

Vývoj nových látek pro anesteziologii

J. Málek

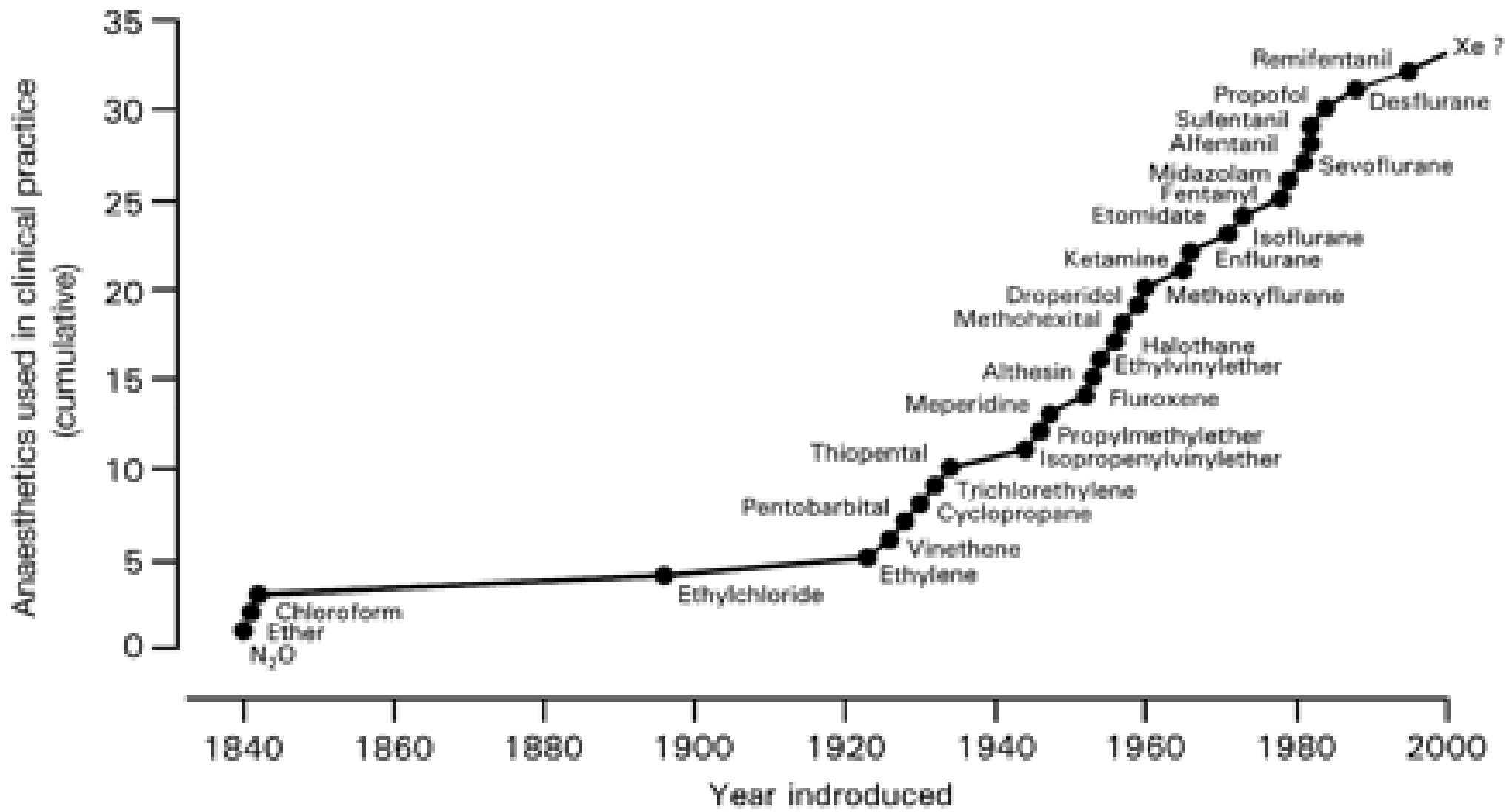
KAR 3. LF UK a FNKV Praha

