



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

Βασική & Κλινική Αξιολόγηση των Νέων Φαρμάκων

Barry A. Berkowitz, PhD

Η ανακάλυψη και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων επέφερε μία επανάσταση στην ιατρική πρακτική, μετατρέποντας πολλά νοσήματα τα οποία κάποτε οδηγούσαν στο θάνατο ή την εξασθένηση, σε σχεδόν πράξεις θεραπευτικής ρουτίνας. Για παράδειγμα, οι θάνατοι από την καρδιαγγειακή νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, ελαττώθηκαν κατά 50% και πλέον στις ΗΠΑ κατά τα τελευταία 30 χρόνια. Η μείωση αυτή οφείλεται -εν μέρει- στην ανακάλυψη και την αυξημένη χρήση των αντιυπερτασικών, των αναστολέων της σύνθεσης της χοληστερόλης και φαρμάκων που προλαμβάνουν ή διαλύουν τους θρόμβους του αίματος. Η πορεία της ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων, έχει επηρεαστεί σημαντικά από τις επενδύσεις στη νέα τεχνολογία και από την υποστήριξη της ιατρικής έρευνας.

Στις περισσότερες χώρες, ο έλεγχος των νέων φαρμάκων ρυθμίζεται νομοθετικά και παρακολουθείται στενά από κρατικές υπηρεσίες. Το κεφάλαιο αυτό συνοψίζει τη διαδικασία μέσω της οποίας ανακαλύπτονται, αναπτύσσονται και ελέγχονται νομοθετικά τα νέα φάρμακα. Παρά το γεγονός ότι τα παραδείγματα που χρησιμοποιούνται αντιπροσωπεύουν την εμπειρία στις ΗΠΑ, η οδός ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου, είναι σε γενικές γραμμές η ίδια σε ολόκληρο τον κόσμο.

Ένα από τα πρώτα βήματα στην ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου είναι η ανακάλυψη ή σύνθεση ενός πιθανώς νέου φαρμακευτικού μορίου και η συσχέτιση του εν λόγω μορίου με έναν κατάλληλο βιολογικό στόχο. Η επανειλημμένη εφαρμογή αυτής της προσέγγισης, οδηγεί στην ανεύρεση ουσιών με αυξημένη ισχύ και εκλεκτικότητα (Σχήμα 5-1). Εκ του νόμου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, πρέπει να καθορίζονται, προτού κυκλοφορήσουν. Πέρα από τις *in vitro* μελέτες, οι περισσότερες βιολογικές ενέργειες του μορίου, πρέπει να χαρακτηριστούν σε πειραματόζωα, προτού ξεκινήσουν οι κλινικές δοκιμές του φαρμάκου σε ανθρώπους. Ο κλινικός έλεγχος αποτελείται από τρεις διαδοχικές φάσεις, προτού το φάρμακο εγκριθεί για χρήση. Μία τέταρτη φάση συλλογής δεδομένων και παρακολούθησης της ασφάλειας ακολουθεί μετά την έγκριση για χρήση.

Για την έρευνα και την ανάπτυξη ενός επιτυχημένου νέου φαρμάκου, απαιτείται τεράστιο κόστος που κυμαίνεται από 150 έως και πλέον των 800 εκατομμυρίων δολαρίων. Μπορεί να επιτευχθεί η σύνθεση χιλιάδων ουσιών και να δοκιμαστούν εκατοντάδες χιλιάδες από τις υφιστάμενες βιβλιοθήκες ουσιών, για κάθε επιτυχές φάρμακο το οποίο τελικά θα φθάσει στην αγορά. Τούτο κατά κύριο λόγο οφείλεται στην οικονομική επένδυση και στους σχετικούς κινδύνους, καθώς επίσης και στην ανάγκη για πολλαπλές εξειδικευμένες τεχνικές, μέσω των οποίων αναπτύσσονται τα περισσότερα νέα φάρμακα στις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Ταυτόχρονα τα κίνητρα για την επιτυχία στη φαρμακευτική ανάπτυξη είναι εξ ίσου τεράστια. Η παγκόσμια αγορά για τις συνταγογραφούμενες φαρμακευτικές ουσίες το 2001 ήταν 364 δισεκατομμύρια δολάρια. Επιπλέον έχει εκτιμηθεί ότι κατά τη διάρκεια του δευτέρου ημίσεως του 20ου αιώνα, τα φάρμακα που παρήχθησαν από τη φαρμακευτική βιομηχανία διέσωσαν περισσότερες από 1,5 εκατομμύρια ζωές και μειώθηκε κατά 140 δισεκατομμύρια δολάρια το κόστος της θεραπείας της φυματίωσης, της πολιομυελίτιδας, της στεφανιαίας αρτηριοπάθειας και της αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Στις ΗΠΑ, περίπου το 10% του κόστους για τη φροντίδα υγείας δαπανάται για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα περισσότερα από τα νέα υποψήφια φάρμακα, ανακαλύπτονται μέσω μίας ή περισσοτέρων από τις εξής πέντε προσεγγίσεις:

1. Αναγνώριση ή διευκρίνιση ενός νέου φαρμακευτικού στόχου.
2. Ορθολογικός σχεδιασμός του φαρμάκου, με βάση την κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών, της δομής του υποδοχέα του φαρμάκου και της δομής του ίδιου του φαρμάκου.
3. Χημική τροποποίηση γνωστών μορίων.
4. Προκλινικός έλεγχος βιολογικής δραστηριότητας, μεγάλου αριθμού φυσικών προϊόντων, ή χημικών μορίων που έχουν προηγουμένως συντεθεί, ή πλήθους γνωστών πεπτιδίων, νουκλεϊνικών οξέων και άλλων οργανικών μορίων.
5. Με τη βοήθεια της βιοτεχνολογίας και της κλωνοποίησης, χρησιμοποιώντας γονίδια για την παραγωγή μεγάλων πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Επιπλέον ο αυτοματισμός, η μικροτεχνολογία και η πληροφορική, διευκολύνουν μία διαδικασία που είναι γνωστή σαν "high through-put screening", η οποία επιτρέπει εκατομμύρια αναλύσεις in vitro ανά μήνα.

Σήμερα δίδεται μεγάλη προσοχή στην ανακάλυψη εξ ολοκλήρου νέων στόχων για τη φαρμακευτική θεραπεία. Οι στόχοι αυτοί προκύπτουν από μελέτες του γονιδιώματος, πρωτεομιώματος και της μοριακής φαρμακολογίας και αναμένεται να αυξήσουν τον αριθμό των χρήσιμων βιολογικών στόχων κατά δέκα φορές, γεγονός που αποτελεί μια θετική εξέλιξη για νέα και βελτιωμένα φάρμακα.

Προκλινικός έλεγχος των φαρμάκων

Ανεξάρτητα από την πηγή, ή την ιδέα-κλειδί που οδηγεί σε ένα υποψήφιο φαρμακευτικό μόριο, ο προκλινικός του έλεγχος αφορά μία διαδοχική σειρά πειραματικού χαρακτηρισμού που αποκαλείται **δοκιμαστικός έλεγχος των φαρμάκων** (drug screening). Μία ποικιλία από βιολογικές αναλύσεις, σε μοριακό, κυτταρικό και οργανικό επίπεδο καθώς και σε ολόκληρο ζώο, χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας και της εκλεκτικότητας του φαρμάκου. Ο τύπος και ο αριθμός των αρχικών δοκιμαστικών ελέγχων εξαρτάται από το φαρμακολογικό στόχο. Τα αντιμικροβιακά φάρμακα γενικά θα ελεγχθούν πρωτίστως έναντι μίας ποικιλίας μολυσματικών οργανισμών, τα υπογλυκαιμικά φάρμακα για την ικανότητά τους να ελαττώνουν τη γλυκόζη του αίματος κ.ο.κ. Επιπλέον το μόριο θα μελετηθεί επίσης για ένα ευρύ πλαίσιο άλλων δράσεων, ώστε να καθιερωθεί ο μηχανισμός δράσης και η εκλεκτικότητα του φαρμάκου. Τούτο έχει το πλεονέκτημα της αποκάλυψης ανύποπτων τοξικών ενεργειών και περιστασιακά αναδεικνύει μία προηγουμένως ανύποπτη θεραπευτική δράση. Η επιλογή των μορίων για περαιτέρω μελέτη, διενεργείται αποτελεσματικότερα σε ζωικά πρότυπα (μοντέλα) ανθρώπινης νόσου. Όταν τα πρότυπα αυτά έχουν και προβλεπτική ισχύ (π.χ. για την υπέρταση ή τη θρομβωτική νόσο), διευκολύνεται ο έλεγχος. Υπάρχει μία πασιφανής έλλειψη καλών φαρμάκων που αφορούν νοσήματα, για τα οποία τα πρότυπα πειραματοζώων είναι πτωχά, ή μη διαθέσιμα έως τώρα, όπως π.χ. για τη νόσο Alzheimer.

