

Sendagaien oztopo-lasterketa

Ana Galarraga Aiestaran

Elhuyar

Farmazietan, hainbat eta hainbat sendagai daude aukeran. Horra iristerako, ordea, bide luzea egin behar izaten dute. Izan ere, sendagaiek gaitzaren aurrean eraginkorrak izan behar dute, baina, horretaz gain, ahal den kalte txikiena egin behar diote gaixoari. Hori bermatzeko, azterketa eta proba ugari egiten zaizkie sendagai guztiei. Azkenean, ikertzen diren sendagaietatik oso gutxi merkaturatzen dira.

GIZAKIAK BETIDANIK BILATU DITU GAITZAK SENDATZEN edo arintzen dituzten substantziak. Hasieran, landareetatik edota animalietatik lortzen ziren gehienbat, baina, Bigarren Mundu Gerraz geroztik, sintesi kimikoaren eta bioteknologiaren laguntzaz egin dira sendagai berri gehienak.

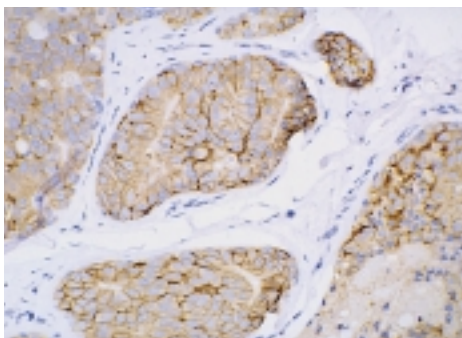


ARTXIBOKOA

Sendagai berri bat lortu eta merkaturatzerakoan, arlo askotako espezialistek hartzen dute parte: kimika, biologia molekularra, oinarritzko farmazia eta klinikoa, ekonomia eta estatistika arloetakoeak, besteak beste. Lan intelektuallari dirua gehitu behar zaio; jakina da farmazia-industriek ikaragarriko irabaziaz lortzen dituztela zenbait sendagai ospetsuri esker, baina egia da, halaber, ikerketak oso garestiak direla eta urte asko irauten dutela. Sendagai bat merkaturatzen denerako, 10-15 urte pasa daitezke, eta hamarka edo ehunka milioi euro kosta daiteke ikerketa.

Molekula eragilearen bila

Botika berria bilatzeko bidea balizko osagai aktiboak bilatzearekin hasten da. Osagai aktiboa botikaren bihotza da, eragin farmakologikoa duena. Lehen, gehienak landareetatik lortzen ziren: landare batek animalietan eta gizakietan eragiten zituen ondorioak mesedegarriak zirela ikusita, landare horrek sendatzeko balio zuela ondorioztatzen zen. Gerora, betidanik medikuntzan erabilitako landareen osagai aktiboa identifikatu eta isolatzen saiatu ziren, hura laborategian sintetizatzeke asmotan.



ARTXIBOKOA

Botikaren bihotza molekula eragilea da. Hura bilatzeko, ikertzaileak gaixotasunaren mekanismoak ezagutzen saiatzen dira aurrena.

Horrekin batera, sendatzeko ahalmena izan zezaketen molekula berriak egiten eta probatzen hasi ziren, baina bilaketa itsua izaten zen, ez zegoen metodo zientifikoa oinarrituta.

Gaur egun, berriz, gaixotasunaren mekanismoak ezagutzean oinarritzen da bilaketa. Gaitzak zein aldaketa biokimiko eta zelular eragiten dituen jakinda, aldaketa horiei aurre egiten dieten substantziak bilatzen saiatzen dira ikertzaileak. Errezeptorea identifikatu eta hari lotzeko moduko molekula sintetizatzen saiatzen dira. Hartara, molekula hori errezeptoreari lotutakoa, zelulak berez izango zukeen jarduera areagotzea edo inhibitzea lortzen da.

Beste batzuetan, helburua lehendik ezagutzen den molekula bat hobetzea da, eta, horretarako, egitura-aldaketak

probatzen dira; zenbaitetan, nahikoa da egitura pitin bat aldatzea eraginkortasuna asko handitzeko edota beste erabilera baterako egokia bihurtzeko.

Gerta liteke botika berri baten osagai aktiboa zoriz aurkitzea ere. Hala gertatu zen, esate baterako, penizilinarekin. Historia ezaguna da: Alexander Fleming gripearean birusarekin lanean ari zela, bakterio-kultura batzuetan zerbaitek *Staphylococcus* bakterioaren ugalketa eragozten zuela ikusi zuen; bakterio-kultura horiek lizunduta zeudela ohartuta, erruduna lizunaren substantziaren bat zela pentsatu zuen. Eta horrela aurkitu zuen penizilina, urte askoan gehien erabili izan den antibiotikoa.