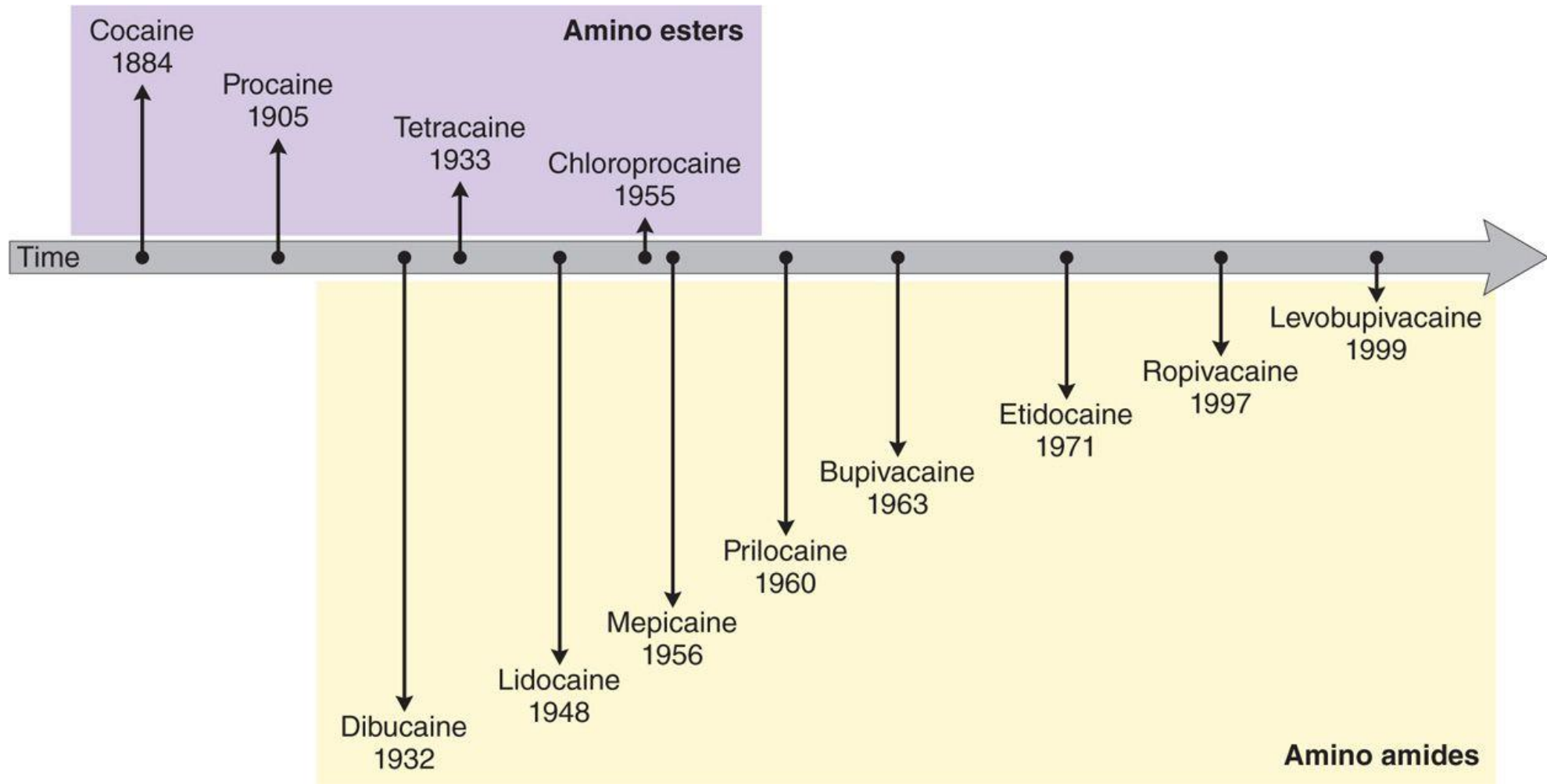
Konflikt zájmů

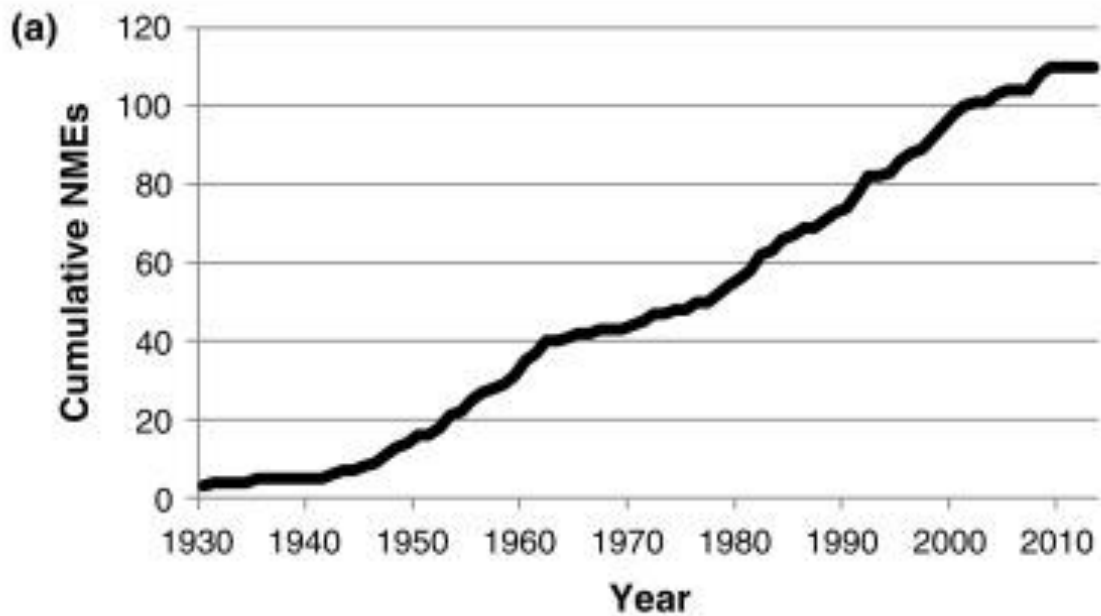
- Přednášková činnost pro Fresenius Kabi

Herold I. Nová farmaka v anesteziologii: pohled za horizont. PGM 2018;20(5):511-518