Μερικές από τις μελέτες που διενεργούνται κατά την διάρκεια του ελέγχου, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-1 και προσδιορίζουν το **φαρμακολογικό προφίλ** της νέας ουσίας. Για παράδειγμα ένα ευρύ φάσμα δοκιμασιών θα πραγματοποιηθεί για ένα φάρμακο το οποίο σχεδιάστηκε για να δρα σαν ανταγωνιστής στους αγγειακούς α-αδρενεργικούς υποδοχείς, με σκοπό την θεραπεία της υπέρτασης. Σε μοριακό επίπεδο, η ουσία θα δοκιμαστεί για την συγγενεία της ως προς την σύνδεση με τον υποδοχέα των κυτταρικών μεμβρανών που περιέχουν τους α-υποδοχείς, αλλά και άλλους υποδοχείς και θέσεις σύνδεσης με ένζυμα. Οι αρχικές μελέτες θα αφορούν επίσης και το ηπατικό κυτόχρωμα P450 για τον καθορισμό του κατά πόσο το μόριο που μας ενδιαφέρει είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των εν λόγω ενζύμων.

Οι επιδράσεις στην κυτταρική λειτουργία πρέπει να μελετηθούν για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της ουσίας. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν ενδείξεις ως προς το κατά πόσο το φάρμακο είναι αγωνιστής, μερικός αγωνιστής ή ανταγωνιστής των α-υποδοχέων. Απομονωθέντες ιστοί θα πρέπει να

χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω τεκμηρίωση της φαρμακολογικής δραστικότητας και αποτελεσματικότητας της νέας ουσίας, σε σύγκριση με ουσίες αναφοράς. Η σύγκριση με άλλα φάρμακα, θα πρέπει επίσης να διενεργηθεί και σε άλλα in vitro παρασκευάσματα, όπως αυτά που έχουν γαστρεντερικές και βρογχικές λείες μυϊκές ίνες. Σε κάθε βήμα αυτής της διαδικασίας η ουσία θα πρέπει να πληροί ειδικά κριτήρια για να προχωρήσει περαιτέρω η έρευνα.

Μελέτες σε πειραματόζωα είναι απαραίτητες για τον καθορισμό της δράσης του φαρμάκου στα οργανικά συστήματα και σε πειραματικά πρότυπα νοσημάτων. Για όλα τα νέα φάρμακα προηγούνται μελέτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία σε φυσιολογικά ζώα. Εάν το νέο μόριο εκδηλώνει αξιόλογη δραστικότητα, θα πρέπει περαιτέρω να μελετηθεί για πιθανές παρενέργειες από άλλα κύρια οργανικά συστήματα, όπως το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό, το ενδοκρινικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Οι μελέτες αυτές θα αποδείξουν την ανάγκη, ή όχι, για περαιτέρω χημική τροποποίηση, ώστε να επιτευχθούν πιο επιθυμητές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Για παράδειγμα, οι μελέτες μετά από χορήγηση από το στόμα μπορεί να δείξουν ότι το φάρμακο απορροφάται ανεπαρκώς ή ότι μεταβολίζεται ταχέως από το ήπαρ, οπότε ίσως ενδείκνυται η χημική τροποποίησή του προκειμένου να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα του. Εάν το φάρμακο πρέπει να χορηγηθεί χρονίως, πρέπει να πραγματοποιηθεί μία εκτίμηση της ανάπτυξης ανοχής. Για φάρμακα που μοιάζουν με ουσίες που είναι ήδη γνωστό ότι προκαλούν φυσική εξάρτηση, το ενδεχόμενο της κατάχρησης θα πρέπει επίσης να μελετηθεί. Επίσης θα πρέπει να αναζητηθεί σε αυτή τη φάση ο μηχανισμός δράσης της ουσίας.

Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας (η οποία μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί αρκετές φορές, με παραλλαγές των αρχικών μορίων για την παραγωγή ενός καταλληλότερου μορίου) δεν είναι άλλο από τη δημιουργία μίας **υποψήφιας ουσίας** που θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιτυχές νέο φάρμακο. Στην συνέχεια πρέπει να συμπληρωθεί μία αίτηση για τη χορήγηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας για την νέα ουσία η οποία είναι αποτελεσματική ή για την χημική οντότητα που είναι ήδη γνωστή αλλά ανακαλύφθηκε ότι έχει μία νέα θεραπευτική ένδειξη.

Η πρόοδος στη μοριακή βιολογία και στη βιοτεχνολογία έχει εισάγει νέες προσεγγίσεις αλλά και νέα προβλήματα στην πορεία της ανάπτυξης των φαρμάκων. Οι νέες πληροφορίες όσον αφορά τη δομή των στόχων των φαρμάκων, όπως είναι οι υποδοχείς καθιστούν δυνατό τον πλέον ορθολογικότερο σχεδιασμό του φαρμάκου. Η καλύτερη κατανόηση των διαδικασιών που σχετίζονται με τους δευτερούς αγγελιοφόρους βοηθάει στην ανακάλυψη των υποδοχέων τους και προσφέρει μια νέα κατηγορία φαρμακευτικών στόχων. Η εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν δραστικά πεπτίδια ή πρωτεΐνες σε βακτήρια, μύκητες ή κύτταρα θηλαστικών δημιουργεί την δυνατότητα παρασκευής μεγάλων ποσοτήτων μορίων των οποίων η σύνθεση σε δοκιμαστικό σωληνάριο δεν είναι πρακτική. Η ανθρώπινη ινσουλίνη, η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, η ιντερφερόνη, τα εμβόλια της ηπατίτιδας, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, η ερυθροποιητίνη, ο αντι-αιμοφιλικός παράγοντας και οι αυξητικοί παράγοντες του μυελού των οστών που παράγονται μέσω αυτών των βιοτεχνολογικών προσεγγίσεων, διατίθενται σήμερα στην κλινική πράξη. Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται σαν φάρμακο έχουν επίσης σημαντική επιτυχία.

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Τα υποψήφια φάρμακα που επιτυγχάνουν στις αρχικές διαδικασίες του ελέγχου πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά για ενδεχόμενους κινδύνους, προτού ξεκινήσει ο κλινικός έλεγχος. Ανάλογα με την προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου, ο προκλινικός έλεγχος της τοξικότητάς του περιλαμβάνει τις περισσότερες ή όλες τις διαδικασίες οι οποίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-2. Παρά το γεγονός ότι καμία χημική ουσία δεν μπορεί να πιστοποιηθεί σαν "πλήρως ασφαλής" (ελεύθερη δηλαδή κινδύνου) και δεδομένου ότι κάθε χημική ουσία είναι τοξική σε κάποια δοσολογία, είναι συνήθως εφικτή η εκτίμηση του κινδύνου που σχετίζεται με την έκθεση στην ουσία κάτω από ειδικές συνθήκες εάν γίνουν οι κατάλληλες δοκιμασίες.