ARTXIBOKOA

Penizilina antibiotikoa *Penicillium notatum* onddotik ateratzen da.

Claudio Palomo EHUko Donostiako Kimika Fakultateko katedradunaren ustean, senak garrantzi handia du farmako berrien bilaketan. Hain justu,

Lehenengo pausoak EHUren Donostiako Kimika Fakultatean

Euskal Herrian, zenbait botika berri lortzeko lanean, unibertsitateak, ospitaleak eta laborategiak elkarrekin aritzen dira. EHUren Kimika Fakultateko Kimika Organikoko saila da lan horretan parte hartzen dutenetako bat. Hain zuzen, hor ematen da lehen pausoa, hau da, osagai aktibo berriak bilatzen aritzen dira.



A. GALARRAGA

Claudio Palomo EHUko Kimika Fakultatean Kimika Organikoko katedraduna.

Bilaketarako bide bat baino gehiago dituzte. Duela urte batzuk peptidoak sortzeko metodologia propioa garatu zuten. Peptidoak 3-4 aminoazidoz osatutako molekulak dira, eta, txikiak diren arren, eragina izan dezakete. Oraintxe bertan peptido horietako bat ari dira aztertzen. Iñaki Gamboa irakasleak dioenez, prozesua ez da batere erraza, baina, ondo ateraz gero, aurrerapauso garrantzitsua izango delakoan daude.

Kimika Organikoko sailean zori hutsez aurkitutako molekula bat probatzen ari dira; ikerketa lehen faseetan bada ere, oso emaitza onak ematen ari da.

Hala ere, guztia ezin zaio zoriari egotzi; Flemingean aurkikuntza 1928an gertatu zen, baina bai 1875ean bai 1925ean, lizunak bakterioen aurkako eragina zuela idatzi zuten beste ikertzaile batzuek; ez ziren gehiago sakontzeko gai izan, ordea. Beraz, botika berri bat aurkitzeko, zortea ez da nahikoa. ➔



P. JEFFREY / ACT INTERNATIONAL

Enpresa farmazeutikoek ez dute diru asko gastatzen garatu gabeko herrialdeetan aruntak diren gaixotasunen aurkako botikak ikertzen, gero irabazi gutxi ematen dutelako.

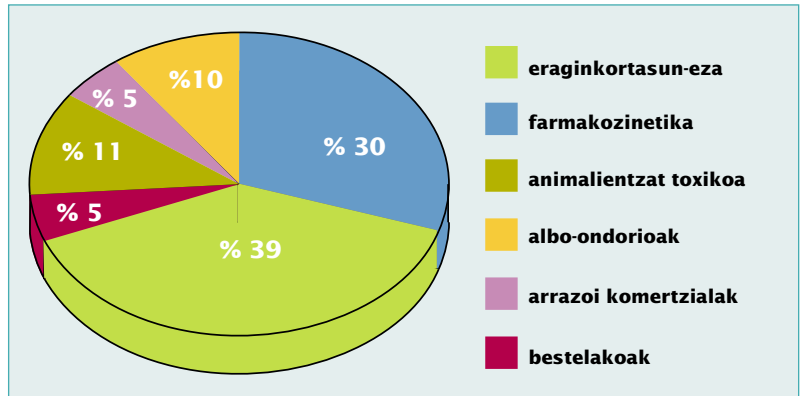
Lehenengo probak

Osagai aktiboa naturatik hartu, aurretik ezagutzen direnak aldatuz lortu edo laborategian sortu, kasu guztietan hurrengo pausoa gramo batzuk sintetizatzea da. Horiekin, molekula hautagaia- ren lehenengo probak egiten dira. Sarritan, molekulak oso eraginkorrak dira saiodietan, baina oso gutxi gainditzen dituzte saio klinikoak hasi aurreko probak, eta, noski, are gutxiago dira bukaerara iristen direnak. AEBetako datuen arabera, laborategian ikertzen hasten diren 5.000 konposatutatik, bost besterik ez dira iristen gizakietan probatzera. Eta bost horietatik bat bakarrik da klinika medikora iristeko bezain eraginkorra eta segurua.