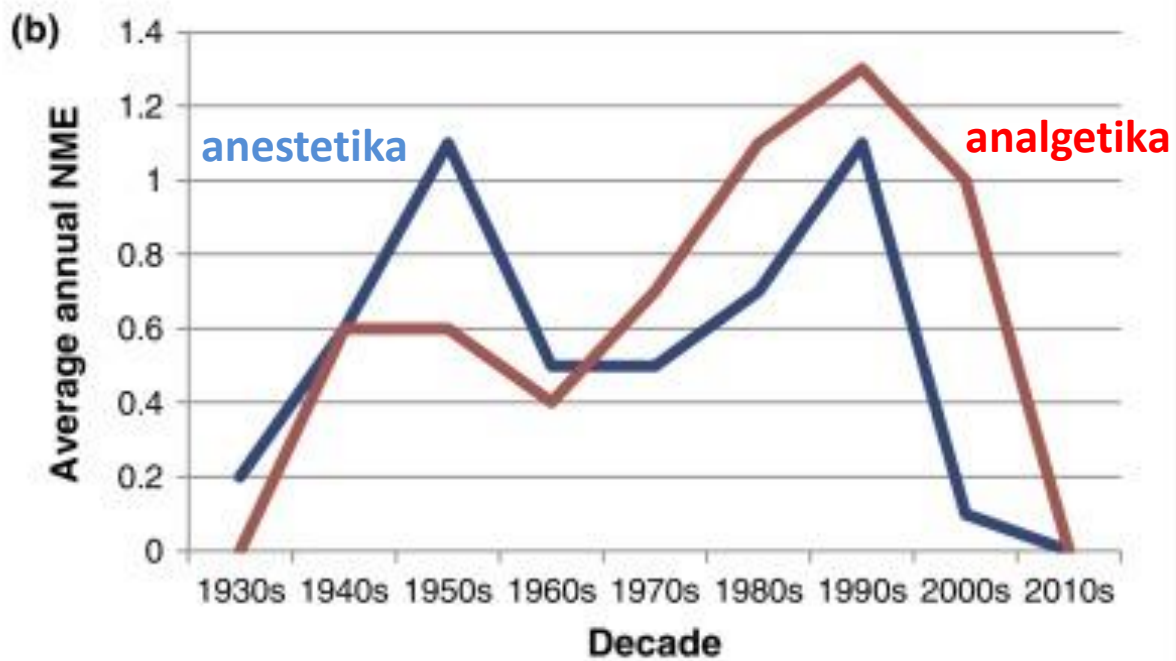








Kumulativní počet nových molekul pro analgezii a anestezii



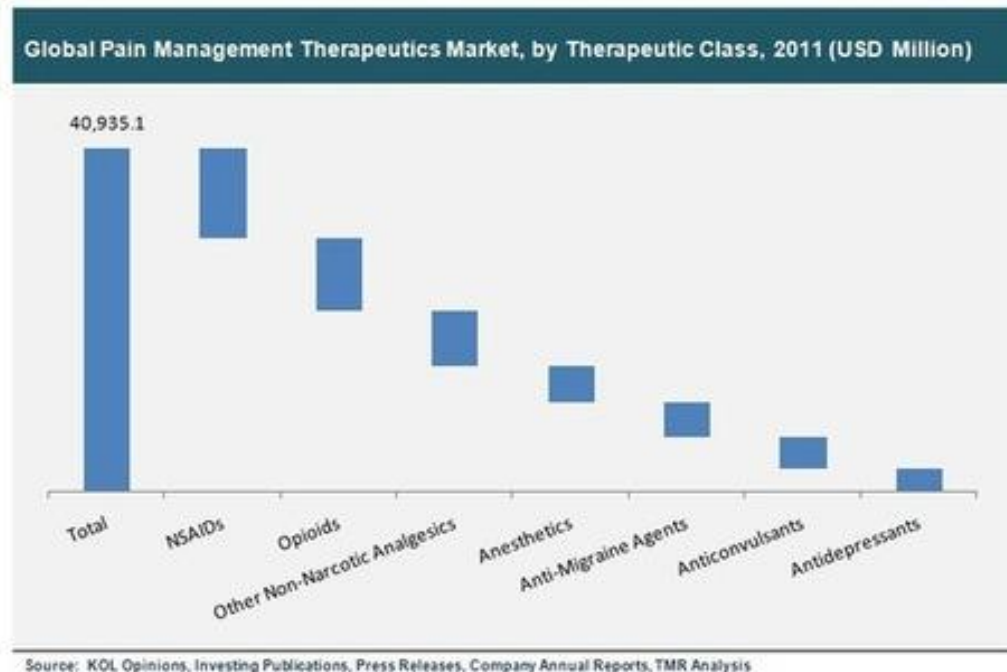
Počet schválených nových molekul pro analgezii a anestezii za dekádu