Οι στόχοι των προκλινικών μελετών τοξικότητας περιλαμβάνουν: την αναγνώριση όλων των πιθανών τοξικών αντιδράσεων στον άνθρωπο, το σχεδιασμό δοκιμασιών για τον περαιτέρω προσδιορισμό των τοξικών μηχανισμών και την πρόβλεψη τοξικών δράσεων, οι οποίες μπορεί να καταγραφούν στις κλινικές δοκιμές. Τα κύρια είδη πληροφόρησης που χρειάζονται από τις προκλινικές μελέτες τοξικότητας είναι: 1) η οξεία τοξικότητα - οι ενέργειες δηλαδή υψηλών (έως το θανατηφόρο επίπεδο) εφάπαξ δόσεων, 2) η υποξεία και χρόνια τοξικότητα - οι ενέργειες των πολλαπλών δόσεων οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές εάν το φάρμακο προορίζεται για μακροχρόνια χρήση στους ανθρώπους, 3) οι ενέργειες στις αναπαραγωγικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης, 4) η καρκινογένεση, 5) η ικανότητα πρόκλησης μεταλλάξεων και 6) η διερευνητική τοξικολογία. Πέρα από τις μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5-2, ορισμένες ποσοτικές εκτιμήσεις είναι απαραίτητες. Αυτές περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό της δόσης "**χωρίς δράση**" (η μέγιστη δόση που δεν προκαλεί καμία τοξική δράση), της ελάχιστης θανατηφόρου δόσης (η **μικρότερη δόση κατά την οποία παρατηρείται ο θάνατος οποιουδήποτε πειραματόζωου**) και, εάν απαιτείται, την **μέση θανατηφόρο δόση (LD₅₀)** (η δόση η οποία θανατώνει το 50% περίπου των πειραματόζωων). Παλαιότερα, η LD₅₀ καθοριζόταν με μεγάλη ακρίβεια και χρησιμοποιείτο για την σύγκριση της τοξικότητας των φαρμάκων σε σχέση με τις θεραπευτικές τους δόσεις. Η LD₅₀ εκτιμάται σήμερα χρησιμοποιώντας το μικρότερο δυνατόν αριθμό πειραματόζωων. Οι δόσεις αυτές χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της αρχικής δόσης η οποία θα δοκιμαστεί στους ανθρώπους, η οποία συνήθως είναι το ένα εκατοστό, έως το ένα δέκατο της δόσης «χωρίς δράση» που προσδιορίζεται στα πειραματόζωα.

Στο σημείο αυτό αξίζει να επισημανθούν και τα μειονεκτήματα του προκλινικού ελέγχου. Αυτά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Ο έλεγχος της τοξικότητας είναι χρονοβόρος και δαπανηρός. Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, το συνολικό κόστος των μελετών που σχετίζονται με την προκλινική φαρμακολογία και την τοξικολογία εκτιμήθηκε ότι ανήλθε τουλάχιστον στα \$ 41 εκατομμύρια *ανά επιτυχές φάρμακο*. Μπορεί να απαιτηθούν 2 έως 5 έτη για την συλλογή και ανάλυση των δεδομένων προτού το φάρμακο θεωρηθεί έτοιμο για δοκιμή σε ανθρώπους.
2. Μεγάλοι αριθμοί πειραματόζωων χρησιμοποιούνται για την συλλογή των προκλινικών δεδομένων. Οι επιστήμονες εκφράζοντας την ανησυχία τους για την κατάσταση αυτή συνέβαλαν στο να συντελεστεί πρόοδος προς την κατεύθυνση της ελάττωσης των απαιτούμενων αριθμών πειραματόζωων, χωρίς να προβαίνουμε σε συμβιβασμούς στη συλλογή των πολύτιμων δεδομένων. Μέθοδοι ιστικής και κυτταρικής καλλιέργειας *in vitro* χρησιμοποιούνται με αυξανόμενους ρυθμούς, αλλά η προγνωστική τους αξία εξακολουθεί να είναι περιορισμένη. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και ορισμένες προσπάθειες μερίδας του κοινού για την επίτευξη μίας μείωσης ή διακοπής όλων των πειραμάτων σε ζώα, οι οποίες βασίζονται στην ψευδή πεποίθηση ότι οι τελευταίες δεν είναι απαραίτητες.
3. Η επέκταση των δεδομένων τοξικότητας από τα ζώα στον άνθρωπο, δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη. Για οποιαδήποτε δεδομένη ουσία, τα συνολικά δεδομένα της τοξικότητας από όλα τα είδη έχουν μία πολύ υψηλή προγνωστική αξία για την τοξικότητά της στους ανθρώπους. Ωστόσο, υπάρχουν όρια όσον αφορά την ποσότητα των πληροφοριών που είναι πρακτικό να συλλεχθούν.
4. Για στατιστικούς λόγους, οι σπάνιες παρενέργειες είναι σχεδόν αδύνατο να ανιχνευθούν.

Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Λιγότερο από το ένα τρίτο των φαρμάκων που ελέγχονται στις κλινικές μελέτες φθάνει στην αγορά. Η ομοσπονδιακή νομοθεσία στις ΗΠΑ απαιτεί όπως η μελέτη των νέων φαρμάκων σε ανθρώπους να διενεργείται σύμφωνα με αυστηρότατους νόμους. Ωστόσο, τα επιστημονικά αξιόλογα συμπεράσματα δεν μπορεί να τα εγγυηθεί η συμμόρφωση και μόνον με τη νομοθεσία. Ο σχεδιασμός και η εκτέλεση μίας καλής κλινικής μελέτης απαιτεί συντονισμένες προσπάθειες από μέρους των κλινικών επιστημόνων ή κλινικών φαρμακολόγων, στατιστικολόγων και άλλων σχετικών επαγγελματιών. Η ανάγκη για προσεκτικό σχεδιασμό και

εκτέλεση βασίζεται σε τρεις βασικούς παράγοντες οι οποίοι υπάρχουν στην μελέτη οποιασδήποτε θεραπευτικής προσέγγισης -φαρμακολογικής ή μη- που σχετίζεται με ανθρώπους.

Παράγοντες Σύγκρισης στις Κλινικές Μελέτες

A. ΠΟΙΚΙΛΙΑ ΤΗΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ:

Πολλά νοσήματα τείνουν να επιδεινώνονται, να βελτιώνονται ή και να εξαφανίζονται από μόνα τους με την πάροδο του χρόνου. Ακόμα και τα κακοήθη νεοπλασμάτα μπορεί περιστασιακά να παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση. Ένας καλός πειραματικός σχεδιασμός πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ιστορία του υπό μελέτη νοσήματος μέσω της αξιολόγησης ενός αρκετά μεγάλου πληθυσμού ατόμων, επί μία αρκετά μακρά χρονική περίοδο. Περαιτέρω προστασία έναντι σφαλμάτων στην ερμηνεία που προκαλείται από τις διακυμάνσεις της σοβαρότητας των εκδηλώσεων της νόσου παρέχεται μέσω της αξιοποίησης ενός διασταυρούμενου σχεδιασμού. Ο σχεδιασμός αυτός συνίσταται από εναλλασσόμενες περιόδους χορήγησης του ελεγχόμενου φαρμάκου, ή ενός εικονικού φαρμάκου placebo (ομάδα μαρτύρων), και της καθιερωμένης θεραπείας, εάν αυτή υπάρχει, (ομάδα θετικών μαρτύρων), για κάθε άτομο. Η έκθεση σε κάθε μία από τις ουσίες αλλάζει συστηματικά έτσι ώστε διαφορετικές υποομάδες ασθενών να λαμβάνουν κάθε μία από τις θεραπείες με διαφορετική σειρά. Ένα παράδειγμα ενός τέτοιου σχεδιασμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 5-3.

B. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΛΛΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ:

Γνωστά ή άγνωστα νοσήματα και παράγοντες κινδύνου (συμπεριλαμβανομένου του τρόπου ζωής των ατόμων) μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης. Για παράδειγμα, μερικά νοσήματα τροποποιούν την φαρμακοκινητική των φαρμάκων (Κεφάλαια 3 και 4). Οι συγκεντρώσεις ενός συστατικού του αίματος, το οποίο χρησιμοποιείται ως μέτρο της δράσης ενός νέου φαρμάκου, μπορεί να επηρεαστεί από άλλα νοσήματα ή άλλα φάρμακα. Η αποφυγή αυτού του ενδεχομένου εξασφαλίζεται συνήθως με τη χρήση του διασταυρούμενου σχεδιασμού (όταν αυτό είναι εφικτό) και με την κατάλληλη επιλογή και καταχώρηση των ασθενών σε κάθε μία από τις μελετούμενες ομάδες. Τούτο απαιτεί την λήψη προσεκτικού ιατρικού και φαρμακολογικού ιστορικού (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών) και τη χρησιμοποίηση στατιστικώς αξιόπιστων μεθόδων τυχαιοποίησης για την ταξινόμηση των ατόμων στην κάθε ομάδα μελέτης.