Lehenengo proben helburua osagai aktiboaren ezaugarriak zehatz-mehatz ezagutzea da: ezaugarri fisiko-kimikoak, egonkortasuna, disolbagarritasuna... Horretaz gain, osagaiaren eragina *in vitro* aztertzen da; horretarako, sistema ez-zelularrak (prestakin entzimati-koetan) eta animalien edo gizakien zelula-kulturak erabiltzen dira.

Farmakotik medikamentura

Aurrera egiteko, beste pauso garrantzitsu bat eman behar da: farmakoa- rekin medikamentua egin behar da. Normalean sinonimotzat hartzen dira farmakoa eta medikamentua, baina Jose Luis Pedraz EHuko Gasteizko Farmazia Fakultateko katedradunak



Britania Handian egindako ikerketa batean, aztertzen ari ziren 319 produktuetatik 198 (% 62) baztertzeko arrazoiak jaso ziren.

azaltzen duenez, ez dira gauza bera: eragin farmakologikoa duen molekula da farmakoa, eta sendatzeko hartzen den prestakina, berriz, medikamentua.

“farmakoa eta medikamentua sinonimotzat hartzen dira, baina ez dira gauza bera”

Hain justu, farmazialarien lana horretan datza, farmakoarekin gaixoak hartzeko moduko prestakina egitean alegia. Prestakinak, bide batetik edo bestetik hartzeko modukoa izateaz gain,

beste ezaugarri batzuk ere bete behar ditu; esaterako, egonkorra izan behar du, hartu ondoren osagai aktiboa askatu egin behar da eta eragiteko gai izan behar du. Hori guztia lortzea ez da batere erraza, eta gerta liteke molekula hautagai eraginkor bat albo- ratu behar izatea ezin delako medikamentua prestatu. Pedrazen ustez, geneak edo DNA zatiak eta antzeko molekula ahaltuak medikamentu bihurtzeko gai izatea da egungo farmakologiaren erronketako bat. Izan ere, gaitzak sendatzeko oso baliagarriak izan litezkeen arren, oraindik ez dago horiek beste botikak bezala hartzeko modurik.

Molekula eragilearekin medikamentua prestatzea lortzen denean, toxikotasun probak hasten dira animalietan. Lehen saioak saguekin egiten dira, batetik, txikiak direnez ez delako kantitate handirik behar eta, bestetik, sagueetan araututako prozedurak daudelako toxikotasuna neurtzeko. Gero, animalia handiagoekin ere egiten dira probak.

Saio horietan dosi hilgarriaren eta eraginkorraren artean zenbateko tartea dagoen aztertzen da; zenbat eta tarte handiagoa egon, orduan eta segurua- goa da botika, noski. Gainera, zein eragin kaltegarri azaltzen diren ikusten da, bai berehala, bai epe luzera, bai hurrengo belaunaldietan azal daitezkeenak (organoren batean metatzea, minbizia, jaiotzetiko malformazioak, mutazioak...).

Botika berriaren toxikotasuna aztertzeko lehen probak saguekin egiten dira.



ARTXIBOKOA

Saio klinikoetan parte hartzen duten boluntarioak botikak eragin dezakeenaren jakitun dira, eta nahi dutenean utz ditzakete probak.



ARTXIBOKOA

Botikaren segurtasuna neurtzen gizakietan

Aurreko proba guztien emaitzak onak direnean, botikak gizakiongan zein eragin duen ikusi behar da. Horretarako, saio klinikoak egiten dira, eta eragin terapeutikoa eta ondorio kaltegarriak aztertzen dira. Emaitzen arabera, terapiarako balio duen ala ez erabakitzen da, eta, balio badu, dosiak eta posologia (noiz eta zenbatetan hartu) zehazten dira.

“gizakiongan botikek zein eragin duten ikusteko egiten dira saio klinikoak”

Saio klinikoak lau fasetan bereizten dira, helburuen arabera. Hurrenez hurren, hauek dira lau fase horien helburu nagusiak: segurtasuna aztertzea, eraginkortasuna neurtzea, beste botikekin alderatzea eta, merkaturatu ondoren, jarraipena egin eta ikerketetan sakontzea.

Lehenengo fasean, beraz, botika segurua dela frogatu behar da. Fase horrek egundoko garrantzia du, ordura arte substantzia hori ez baita inoiz gizakietan probatu. Eta emaitzak onak ez badira, ikerketa berehala uzten da bertan behera. Probak boluntario osasuntsuekin egiten dira, eta aipatzekoa da dena delako botika horrek eragin dezakeenaren jakitun direla eta nahi dutenean probak utz ditzaketela.