Kinch MS, 2014

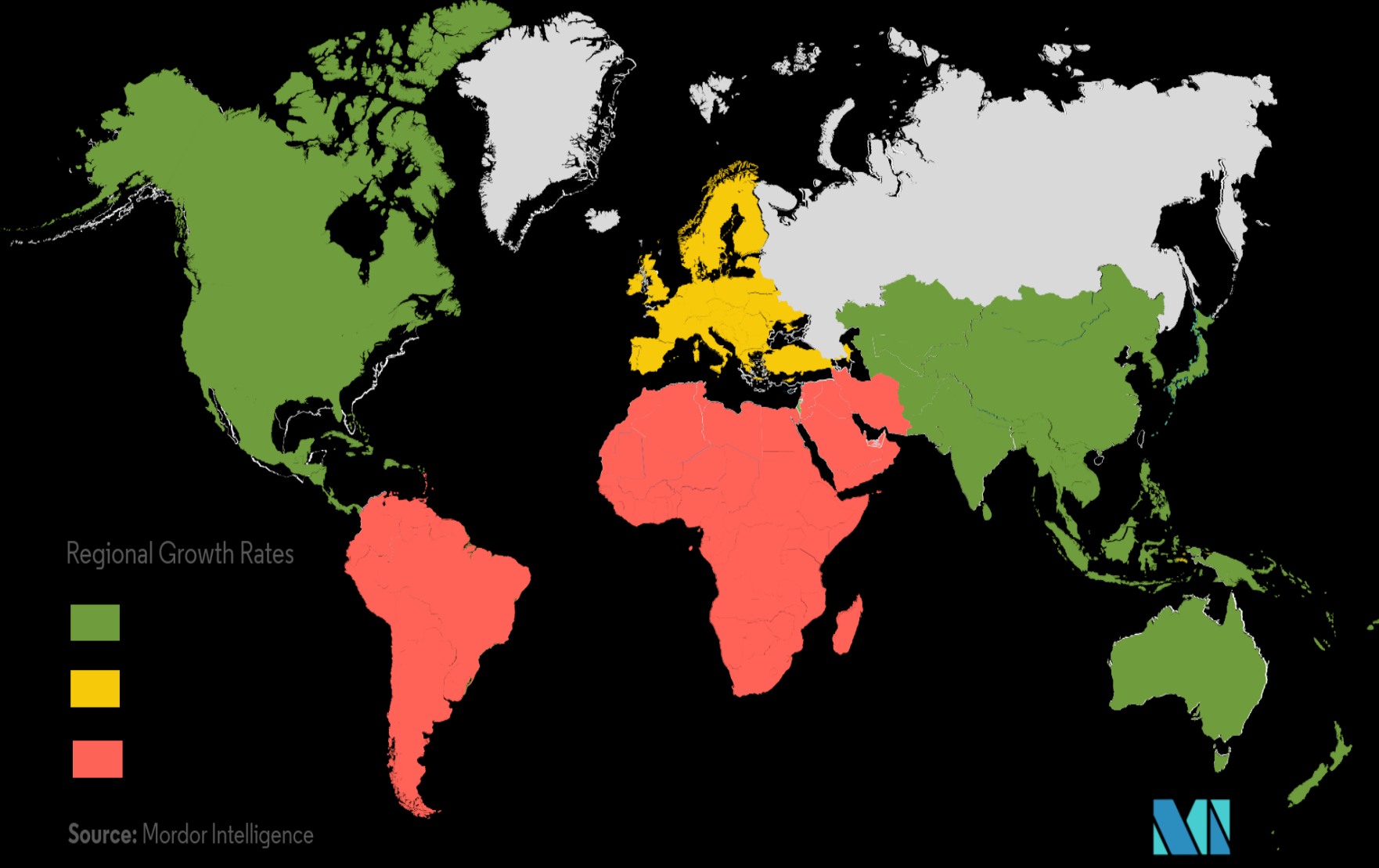
Vyplatí se nová anestetika?