Γ. ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ (BIAS) ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΤΗ:

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν την τάση να ανταποκρίνονται κατά ένα θετικό τρόπο σε οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση που γίνεται από ιατρικό προσωπικό που εκδηλώνει ενδιαφέρον, φροντίδα και ενθουσιασμό για τον ασθενή και την κατάστασή του. Η εκδήλωση αυτού του φαινομένου από το άτομο αποτελεί την εικονική (placebo) ανταπόκριση και μπορεί να αφορά αντικειμενικές φυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές καθώς και αλλαγές στα υποκειμενικά ενοχλήματα που σχετίζονται με το νόσημα. Η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο συνήθως ποσοτικοποιείται μέσω της χορήγησης ενός αδρανούς υλικού με ακριβώς τα ίδια χαρακτηριστικά (φυσική εμφάνιση, οσμή, σύσταση κ.λπ.) με εκείνα της μορφής δραστικής ουσίας. Το μέγεθος της ανταπόκρισης ποικίλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Παρ' όλ' αυτά, η επίπτωση ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο είναι αρκετά σταθερή και παρατηρείται στο 20-40% των ασθενών σε όλες σχεδόν τις μελέτες. Αναφέρεται ακόμη και "τοξικότητα" στο εικονικό φάρμακο, αλλά αυτή αφορά συνήθως υποκειμενικά συμπτώματα όπως στομαχικές διαταραχές, αϋπνία, καταστολή κ.λπ.

Οι ενέργειες του υποκειμενικού σφάλματος που οφείλεται στον ασθενή μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και να διαχωριστούν από την πραγματική ανταπόκριση που προσδιορίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το δραστικό φάρμακο μέσω ενός μονού-τυφλού σχεδιασμού. Αυτός αφορά τη χρήση ενός

εικονικού φαρμάκου, όπως περιγράφεται παραπάνω, το οποίο χορηγείται στα ίδια άτομα με διασταυρούμενο τρόπο εάν είναι δυνατόν, ή σε μία ξεχωριστή ομάδα μαρτύρων. Το υποκειμενικό σφάλμα που οφείλεται στον παρατηρητή μπορεί να αποφευχθεί μέσω της απόκρυψης της ταυτότητας του φαρμάκου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί -εικονικό ή δραστικό φάρμακο- τόσο από τους ασθενείς όσο και από το προσωπικό που αξιολογεί τις ανταποκρίσεις τους (διπλός-τυφλός σχεδιασμός). Σε αυτό τον σχεδιασμό, μία τρίτη ομάδα γνωρίζει τις πληροφορίες που αφορούν την ταυτότητα της συσκευασίας των χορηγούμενων ουσιών, η οποία δεν αποκαλύπτεται παρά μόνον όταν συμπληρωθεί η συλλογή όλων των κλινικών δεδομένων.

Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων

Η Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA - Food and Drug Administration) είναι το διοικητικό όργανο το οποίο επιβλέπει την διαδικασία αξιολόγησης των φαρμάκων στις Η.Π.Α. και παρέχει την έγκριση για την κυκλοφορία στην αγορά των νέων φαρμακευτικών προϊόντων. Η εξουσία της FDA για την ρύθμιση της κυκλοφορίας των φαρμάκων προκύπτει από διάφορα άρθρα της νομοθεσίας (Πίνακας 5-4). Εάν ένα φάρμακο δεν έχει δείξει μέσω της επαρκούς ελεγχόμενης διαδικασίας ότι είναι "ασφαλές και αποτελεσματικό" για μια ειδική χρήση, δεν είναι δυνατόν να κυκλοφορήσει στην αγορά γι' αυτήν την χρήση. Δυστυχώς, η "ασφάλεια" σημαίνει διαφορετικά πράγματα για τον ασθενή, τον ιατρό και την κοινωνία. Όπως επισημαίνεται πιο πάνω, η πλήρης απουσία κινδύνου είναι αδύνατον να αποδειχθεί (και πιθανόν ουδέποτε υφίσταται), αλλά το γεγονός αυτό δεν έχει γίνει κατανοητό από το μέσο άνθρωπο, ο οποίος έχει την εντύπωση ότι οποιοδήποτε φάρμακο κυκλοφορεί με την έγκριση της FDA πρέπει όντως να είναι ελεύθερο τουλάχιστον σοβαρών παρενεργειών. Η σύγχυση αυτή συνεχίζει να αποτελεί μία κύρια αιτία που οδηγεί σε δικαστικούς αγώνες και τροφοδοτεί τη δυσφορία απέναντι στην ιατρική φροντίδα.

Η ιστορία της εποπτευόμενης ρύθμισης της κυκλοφορίας των φαρμάκων σχετίζεται άμεσα με διάφορα γεγονότα που άπτονται της ιατρικής φροντίδας και της δημόσιας υγείας και τα οποία συνέβαλαν στη μεταστροφή της κοινής γνώμης. Το νομοσχέδιο για την Καθαρότητα των Τροφίμων και Φαρμάκων του 1906 (Πίνακας 5-5) έγινε νόμος, κυρίως σαν απάντηση στις αποκαλύψεις περί ανθυγιεινών και ανήθικων πρακτικών της βιομηχανίας συσκευασίας κρέατος. Το Ομοσπονδιακό νομοσχέδιο για τα Τρόφιμα, τα Φάρμακα και τα Καλλυντικά του 1938 (Πίνακας 5-4), υπήρξε κατά κύριο λόγο μία αντίδραση σε μία σειρά θανάτων που σχετίστηκαν με τη χρήση ενός παρασκευάσματος σουλφανιλαμίδης, το οποίο είχε κυκλοφορήσει πριν ελεγχθεί επαρκώς το δραστικό συστατικό και το έκδοχό του. Η θαλιδομίδη είναι ένα άλλο παράδειγμα φαρμάκου το οποίο βοήθησε στην τροποποίηση της μεθόδου ελέγχου των φαρμάκων και συνέβαλε στην αναθεώρηση της φαρμακευτικής νομοθεσίας. Το φάρμακο αυτό κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το 1957 και 1958, βασιζόμενο σε ελέγχους σε πειραματόζωα και χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια ευρέως αφού προωθήθηκε σαν ένα "μη τοξικό" υπνωτικό. Το 1961 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες αναφορές οι οποίες έδειχναν ότι η θαλιδομίδη ήταν υπεύθυνη για μία δραματική αύξηση της επίπτωσης μιας σπάνιας γενετικής ανωμαλίας που ονομάστηκε **φοκομέλεια**, μιας κατάστασης που αφορούσε την βράχυνση ή την πλήρη απουσία των άκρων. Σύντομα οι επιδημιολογικές μελέτες προσέφεραν ισχυρές ενδείξεις για την σχέση της φοκομέλειας με τη χρήση της θαλιδομίδης από γυναίκες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, οπότε το φάρμακο απεσύρθη από την παγκόσμια αγορά. Υπήρξε η εκτίμηση ότι 10.000 παιδιά γεννήθηκαν με συγγενείς ανωμαλίες λόγω της μητρικής έκθεσης στο εν λόγω φάρμακο. Η τραγωδία αυτή, οδήγησε στην ανάγκη για πλέον επισταμένο έλεγχο των νέων φαρμάκων, όσον αφορά τις τερατογεννητικές τους δράσεις και έπαιξε ένα σημαντικό ρόλο για την ενεργοποίηση της μετάβασης στις αποζημιώσεις των Kefauver-Harris, το 1962, αν και το φάρμακο δεν είχε εγκριθεί στις ΗΠΑ. Παρά την καταστροφική αυτή εμβρυϊκή τοξικότητα, η θαλιδομίδη είναι ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο για τους ανθρώπους. Ακόμα και οι πλέον σοβαροί κίνδυνοι που οφείλονται σε φαρμακευτική τοξικότητα μπορούν να αποφευχθούν ή να αντιμετωπιστούν εάν έχουν αναγνωρισθεί. Παρά την τοξικότητά της, η θαλιδομίδη είναι σήμερα διαθέσιμη στις ΗΠΑ, για περιορισμένη χρήση, σαν ένα ισχυρό ανοσορρυθμιστικό φάρμακο.

Βέβαια είναι αδύνατον, όπως τονίστηκε και παραπάνω να παρασχεθεί η διαβεβαίωση ότι ένα φάρμακο είναι απόλυτα ασφαλές, δηλαδή ελεύθερο από κάθε κίνδυνο. Ωστόσο είναι δυνατή η αποκάλυψη των περισσότερων βλαβών οι οποίες έχουν την πιθανότητα να εμφανιστούν με τη χρήση ενός νέου φαρμάκου και

είναι δυνατόν να τεθούν στατιστικά όρια στη συχνότητα με την οποία εμφανίζονται οι βλάβες στον υπό μελέτη πληθυσμό. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω, χρησιμοποιούμε ένα ρεαλιστικό ορισμό της ασφάλειας ο οποίος βασίζεται στην φύση και την συχνότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο βλαβών σε σύγκριση με τις συνέπειες που έχει η μη χορήγηση θεραπείας για το νόσημα.

