rozhodování, neboť je to cesta, jak snížit náklady a urychlit výzkum, a tím zefektivnit farmaceutickou produkci.

Seznam použité literatury

- Adis R&D Insight [online]. Cary (NC, USA) :Thomson Reuters, 2008, last update to bluesheet 2008-08-22 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW: <<http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0107.html>>.
- ALBERTS, Doreen. The ever-changing role of information professionals in pharmaceutical R&D. *World Patent Information*. 2008, vol. 30, no. 3, s. 233–237. ISSN 0172–2190.
- ALSHAWI, Sarmad; SAEZ-PUJOL, Isabel; IRANI, Zahir. Data warehousing in decision support for pharmaceutical R&D supply chain. *International Journal of Information Management*. 2003, vol. 23, no. 3, s. 259–268. ISSN 0268–4012.
- ANANIADOU, Sophia; KELL, Douglas B.; TSUJII, Jun-ichi. Text mining and its potential applications in systems biology. *Trends in Biotechnology*. 2006, vol. 24, no. 12, s. 571–579. ISSN 0167–7799.
- BAWDEN, David; DEVON, Trevor K.; SINCLAIR, Ian W. Desktop information systems and services : a user survey in a pharmaceutical research organisation. *International Journal of Information Management*. 2000, vol. 20, no. 2, s. 151–160. ISSN 0268–4012.
- BROWN, Fiona. Saving big pharma from drowning in the data pool. *Drug Discovery Today*. 2006, vol. 11, no. 23–24, s. 1043–1045. ISSN 1359–6446.
- CLAUS, Brian L.; UNDERWOOD, Dennis J. Discovery informatics : its evolving role in drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2002, vol. 7, no. 18, s. 957–966. ISSN 1359-6446.
- COLLIER, Joe; IHEANACHO, Ike. The pharmaceutical industry as an informant. *The Lancet*. 2002, vol. 360, no. 9343, s. 1405-1409. ISSN 0140-6736.

- CURCIN Vasa; GHANEM, Moustafa; GUO, Yike. Web services in the life sciences. *Drug Discovery Today*. 2005, vol. 10, no. 12, s. 865-871. ISSN 1359-6446.
- Česko. Zákon č. 378 ze dne 31. 12. 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). In *Sbírka zákonů České republiky*. 2007, částka 115, s. 5341-5436. Dostupný také z WWW:<<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb115-07.pdf>>.
- EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The pharmaceutical industry in figures. [online]. 2008 [cit. 2008-10-23]. Dostupné z WWW: <<http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=4883>>.
- FLEMING, Edd; MA, Philip. Drug life-cycle technologies. *Nature reviews : drug discovery*. 2002, vol. 1, no. 10, s. 751-752. ISSN 1474-1776.
- FLUCK, Juliane; ZIMMERMANN, Marc; KURAPKAT, Gunther et al. Information extraction technologies for the life science industry. *Drug Discovery Today : technologies*. 2005, vol. 2, no. 3, s. 217-224. ISSN 1740-6749.
- GARDNER, Stephen. Ontologies in drug discovery. *Drug Discovery Today : technologies*. 2005, vol. 2, no. 3, s. 235-240. ISSN 1740-6749.
- GOODMAN, E.C. A Methodology for the 'User-sensitive Implementation' of Information Systems in the Pharmaceutical Industry : a Case Study. *International Journal of Information Management*. 1998, vol. 18, no. 2, s. 121-138. ISSN 0268-4012.
- GRANDJEAN, Nicolas; CHARPIOT, Brigitte; PENA, Carlos Andres et al. Competitive intelligence and patent analysis in drug discovery : mining the competitive knowledge bases and patents. *Drug Discovery Today : technologies*. 2005, vol. 2, no. 3, s. 211-215. ISSN 1740-6749.
- GRASELA, TH; DEMENT, CW; KOLTERMAN, OG et al. Pharmacometrics and the transition to model-based development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007, vol. 82, no. 2, s. 137-142. ISSN 0009-9236.