Saio klinikoan hastapenetan, zenbateko dosiak erabili erabakitzea da zailena. Abiapuntua animaliekin egindako esperimenduak izaten dira; hasierako dosia animalietan eraginkorra denaren % 1-2 izaten da, eta gehieneko dosia, berriz, animaliek onartzen duten gehienekoaren % 10-16. Lehenengo azterketetan dosi bakarra ematen da, eta gertatzen dena ikusi ondoren erabakitzen da hurrengo eman ala ez. Pixkanaka dosia handitzen joaten dira ikertzaileak, eragin kaltegarri onartezinak antzeman arte.

Ahal den parte-hartzaile gutxienekin (30-100) ahal den informazio gehiena lortu nahi izaten da. Gorputzak botika nola hartzen duen ikusteko, bizi-konstanteak eta bihotzaren jardura neurtu eta odol- eta gernu-analisiak egiten dira. Geroago azterketa farmakodina-

Gasteizko Garapen Farmazeutikoaren Unitatea

Donostiako Kimikako Fakultatean hasitako lanak Gasteizko Farmazia Fakultatean izan lezake jarraipena. Hain zuzen, LEIA Fundazioaren barruan, Garapen Farmazeutikoaren Unitatea osatzen dute Farmazia eta Teknologia Farmazeutikoko sailak eta Txagorritxu Ospitaleko Entsegu Klinikoen Unitateak.

Farmazia Fakultatean molekula hautagaiak aztertu eta haren ezaugarriak zehazten dituzte. Molekularen bat baliozkoa dela ikusten badute, medikamentua prestatzen dute. Gero, Txagorritxu Ospitaleko Entsegu Klinikoen Unitatean, lehen faseko saioak egiten dituzte boluntarioekin. Haiei egin beharreko odol- eta gernu-analisiak ere Farmaziako sail horretan egiten dituzte. Dena ondo badoa, saio klinikoaren bigarren fasera pasatzen dira, baina horretarako beste ospitale batzuen laguntza behar dute.



A. GALARRAGA

Jose Luis Pedraz EHUko Gasteizko Farmazia Fakultateko katedraduna.

Horretaz gain, medikamentu generikoak ere prestatu eta probatzen dira Gasteizen, eta horietako batzuk Azpeitiko Litaphar laborategiaren bidez merkaturatzen dira.

Etorkizuna gaur hasten da

XX. mendeko farmakologiak asko aurreratu zuen kimikari, farmakologiari eta klinikari esker. Hemendik aurrera, berriz, aurrerape-
nak biologia molekularrean, genomak eta proteoman, bioteknologian, kimika konbina-
torioan, bioinformatikan eta robotikan oina-
rrituko direla uste dute adituek.

Zalantzarik gabe, geneen identifikazioak gaixotasunak ulertzeko modu berri bat ekarri du. Zelularen funtzioen kontrol genetikoak zein den jakinda, gaixotasunei aurre hartzeko edo haiek sendatzeko bide berriak zabaltzen dira. Gene-terapia alde batera utzita ere, genoma ezagutzeak sendagai berrien jomugak aurkitzea dakar. Proteomikak, berriz, genomaren produktua aztertzen du; beraz, aurrekoaren osagarria da.

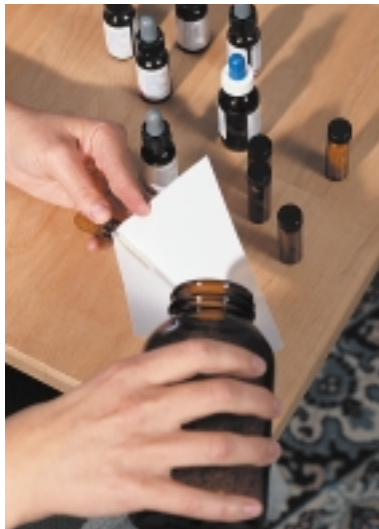
Bestalde, talde etnikoen artean aldeak daude botikak metabolizatzeko garaian, eta gerta liteke gehiengoarentzat mesedegarria den botika batek batzuei kalteak eragitea. Farmakogenetikak norbanakoaren genotipoaren eta botikak metabolizatzeko gaitasunaren arteko erlazioa aztertzen du.