Κλινικές Μελέτες: IND & NDA

Η διαδικασία έγκρισης ενός νέου φαρμάκου εμπλέκει μία συστηματική σειρά γεγονότων (Guarino 2000).

Όταν το φάρμακο κριθεί ότι είναι έτοιμο για να μελετηθεί σε ανθρώπους, πρέπει να υποβληθεί στην FDA μία αίτηση (Investigational New Drug Application, IND, Σχήμα 5-1). Η IND περιλαμβάνει (1) πληροφορίες που αφορούν τη σύνθεση και την προέλευση του φαρμάκου, (2) πληροφορίες που σχετίζονται με την παραγωγή του, (3) όλα τα δεδομένα από τις μελέτες πειραματόζωων, (4) κλινικές μελέτες και πρωτόκολλα και (5) τα ονόματα, τα προσόντα και τα πιστοποιητικά των ιατρών, οι οποίοι θα διενεργήσουν τις κλινικές μελέτες.

Συνήθως απαιτείται χρονικό διάστημα 4-6 ετών κλινικού ελέγχου για τη συλλογή όλων των απαιτούμενων δεδομένων. Ο έλεγχος στους ανθρώπους ξεκινάει αφού πρώτα έχουν ολοκληρωθεί όλες οι μελέτες της οξείας και υποξείας τοξικότητας που αφορούν τα πειραματόζωα. Ο έλεγχος της χρόνιας ασφάλειας σε πειραματόζωα, συνήθως γίνεται ταυτόχρονα με τις κλινικές μελέτες. Σε κάθε μία από τις τρεις επίσημες φάσεις των κλινικών μελετών οι εθελοντές και οι ασθενείς πρέπει να πληροφορηθούν για το γεγονός ότι το φάρμακο που θα λαμβάνουν είναι πειραματικό και υπό διερεύνηση, όπως επίσης και για τους πιθανούς κινδύνους που συνεπάγεται η χρήση του και πρέπει να τους επιτραπεί να συμφωνήσουν ή να διαφωνήσουν ως προς τη συμμετοχή τους στην κλινική μελέτη και την λήψη του φαρμάκου. Αυτοί οι κανονισμοί βασίζονται στις ηθικές αρχές οι οποίες απορρέουν από την Προκήρυξη του Ελσίνκι (Editor's Page, 1966). Πέρα από την έγκριση του οργανισμού που χρηματοδοτεί την μελέτη και της FDA, ένα συμβούλιο από επιστήμονες διαφόρων ειδικοτήτων στο ίδρυμα που θα διενεργηθεί η κλινική δοκιμή πρέπει να εξετάσει και να εγκρίνει τα κλινικά πρωτόκολλα πριν το φάρμακο χορηγηθεί σε ανθρώπους.

Κατά την **φάση I**, οι δράσεις του φαρμάκου σε διάφορες δόσεις καταγράφονται σε έναν μικρό αριθμό (25-50) υγιών εθελοντών. (Εάν το φάρμακο αναμένεται να παρουσιάσει σημαντική τοξικότητα, όπως συχνά συμβαίνει με φάρμακα για την θεραπεία του καρκίνου ή του AIDS, τότε κατά την φάση I, χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση εθελοντές ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο, και όχι φυσιολογικοί εθελοντές). Η φάση I των κλινικών δοκιμών πραγματοποιείται για να ελεγχθεί κατά πόσο η ανταπόκριση των ανθρώπων διαφέρει σημαντικά από αυτή των πειραματόζωων και για να προσδιορισθούν τα όρια του ασφαλούς δοσολογικού εύρους. Οι μελέτες αυτές είναι μη-τυφλές ή "ανοικτές", δηλαδή τόσο οι ερευνητές, όσο και οι εθελοντές γνωρίζουν τι λαμβάνουν. Κατά τη φάση αυτή αναγνωρίζονται πολλές προβλέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης συχνά εκτελούνται κατά την φάση I φαρμακοκινητικές μετρήσεις που αφορούν την απορρόφηση, το χρόνο ημιζωής και το μεταβολισμό. Οι φάση I των κλινικών μελετών συνήθως διενεργείται σε ερευνητικά κέντρα από ειδικά εκπαιδευμένους κλινικούς φαρμακολόγους.

Κατά την **φάση II** το φάρμακο μελετάται για πρώτη φορά σε ασθενείς με το νόσημα τη θεραπεία του οποίου αποβλέπουμε, προκειμένου να καθοριστεί η αποτελεσματικότητά του. Ένας μικρός αριθμός ασθενών (10-200) μελετάται με μεγάλη λεπτομέρεια. Ένας μονός-τυφλός σχεδιασμός συνήθως χρησιμοποιείται, με ένα αδρανές εικονικό φάρμακο που συγκρίνεται με ένα γνωστό δραστικό φάρμακο (θετικοί μάρτυρες). Η φάση II των κλινικών μελετών συχνά πραγματοποιείται σε ειδικά κλινικά κέντρα (π.χ. πανεπιστημιακά νοσοκομεία). Ένα ευρύτερο φάσμα τοξικότητας, μπορεί να αποκαλυφθεί κατά την φάση αυτή.

Κατά την **φάση III**, το φάρμακο αξιολογείται σε πολύ μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών -πολλές φορές χιλιάδων- για τον περαιτέρω καθορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς του. Χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί κατά τις φάσεις I και II, σχεδιάζεται η φάση III έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν σφάλματα που προκλήθηκαν από τις ενέργειες των εικονικών φαρμάκων, την μεταβαλλόμενη πορεία της νόσου κ.λπ. Ως εκ τούτου, συχνά εφαρμόζονται διπλές-τυφλές και διασταυρούμενες τεχνικές (όπως αυτή η οποία παρουσιάζεται στον Πίνακα 5-3). Η φάση III των κλινικών δοκιμών συνήθως

διενεργείται σε συνθήκες που προσομοιάζουν αυτές που αναμένεται να ισχύουν για την τελική χρήση του φαρμάκου. Ο σχεδιασμός τους είναι δύσκολος και η εκτέλεσή τους δαπανηρή λόγω του μεγάλου αριθμού των εμπλεκόμενων ασθενών και του πλήθους των δεδομένων τα οποία πρέπει να συλλεχθούν και να αναλυθούν. Οι ερευνητές είναι συνήθως ειδικοί για το θεραπευόμενο νόσημα. Ορισμένες τοξικές ενέργειες -κυρίως εκείνες που προκαλούνται μέσω ανοσολογικών διεργασιών- ίσως αποκαλυφθούν για πρώτη φορά κατά τη φάση III.

Εάν η φάση III οδηγήσει σε ικανοποιητικά αποτελέσματα, τότε πρέπει να υποβληθεί αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου. Η διαδικασία απαιτεί την κατάθεση αίτησης προς την FDA (NDA - New Drug Application). Η αίτηση αυτή, συχνά εκατοντάδων σελίδων, περιέχει τις πλήρεις αναφορές όλων των προκλινικών και κλινικών δεδομένων που αφορούν το υπό εξέταση φάρμακο. Η ανασκόπηση της FDA αυτού του υλικού καθώς και η απόφαση που αφορά την έγκριση μπορεί να διαρκέσουν 3 ή και περισσότερα έτη. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει κάποια επείγουσα ανάγκη (π.χ. χημειοθεραπεία καρκίνου), η διαδικασία του προκλινικού και κλινικού ελέγχου, καθώς και η απόφαση της FDA, μπορούν να επισπευσθούν σημαντικά. Για σοβαρά νοσήματα η FDA μπορεί να επιτρέψει την ευρεία, αλλά ελεγχόμενη κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου προτού ολοκληρωθούν οι μελέτες φάσεως III. Για νοσήματα που απειλούν άμεσα τη ζωή των ασθενών, μπορεί να επιτραπεί η ελεγχόμενη κυκλοφορία, ακόμα και πριν ολοκληρωθεί η φάση II.