- HUNG, Peter W; JOHNSON, Stephen B.; KAUFMAN, David R. et al. A multi-level model of information seeking in the clinical domain. *Journal of Biomedical Informatics*. 2008, vol. 41, no. 2, s. 357-370. ISSN 1532-0464.
- HUOTARI, M.L. Strategic information management : a pilot study in a Finnish pharmaceutical company. *International Journal of Information Management*. 1995, vol. 15, no. 4, s. 295-302. ISSN 0268-4012.
- IMS R&D Focus [online]. Cary (NC, USA) : Thomson Reuters, 2008, last update to bluesheet 2006-10-16 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW: <<http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0445.html>>.
- JENSEN, Lars Juhl; SARIC, Jasmin; BORK, Peer. Literature mining for the biologist : from information retrieval to biological discovery. *Nature Reviews : genetics*. 2006, vol. 7, no. 2, s. 119-129. ISSN 1471-0056.
- KORETZ, Stuart; LEE, Greg. Knowledge management and drug development. *Journal of Knowledge Management*. 1998, vol. 2, no. 2, s. 53-58. ISSN 1367-3270.
- MULLEN, A; BLUNCK, M; KALBFLEISCH, E et al. Assessment, from an industrial user perspective, of some major competitor information files on pharmaceutical development products. *Journal of Information Science*. 1997, vol. 23, no. 1, s. 9-23. ISSN 0165-5515.
- MULLEN, Alexander; BLUNCK, Martin; Möller, Klaus Eike. Comparison of some major information resources in pharmaceutical competitor tracking. *Drug Discovery Today*. 1997, vol. 2, no. 5, s. 179-186. ISSN 1359-6446.
- OPLETAL, Lubomír; OPLETALOVÁ, Veronika. *Lék a jeho vývoj v dějinách*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 1999. 128 s. ISBN 80-7184-772-0.
- OPREA, Tudor I; TROPSHA, Alexander. Target, chemical and bioactivity databases : integration is key. *Drug Discovery Today : technologies*. 2006, vol. 3, no. 4, s. 357-365. ISSN 1740-6749.
- PAPÍK, R. Vyhledávání informací I. : umění či věda?. *Národní knihovna* [online]. 2001, roč. 12, č. 1, s. 18-25 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW: <<http://knihovna.nkp.cz/NKKR0101/0101018.html>>. ISSN 1214-0678.

- PERSIDIS, Aris. Competitive information gathering and analysis in biotechnology. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 1999, vol. 9, no. 10, s. 1333-1337. ISSN 1354-3776.
- Pharmaprojects [online]. Cary (NC, USA) : Thomson Reuters, 2008, last update to bluesheet 2007-05-18 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW: <<http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0128.html>>.
- PhRMA [The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America]. Biotechnology research continues to bolster arsenal against disease with 633 medicines in development. [online]. c2008 [cit. 2008-10-23]. Dostupné z WWW: <<http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>>.
- ROBSON, Andrew S; BAWDEN, David; JUDD, Alan (eds.). *Pharmaceutical and medicines information management : principles and practice*. 1. vyd. Churchill Livingstone, 2001. ISBN 0-443-06401-6.
- SLATER, Ted; BOUTON, Christopher; HUANG, Enoch S. Beyond data integration. *Drug Discovery Today*. 2008, vol. 13, no. 13-14, s. 584-589. ISSN 1359-6446.
- The Canon of Medicine. In *Wikipedia : The Free Encyclopedia* [online]. St. Petersburg (USA) : Wikimedia Foundation, 2001 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW: <http://en.wikipedia.org/wiki/The_Canon_of_Medicine>.
- VIŠŇOVSKÝ, Peter et al. *Základy vědecké práce ve farmacii a v medicíně*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2001. 184 s. ISBN 80-246-0251-2.
- VLČEK, J; MÜLLEROVÁ, H; KUČERA, Z. *Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika a farmakoinformatika*. 2. vyd. Remedia, 2004. ISBN 80-903555-0-1 (brož.).
- VLČEK, Jiří et al. *Vybraná farmaceutická odvětví : (průmysl, velkodistribuce, výzkum a kontrola)*. Praha : Professional Publishing, 2004. 176 s., [3] s. obr. příl. ISBN 80-86419-69-X.
- WILDOVÁ, O. 2005. Význam a postavení originálních léků a léků generických. *Medicina.cz : první český zdravotnický portál* [online]. 2005 [cit. 2008-10-23]. Dostupný z WWW:

<[http://www.medicina.cz/verejne/clanek.dss?
s_id=6510&s_rub=114&s_sv=1&s_ts=39421,345](http://www.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=6510&s_rub=114&s_sv=1&s_ts=39421,345)>.

- ZWEIGENBAUM, Pierre; DEMNER-FUSHMAN, Dina; YU, Hong et al. Frontiers of biomedical text mining : current progress. Briefings in Bioinformatics. 2007, vol. 8, no. 5, s. 358-375. ISSN 1467-5463.

Seznam obrázků a tabulek

Tabulka 1 Přehled prodejů deseti největších farmaceutických firem v roce 2006	18
Tabulka 2 Prodeje nejprodávanějších léků v roce 2006	19
Tabulka 3 Proces výzkumu, vývoje a registrace nových léků	21
Obrázek 1 Fáze procesu výzkumu a vývoje léku	21
Obrázek 2 Alokace R&D investic podle fáze výzkumu	22
Obrázek 3 Model rešeršní služby s využitím dialogového systému (PAPÍK, 2001).	56
Tabulka 4 Výsledek rešerše přehledně uspořádaný	Tabulka 4 Výsledek rešerše

Evidence výpůjček

Prohlášení:

Dávám svolení k půjčování této diplomové práce. Uživatel potvrzuje svým podpisem, že bude tuto práci řádně citovat v seznamu použité literatury.

V Praze, 23.10.2008.

Ivana Vaicová

Jméno	Katedra / Pracoviště	Datum	Podpis