ARTXIBOKOA

Kimika konbinatorioak aurrerapen izugarria ekarri du sintesiko kimikan. Gaur egungo teknologiaz, inoiz baino azkarrago lor daitezke molekula interesgarriak. Molekula horien guztien artetik benetan balio terapeutikoa dutenak zein diren jakiteko, eraginkortasun handiko bahetze-metodo azkarrak erabiltzen dira. Horrela, astean 50.000-60.000 molekulen bereizgarriak ezagutzen dira zehatz eta zorrotz. Hori dena bioinformatikari zor zaio, ezinbesteko tresna baita hainbeste datu berehala ulertzeko eta tratatzeko.

Hala eta guztiz ere, ez dira alboratu behar sendatzeko gaitasuna duten substantzia naturalak. Orain arte, Lurraren baliabideen % 10 bakarrik ustiatu da, beraz, altxor asko dago oraindik ezkutuan. Horren garrantziaz jabetzeko, nahikoa da gehien saldutako botikak zein diren ikustea: adibidez, AEBetan joan den urtean gehien saldu ziren hamar botika ez proteikoetatik bederatzita jatorri naturalekoak dira, besteak beste, ziklosporina, lobastatina, klaritromizina, prabastatina eta altobastatina.



ARTXIBOKOA

Saio klinikoetan, boluntarioek ez dute jakiten hartzen ari direna botika ala plazebo bat.

mikoak (botikak zein eragin dituen gorputzean) eta farmakozinetikoak (gorputzaren metabolismoak nola eragiten dion botikari) egiten dira, eta beste janari edota botika batzuekin duen elkarrekintza ikusten da. Horrekin guztiarekin, segurua den ala ez frogatzen da. Botika noiz eta nola eman erabakitzeke ere balio dute probek.

Segurua bai, baina... eraginkorra da?

Bigarren fasean, botikaren sendatzeko ahalmena aztertzen da. Ordura arte, segurtasunari bakarrik begiratu zaio, baina kalterik ez eragiteak ez du esan nahi mesede egiten duenik. Bigarren fasean, beraz, balizko eragin mesedegarria egiaztatu eta sendagaia emateko arau eta dosi egokienak zein diren erabakitzeke probak egiten dira.

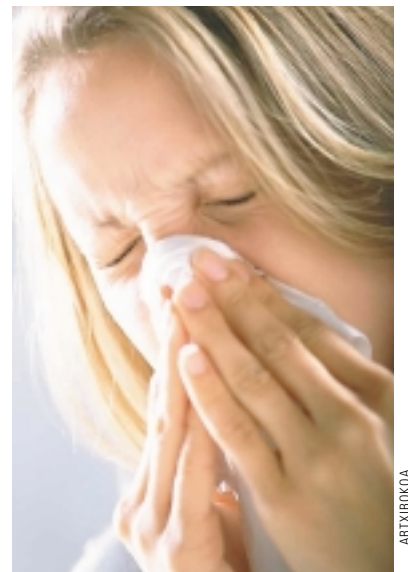
Urtebetetik hiru urtera bitartean irauten du bigarren faseak, eta 100-400 lagunaren parte-hartzea behar da, horietako batzuk pazienteak. Azkenean, dosiaren eta eraginaren arteko erlazioa zein den jakiten da. Saioetan beti egoten da kontrol-talde bat, eta azterketak ausazkoak eta itsuak izaten dira; hau da, parte-hartzaileak ez daki botika ala plazebo hartzen ari den. Batzuetan saio itsu bikunak egiten dira; hau da, parte-hartzaileei botika ematen dien ikertzai-
leak ere ez du jakiten zer ari diren hartzen. Hartara, emaitzak objektiboagoak dira.

Merkaturatu aurreko azken fasea

Hirugarren faseak sendagaia merkaturatu aurretik egiten diren azkeneko probak biltzen ditu. Fase horretan, dagoeneko merkaturatu dauden eta erabilera terapeutiko bera duten beste botika batzuekin alderatzen da botika. Gainera, pazienteak egoera normalean baleude bezala egiten dira azterketak; hau da, botika hartu beharko luketen ordu eta egoera berean hartu behar dute dosia, ohiko jarduerarekin eta janariarekin segitu behar dute...

“aurrena botika segurua dela bermatu behar da, eta gero aztertzen da sendatzeko ahalmena”

Ez da ahaztu behar botika gaixoei zuzenduta dagoela. Horregatik, hirugarren faseko boluntarioek ahal bezain ondo ordezkatu behar dituzte botika hartuko duten gaixoak. Alabaina, ez da beti erraza izaten, arazo etikoak sortzen baititu gaixoei, ahuleki, umeei, zaharrei eta haurduneei probak egiteak.