Μετά την λήψη της έγκρισης της άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμάκου ξεκινάει η **φάση IV**. Αυτή συνίσταται στην παρακολούθηση της ασφάλειας του νέου φαρμάκου κάτω από πραγματικές συνθήκες χρήσης σε μεγάλους αριθμούς ασθενών. Η σημασία της προσεκτικής και πλήρους αναφοράς της τοξικότητας από τους ιατρούς μετά την έναρξη της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου γίνεται αντιληπτή εάν αναλογιστούμε ότι πολλές σημαντικές τοξικές δράσεις απαντώνται με συχνότητα 1:10.000 ή και σπανιότερα. Το μέγεθος του δείγματος που απαιτείται για την αποκάλυψη των φαρμακογενών επεισοδίων ή τοξικότητας, είναι πολύ μεγάλο για τέτοια σπάνια φαινόμενα. Για παράδειγμα, θα πρέπει να έχουν εκτεθεί αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς, προτού παρατηρηθεί η πρώτη περίπτωση μιας τοξικότητας, η οποία παρουσιάζεται με μία επίπτωση 1 στις 10.000. Ως εκ τούτου οι χαμηλής συχνότητας ενέργειες του φαρμάκου, σε γενικές γραμμές δεν θα ανιχνευθούν, πριν από τη φάση IV, ανεξάρτητα το πόσο προσεκτικά έχουν εκτελεστεί οι μελέτες. Η φάση IV δεν έχει προκαθορισμένη διάρκεια.

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την συμπλήρωση μίας αίτησης για τα εμπορικά δικαιώματα εκμετάλλευσης και χρήσης (δίπλωμα ευρεσιτεχνίας) έως την έγκριση για την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου, μπορεί να είναι 5 ή και περισσότερα χρόνια. Δεδομένου ότι η διάρκεια του διπλώματος ευρεσιτεχνίας στις ΗΠΑ είναι 20 έτη, ο κάτοχός της (συνήθως μία φαρμακευτική εταιρία) έχει τα αποκλειστικά δικαιώματα της προώθησης του προϊόντος στην αγορά μόνο για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα μετά την έγκριση της NDA. Επειδή οι διαδικασίες επιθεώρησης της FDA μπορεί να είναι μακρύτερες, ο χρόνος που δαπανάται για τις εν λόγω διαδικασίες πολλές φορές προστίθεται στη διάρκεια του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Παρ' όλ' αυτά, η παράταση (έως τα 5 έτη) δεν μπορεί να επεκτείνει την ισχύ του για περισσότερα από τα 14 έτη μετά την έγκριση της NDA. Μετά την λήξη αυτού του διαστήματος, οποιαδήποτε εταιρία μπορεί να παράγει και να κυκλοφορήσει στην αγορά το φάρμακο, σαν αντίγραφο χωρίς να απαιτείται να πληρώσει κανένα αντίτιμο για την άδεια κυκλοφορίας στον αρχικό κάτοχο του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Ωστόσο το εμπορικό σήμα (το ιδιόκτητο εμπορικό όνομα του φαρμάκου) προστατεύεται νομικά επ' αόριστον. Ως εκ τούτου, οι φαρμακευτικές εταιρίες έχουν ένα ισχυρό κίνητρο να δώσουν στα καινούργια τους φάρμακα εμπορικά ονόματα τα οποία εύκολα κανείς μπορεί να θυμάται. Για παράδειγμα το "Prilosec" είναι το εμπορικό όνομα για το φάρμακο κατά του έλκους "ομεπραζόλη" (βλέπε ένθετο πλαίσιο, Μελέτη Περίπτωσης: Η ανακάλυψη και η Ανάπτυξη ενός Σημαντικού Φαρμάκου - της Ομεπραζόλης). Για τον ίδιο λόγο, το διαφημιστικό υλικό της εταιρείας θα δώσει έμφαση στην εμπορική ονομασία. Η συνταγογράφηση των αντιγράφων συζητείται στο Κεφάλαιο 66.

Η διαδικασία έγκρισης του φαρμάκου από την FDA είναι ένας από τους περιοριστικούς παράγοντες, όσον αφορά το χρόνο που απαιτείται για να κυκλοφορήσει και να φθάσει στους ασθενείς ένα φάρμακο. Το Νομοσχέδιο για την καταβολή παραβόλου από τον παραγωγό συνταγογραφούμενου φαρμάκου (PDUFA) του 1992 που αναθεωρήθηκε το 1997 και το 2002, προσπαθεί να κάνει πιο αποδοτική τη διαδικασία έγκρισης ενός φαρμάκου, μέσω της καταβολής υψηλών παραβόλων από τις φαρμακευτικές εταιρείες που παράγουν ορισμένα ανθρώπινα φάρμακα και βιολογικά προϊόντα.

Ορφανά Φάρμακα

Η έρευνα, η ανάπτυξη και η προώθηση στην αγορά φαρμάκων που έχουν στόχο σπάνιες ασθένειες (τα οποία καλούνται και ορφανά φάρμακα) συναντούν συχνά δυσκολίες. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου πρέπει να καθοριστεί σε μικρούς πληθυσμούς, αλλά η επίτευξη αυτού του στόχου αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία. Για παράδειγμα, ο κλινικός έλεγχος των φαρμάκων στα παιδιά είναι αυστηρά απαγορευμένος, τόσο για συνήθη νοσήματα όσο και για τα σπάνια νοσήματα που προσβάλλουν τα παιδιά. Επιπλέον, επειδή η βασική έρευνα της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών των σπανίων νοσημάτων δεν προσελκύει επαρκή προσοχή και χρηματοδότηση, τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε βιομηχανικό επίπεδο, οι αναγνωρισμένοι ορθολογικοί στόχοι για φαρμακευτική δράση είναι σχετικά λίγοι. Πέραν τούτων, το κόστος της ανάπτυξης ενός ορφανού φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόφαση για την ανάπτυξή του εφόσον ο πληθυσμός-στόχος είναι σχετικά μικρός.

Το Νομοσχέδιο περί Ορφανών Φαρμάκων του 1983, το οποίο τροποποίησε το Ομοσπονδιακό νομοσχέδιο περί φαρμάκων, τροφίμων και καλλυντικών του 1938, παρέχει κίνητρα για την ανάπτυξη φαρμάκων τα οποία σχετίζονται με τη θεραπεία νοσημάτων που προσβάλλουν λιγότερους από 200.000 ασθενείς στις Η.Π.Α. Η FDA διατηρεί ειδικό τμήμα για την ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων ώστε να προσφέρει ειδική βοήθεια και χρηματοδότηση προς τους επιστήμονες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για αυτά τα προϊόντα. Οι πληροφορίες όσον αφορά τα ορφανά φάρμακα είναι επίσης διαθέσιμες και από την Διεθνή Οργάνωση για τις Σπάνιες Διαταραχές.

Έως το 1999 περισσότερα από 500 βιολογικά και φαρμακευτικά προϊόντα κατατέθηκαν στην FDA ως φάρμακα, εκ των οποίων τα περισσότερα ήταν προϊόντα που βρίσκονταν τότε σε ανάπτυξη. Η FDA έχει εγκρίνει τις αιτήσεις για κυκλοφορία 120 ορφανών φαρμάκων για την θεραπεία περισσότερων από 82 σπανίων νοσημάτων.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες των Φαρμάκων

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κυκλοφορούντα φάρμακα είναι σπάνιες, αν και λιγότερο επικίνδυνες από τις τοξικές ενέργειες, όπως τονίζεται σε άλλα σημεία αυτού του συγγράμματος και παρουσιάζονται συχνά με ορισμένες ομάδες φαρμάκων. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που φτάνουν να απειλήσουν τη ζωή ασθενών παρατηρούνται σε λιγότερο από το 2% του πληθυσμού που εισάγεται στο νοσοκομείο. Οι μηχανισμοί αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εμπίπτουν σε δύο κύριες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν αυτές που αποτελούν επέκταση των γνωστών φαρμακολογικών ενεργειών του φαρμάκου και ως εκ τούτου είναι προβλέψιμες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της κατηγορίας γενικά γίνονται αντιληπτές από τους φαρμακολόγους, τους τοξικολόγους και τους κλινικούς ιατρούς που εμπλέκονται στον προκλινικό έλεγχο των φάσεων I-III. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεύτερης ομάδας, είναι ανοσολογικής προέλευσης ή έχουν άγνωστο μηχανισμό (Rawlins, 1981) και είναι γενικά μη προβλέψιμες, ενώ μπορεί να μην έχουν αναγνωρισθεί ακόμη και μετά από πολλά χρόνια κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποκαλύπτονται συνήθως από τους κλινικούς ιατρούς. Είναι επομένως σημαντικό να είναι ενήμεροι οι ιατροί για τους διάφορους τύπους των αλλεργικών αντιδράσεων στα φάρμακα. Αυτές περιλαμβάνουν τις αντιδράσεις που προκαλούνται από την IgE, όπως η αναφυλαξία, η κνίδωση και το αγγειοοίδημα, τις αντιδράσεις που προκαλούνται από την IgG ή την IgM και ομοιάζουν με τις αντιδράσεις του ερυθματώδους λύκου, τις αντιδράσεις που προκαλούνται από την IgG και είναι του τύπου της ορονοσίας που αφορούν την αγγειίτιδα και τις κυτταρο-διαμορφούμενες αλλεργίες που εμπλέκονται στην πρόκληση της δερματίτιδας εξ επαφής. Αυτές συζητούνται στο Κεφάλαιο 56.