ARTXIBOKOA

Saio klinikoetan hirugarren faseko boluntarioak pazienteak izaten dira.



ARTXIBOKOA

Umekin probak egiteak arazo etikoak sortzen ditu. Alabaina, beharrezkoa da botikek haietan duten eragina neurtzea.

Talde horiek gainerakoak baino ahulagoak direnez, ikertzaile batzuek probetatik kanpo uzten dituzte. Gehiegizko babesa, ordea, ez da mesedegarria izaten, saioetan baztertutako populazioak ere egunen batean botika horren beharra izanez gero, inork ez duelako jakingo zein eragin izango duen.

Hori alde batera utzita, oso argi eduki behar da zer lortu nahi den hirugarren fasean, baita zenbat denbora eta diru gastatu nahi den ere. Izatez, sendagai berri asko lehendik daudenak baino eraginkorragoak dira, baina ikusi egin behar da zenbaterainokoa den aldea, askotan ez baita oso handia izaten. Kasu horietan, agian, hobe da ikerketa bertan behera uztea, aldea txikia izanda ez duelako hainbeste diru eta denbora xahutzea merezi.

GALARRAGA



Sendagai generikoen kasuan, botika egin eta merkaturatu bitarteko tartea laburragoa da.

Kaleratu ondoren ere, ikertzen jarraitu behar

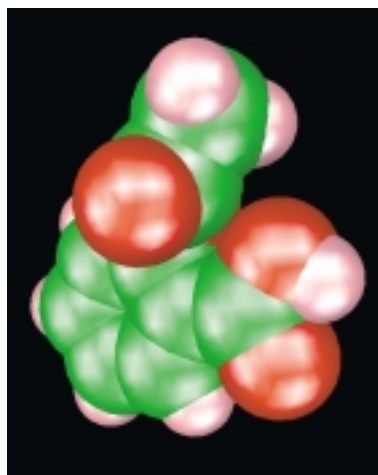
Saio klinikoaren lehen hiru faseetan bildutako informazio guztiarekin, merkaturatzeko baimena eskatzeko txostenak prestatzen dira. Non merkaturatu nahi den kontuan hartuta, Espainiako Medikamentuaren Agentziara, Europako Agentziara, edo AEBetako Elikagai eta Sendagai Administrazioa (FDA) bidaltzen dira txostenak, sakon aztertu ondoren kaleratzeko baimena eman edo uka dezaten.

“batzuetan, botika merkaturatu eta gero, erabilera berriak aurkitzen dira”

Erabakitzerako, baina, denbora asko pasatzen da askotan, sarri datuak osatzeko edo proba gehiago egiteko eskatzen dute eta. Lidia Larrañaga Azpeitian dagoen Litaphar laborategiko zuzendari teknikoaren esanean, medikamentu generikoen kasuan urtebete inguru irauten du prozesu horrek. Medikamentua guztiz berria denean, noski, asko luzatzen da baimena lortzeko prozesua.

Baimena jaso eta gero, botika merkatura ateratzen da. Eta orduan hasten da saio klinikoaren laugarren fasea. Fase horren helburua botikaren eraginkortasunari eta segurtasunari jarraipena egitea da. Dezentetan gertatzen da, adibidez, ezarri diren dosiak altuegiak direla; ondorioz, berriro kaleratzen da dosi baxuagoarekin. Gutxiagotan bada ere, gerta liteke saio klinikoetan antzeman ez ziren albo-ondorio larriak agertzea populazioaren talderen batean. Hori dela eta, agian, botika merkatutik erretiratu beharko da.

Beste batzuetan, berriz, fase horretan egiten diren azterketei esker, erabilera berriak aurkitzen dira. Esaterako, aspirinak 105 urte daramatza merkatuan. Hasieran mina kentzeko eta hanturak tratatzeko atera zen, baina orain jakina da bihotzekoak prebenitzeko ere onuragarria dela, eta minbiziaren aurkako borrokan ere erabiltzeko probak egiten ari dira.



ARTXIBOKOA

Aspirina edo azido azetilsalizilikoa 1853tik ezagutzen da, baina oraindik erabilera terapeutiko berriak ikertzen ari dira.

Argi dago sendagai berri bat merkaturatzea lan nekoso, luzea eta garestia dela. Ordainetan, gaitz askoren aurkako erremedioak daude. Dena dela, batzuetan botika gehiegi hartzen da, eta sendagilearen eta norberaren esku dago neurria hartzea. 