Αξιολόγηση μιας Κλινικής Μελέτης Φαρμάκου

Η βιβλιογραφία αποτελεί την κύρια πηγή κλινικής πληροφόρησης για τα νέα φάρμακα, ιδιαίτερα για εκείνα τα οποία πολύ πρόσφατα έχουν κυκλοφορήσει για γενική χρήση. Συνήθως αναφέρει νέες ενδείξεις ή σημαντικές νέες παρενέργειες και αντενδείξεις. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις πηγές αυτής της πληροφόρησης (επισημαίνονται στο Κεφάλαιο 1) και πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για την αξιολόγησή τους. Ορισμένες γενικές αρχές που μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτήν την αξιολόγηση συζητούνται λεπτομερώς στις αναφορές των Cohen (1994), Nowak (1994), οι οποίες αναφέρονται

πιο

κάτω.

Berkowitz BA, Sachs G: Life Cycle of a Block Buster: Discovery and Development of Omeprazole (Prilosec™). *Molecular Interventions* 2000;2:2-6

Beyer KH: *Discovery, Development, and Delivery of New Drugs*. SP Medical & Scientific Books, 1978.

Billstein SA: How the pharmaceutical industry brings an antibiotic drug to market in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2679.

Black J: Drugs from emasculated hormones: The principle of syntopic antagonism. *Science* 1989;245:486.

Chappell WR, Mordenti J: Extrapolation of toxicological and pharmacological data from animals to humans. *Adv Drug Res* 1991;20:1.

Cohen J: Clinical trial monitoring: Hit or miss? *Science* 1994;264:1534.

Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA: Pharmacologically guided phase I clinical trials based upon preclinical drug development. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1321.

DiMasi JA: Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:1.

Editor's Page: Code of ethics of the World Medical Association: Declaration of Helsinki. *Clin Res* 1966;14:193.

Fellenius E et al: Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking H⁺, K⁺-ATPase. *Nature* 1981; 290:159.

Guarino RA: *New Drug Approval Process*. Drugs and Pharmaceutical Sciences, Volume 100. Marcel Decker, 2000.

Jelovsek FR, Mattison DR, Chen JJ: Prediction of risk for human developmental toxicity: How important are animal studies? *Obstet Gynecol* 1989;74:624.

Janzen WP: *High Throughput Screening. Methods and Protocols*. Humana Press, 2002.

Kessler DA: The regulation of investigational drugs. *N Engl J Med* 1989;320:281.

Laughren TP: The review of clinical safety data in a new drug application. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:5.

Lambers CB et al: Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1984;310:758.

Lind T et al: Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor. *Gut* 1983;24:270.

Mattison N, Trimble AG, Lasagna L: New drug development in the United States, 1963 through 1984. *Clin Pharmacol* 1988; 43:290.

McKhann GM: The trials of clinical trials. *Arch Neurol* 1989;46:611.

Moscucci M et al: Blinding, unblinding, and the placebo effect: An analysis of patients' guesses of treatment assignment in a double-blind clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41: 259.

The Nordic GORD Study Group: The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2001;49:488.

Nowak R: Problems in clinical trials go far beyond misconduct. *Science* 1994;264:1538.

Rawlins MD: Clinical pharmacology: Adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1981;282:974.

Sibille M et al: Adverse events in phase one studies: A study in 430 healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:389.

Spilker B: *Guide to Clinical Interpretation of Data*. Raven Press, 1986.

Spilker B: The development of orphan drugs: An industry perspective. In: *Orphan Diseases and Orphan Drugs*. Scheinberg JH, Walshe JM (editors). Manchester Univ Press, 1986.

Waller PC: Measuring the frequency of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:249.

Young FE, Nightingale SL: FDA's newly designated treatment INDs. *JAMA* 1988;260:224.

Σχήμα 5-1. Η διαδικασία ανάπτυξης και ελέγχου που απαιτείται για να εισέλθει ένα φάρμακο στην αγορά των ΗΠΑ. Μερικές από τις απαιτήσεις για φάρμακα που χρησιμοποιούνται για νοσήματα που απειλούν άμεσα τη ζωή μπορεί να είναι διαφορετικές από αυτές που φαίνονται στο σχήμα (πιο σύντομες διαδικασίες).

Πίνακας 5-1. Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της φαρμακολογικής δράσης νέου μορίου.

Πειραματική Μέθοδος ή Όργανο Στόχος	Ζωικά Είδη ή Ιστός	Οδός Χορήγησης	Μέτρηση
Μοριακή			
Σύνδεση με τον υποδοχέα (Παράδειγμα: β-αδρενεργικοί υποδοχείς)	Τμήματα κυτταρικής μεμβράνης από όργανα ή καλλιέργειες κυττάρων, κλωνοποιημένοι υποδοχείς	In vitro	Συγγένεια και εκλεκτικότητα του υποδοχέα
Ενζυμική δραστηριότητα (παραδείγματα: τυροσινική υδροξυλάση, ντοπαμινό-3-υδροξυλάση, μονοαμινοοξειδάση)	Συμπαθητικά νεύρα, επινεφρίδια, καθορισμένα ένζυμα	In vitro	Ενζυμική αναστολή και εκλεκτικότητα
Κυτόχρωμα P450	Ήπαρ	In vitro	Ενζυμική αναστολή, δράσεις στο μεταβολισμό του φαρμάκου
Κυτταρική			
Λειτουργία κυττάρου	Καλλιέργεια κυττάρων	In vitro	Ενδείξεις για δράση στον υποδοχέα - αγωνιστής ή ανταγωνιστής (παράδειγμα: ενέργειες στα κυκλικά νουκλεοτίδια)
Απομονωμένος ιστός	Αιμοφόρα αγγεία, καρδιά, πνεύμονες, ειλεός (ποντίκι ή ινδικό χοιρίδιο)	In vitro	Ενέργειες στην αγγειακή σύσπαση ή χάλαση, εκλεκτικότητα για αγγειακούς υποδοχείς, ενέργειες στους άλλους λείους μυς
Συστήματα/πρότυπα νοσήματων			
Αρτηριακή πίεση	Σκύλος, γάτα (αναισθητοποιημένα)	Παρεντερική	Μεταβολές στη συστολή/διαστολή
	Ποντικός υπερτασικός (σε εγρήγορηση)	Από το στόμα	Αντιυπερτασική δράση
Ενέργειες στο καρδιαγγειακό	Σκύλος (σε εγρήγορηση)	Από το στόμα	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ες, καρδιακή παροχή, ολική περιφερική αντίσταση	Σκύλος (αναισθητοποιημένος)	Παρεντερική	Ινότροπες, χρονότροπες ενέργειες
Περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα νεύρων	Σκύλος (αναισθητοποιημένος)	Παρεντερική	Ενέργειες στην ανταπόκριση προς γνωστά φάρμακα και ηλεκτρική διέγερση των κεντρικών και περιφερικών αυτόνομων
Αναπνευστικές ενέργειες	Σκύλος, ινδικό χοιρίδιο	Παρεντερική	Ενέργειες στην αναπνευστική συχνότητα και ευρύτητα και στο βρογχικό τόνο
Διουρητική δραστηριότητα	Σκύλος	Από το στόμα, παρεντερική	Νατριούρηση, καλιούρηση, υδατική διούρηση, νεφρική αιματική ροή, ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Γαστρεντερικές ενέργειες	Ποντικός	Από το στόμα	Γαστρεντερική κινητικότητα και εκκρίσεις
Κυκλοφορούσες ορμόνες, χοληστερόλη, σάκχαρο αίματος	Ποντικός, σκύλος	Παρεντερική, από το στόμα	Συγκέντρωση ορού

Πήξη αίματος	Κουνέλι	Από το στόμα	Χρόνος πήξης, απόσυρση θρόμβου, χρόνος προθρομβίνης
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Ποντικός	Παρεντερική, από το στόμα	Βαθμός καταστολής, μυϊκή χάλαση, κινητική δραστηριότητα, διέγερση

Πίνακας 5-2. Δοκιμαστικοί έλεγχοι ασφαλείας.

Τύπος Δοκιμασίας	Προσέγγιση	Σχόλιο
Οξεία τοξικότητα	Οξεία δόση, η οποία είναι θανατηφόρος στο 50% περίπου των ζώων. Καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσεως. Συνήθως δύο είδη, δύο οδοί, εφάπαξ δόση.	Σύγκριση με την θεραπευτική δόση.
Υποξεία τοξικότητα	Τρεις δόσεις, δύο είδη. Μπορεί να απαιτηθούν έως και 6 μήνες, πριν από την κλινική δοκιμή. Όσο μακρύτερη η διάρκεια της αναμενόμενης κλινικής χρήσεως, τόσο μακρύτερη και εκείνη της υποξείας δοκιμασίας.	Κλινική χημεία, φυσιολογικά σημεία, νεκροψία, μελέτες αυτοψίας αιματολογικές, ιστολογικές, μελέτες με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Αποκάλυψη οργάνων που αποτελούν στόχους της τοξικότητας.
Χρόνια τοξικότητα	Τρωκτικά και μη-τρωκτικά είδη. 6 μήνες ή και περισσότερο. Απαιτείται όταν το φάρμακο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ανθρώπους για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Συνήθως γίνεται ταυτόχρονα με την κλινική μελέτη.	Οι στόχοι της υποξείας και χρόνιας δοκιμασίας είναι να δείξουν ποια όργανα είναι ευπαθή προς την τοξικότητα του φαρμάκου. Δοκιμασίες όπως επισημαίνεται παραπάνω για την υποξεία. 3 δοσολογικά επίπεδα συν μάρτυρες.
Επίδραση στην αναπαραγωγική διαδικασία	Ενέργειες στη σεξουαλική συμπεριφορά των ζώων, την αναπαραγωγή, τον τοκετό, στους απογόνους και στη μεταγεννητική ανάπτυξη.	Εξετάζει την γονιμότητα, τερατογένεση, τις περιγεννητικές και μεταγεννητικές ενέργειες, την επίδραση στη γαλουχία.
Ενδεχόμενο καρκινογένεσης	Δύο έτη, δύο είδη. Απαιτείται όταν το φάρμακο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στους ανθρώπους για παρατεταμένες χρονικές περιόδους.	Αιματολογικές και ιστολογικές μελέτες, νεκροψίες. Δοκιμασίες σε διαγονιδιακά ποντίκια για βραχύτερες περιόδους μπορεί να επιτρέπονται σε ένα είδος.
Ενδεχόμενο μεταλλαξιογένεσης	Ενέργειες στην γενετική σταθερότητα και τις μεταλλάξεις των βακτηρίων (δοκιμασία Ames) ή σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, θανατηφόρος δοκιμασία στους ποντικούς.	Αυξανόμενο ενδιαφέρον για το πρόβλημα αυτό.
Διερευνητική τοξικολογία	Καθορίζει τις συνέπειες και τους μηχανισμούς της τοξικής δράσης. Ανακαλύπτει εμπλεκόμενα γονίδια, πρωτεΐνες και οδούς. Αναπτύσσει νέες μεθόδους για τον καθορισμό της τοξικότητας.	Μπορεί να επιτρέψει τον ορθολογικό σχεδιασμό ασφαλέστερων φαρμάκων.

ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ: Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ & Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΝΟΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ - ΤΗΣ ΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗΣ

Προϊστορία

Σημαντική κλινική επιτυχία στη θεραπεία της γαστρίτιδας, του οπισθοστερνικού καύσου και των δωδεκαδακτυλικών ελκών, σημειώθηκε με την εισαγωγή του ανταγωνιστή του H_2 -υποδοχέα, της σιμετιδίνης και την ακόλουθη εμφάνιση παρόμοιων, όπως είναι η ρανιτιδίνη. Ο Dr George Sachs υπέθεσε, ότι ο έλεγχος της έκκρισης οξέος επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων οδών (περιλαμβανομένων και των ισταμινεργικών H_2 υποδοχέων) οι οποίες συνέκλειναν σε έναν κοινό στόχο - την αντλία οξέος (πρωτονίων). Ως εκ τούτου, θεώρησε ότι ο φαρμακολογικός έλεγχος της αντλίας πρωτονίων ήταν εφικτός και παρείχε ένα νέο φαρμακευτικό στόχο (Berkowitz και Sachs, 2002). Παρόλα αυτά, λόγω της επιτυχίας της σιμετιδίνης, ο παραγωγός της υποβάθμισε την προτεραιότητα της έρευνας που αφορούσε τον άμεσο έλεγχο της αντλίας πρωτονίων. Ο Sachs συνέχισε τη βασική του έρευνα με βάση τη μοριακή βιολογία, σχετικά με αυτόν τον ενδεχόμενο φαρμακευτικό στόχο και αργότερα ξεκίνησε συνεργασία με άλλους επιστήμονες, σε μία μικρή φαρμακευτική εταιρεία της Σουηδίας.

Η επιτυχία των ανταγωνιστών του H_2 υποδοχέα, βελτίωσε σημαντικά τη θεραπεία, παρείχε καλύτερη ρύθμιση του γαστρικού οξέος και αύξησε τη διάγνωση των διαταραχών που σχετίζονται με την έκκριση οξέος. Ωστόσο, οι H_2 αποκλειστές, απαιτούσαν τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ημερησίως που σχετίζονται με ανεπιθύμητες αυξομειώσεις των επιπέδων του γαστρικού οξέος και έτσι απέτυχαν να θεραπεύσουν κατά το βέλτιστο τρόπο, σοβαρότερες διαταραχές, όπως είναι η νόσος της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και το σύνδρομο Zollinger-Ellison.

Ο Sachs και οι συνεργάτες του συνέχισαν να εργάζονται για να αποδείξουν ότι η H^+/K^+ -ATPάση, σαν αντλία πρωτονίων διακινεί το οξύ διαμέσου των μεμβρανών των γαστρικών καλυπτηρίων κυττάρων (Blum και συν. 1971). Οι επιστήμονες στη Σουηδία εστίαστηκαν στις ιμιδαζόλες και ιδιαίτερα στις βενζιμιδαζόλες, εν μέρει επειδή η σιμετιδίνη (όπως και η ισταμίνη) είναι μια ιμιδαζόλη. Προσθέτοντας ένα μόριο βενζιμιδαζόλης στην πυριδινό-2-θειοακεταμίδα, ένα γνωστό αντιεκκριτικό παράγοντα, δημιουργήθηκε μία νέα κατηγορία υποκατεστημένων βενζιμιδαζολών, η οποία αργότερα θα οδηγούσε στην ομεπραζόλη (Fellenius, 1981). Αυτές οι συγγενείς ουσίες ήταν αρκετά νέες, ώστε η κατάθεση διπλώματος ευρεσιτεχνίας, ήταν πιθανή με την προϋπόθεση ότι οι ουσίες θα αποδεικνύονταν χρήσιμες.

Έρευνα, Ανάπτυξη & Κυκλοφορία στην Αγορά

Τα αρχικά αποτελέσματα οδήγησαν σε φάρμακα τα οποία βρέθηκαν να καταστέλλουν την έκκριση οξέος, αλλά ήταν πολύ ασταθή, τοξικά ή πλημμελώς εκλεκτικά. Εν τούτοις η εφαρμογή της διαδικασίας για την ανάπτυξη φαρμάκων που περιγράφεται παραπάνω, οδήγησε τελικά σε καλύτερα μόρια, οπότε το 1978 ανακαλύφθηκε η ομεπραζόλη (Prilosec). Ο κλινικός έλεγχος στους ανθρώπους ξεκίνησε το 1983 και 1984 (Lind και συν. 1983 και Lambers και συν. 1984) και η έγκριση για την κυκλοφορία της χορηγήθηκε το 1989. Επομένως χρειάστηκαν 12 έτη από την έναρξη του ερευνητικού προγράμματος, έως την έγκριση προς χρήση στους ασθενείς.

Το 1999, οι πωλήσεις της ομεπραζόλης σε παγκόσμιο επίπεδο ανήλθαν στα \$ 5.9 δισεκατομμύρια, ενώ το 2001 ήταν \$ 5.7 δισεκατομμύρια και η παγκόσμια αγορά για τα φάρμακα κατά του έλκους, ξεπέρασε τα 14 δισεκατομμύρια. Σήμερα είναι διαθέσιμες πέντε βενζιμιδαζολικές ουσίες από έναν αριθμό εταιρειών. Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας της ομεπραζόλης, έληξε το 2001 και σήμερα κυκλοφορεί και σαν αντίγραφο φάρμακο.