Tanious MK et al., 2017

- Proces vývoje do schválení cca 10 let
- Náklady na vývoj nového léku 2 500 000 000 USD
- Z léků, které prošly fází 1, je schváleno k užití 10 %
- Náklady po schválení 2 800 000 000 USD

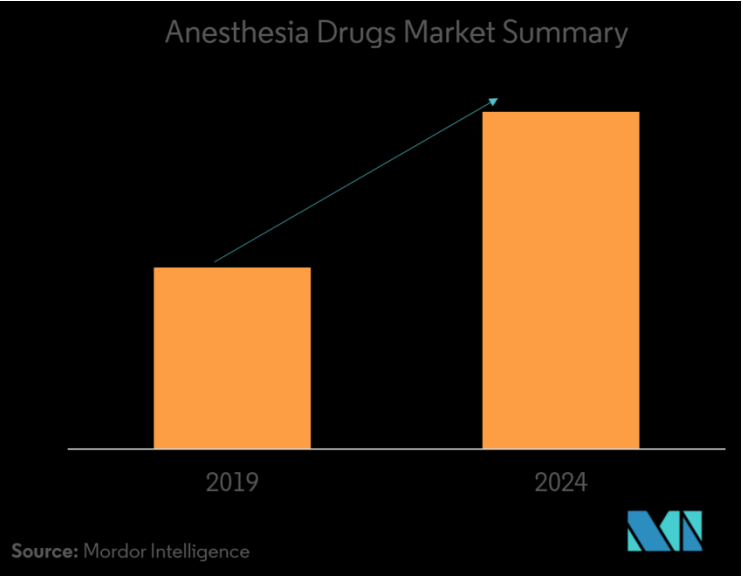


Anesthesia Drugs Market - Growth Rate by Region (2018)



Major Players

1. Baxter International Inc.
2. Abbott Laboratories
3. AstraZeneca
4. F. Hoffmann-La Roche AG
5. B. Braun Melsungen AG



General Anesthesia Drugs Market Snapshot

Market Value in 2019

~US\$ 4,301 Mn



CAGR (2019-2029)

~3%



Largest Segment **By Drug Class**

Propofol



Prominent Market

North America



High Growth Market

China



Key Trends

Increasing Utilization of Anesthesia for Outpatient Procedures



Anesthesia Drugs Market: Revenue Share (%), By General Anesthesia Drugs, Global, 2018

Evropa

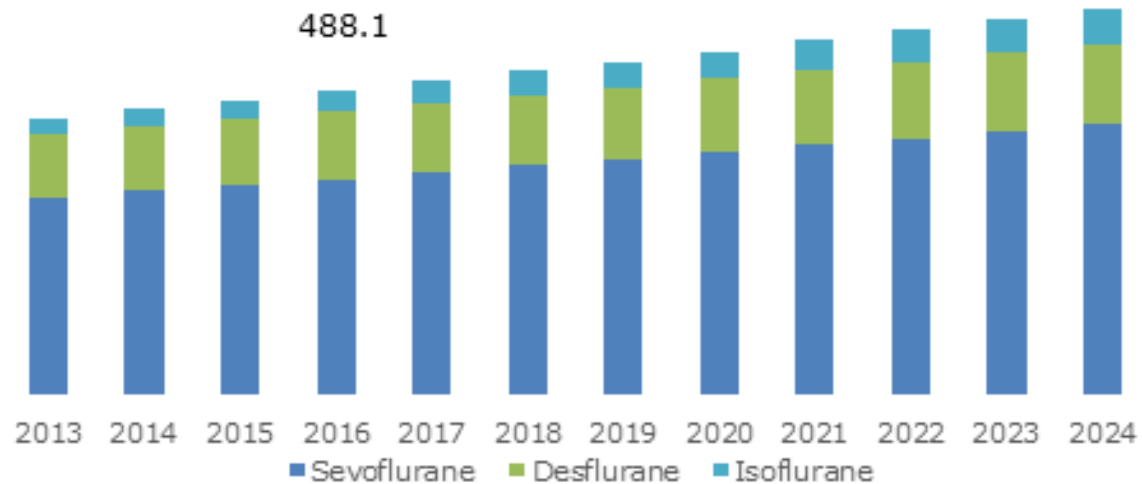


- Propofol
- Sevoflurane
- Desflurane
- Dexmedetomidine
- Remifentanyl
- Midazolam
- Others

Source: Mordor Intelligence

Nová inhalační anestetika

Předpokládaný růst trhu s inhalačními anestetiky (publ. 2017)

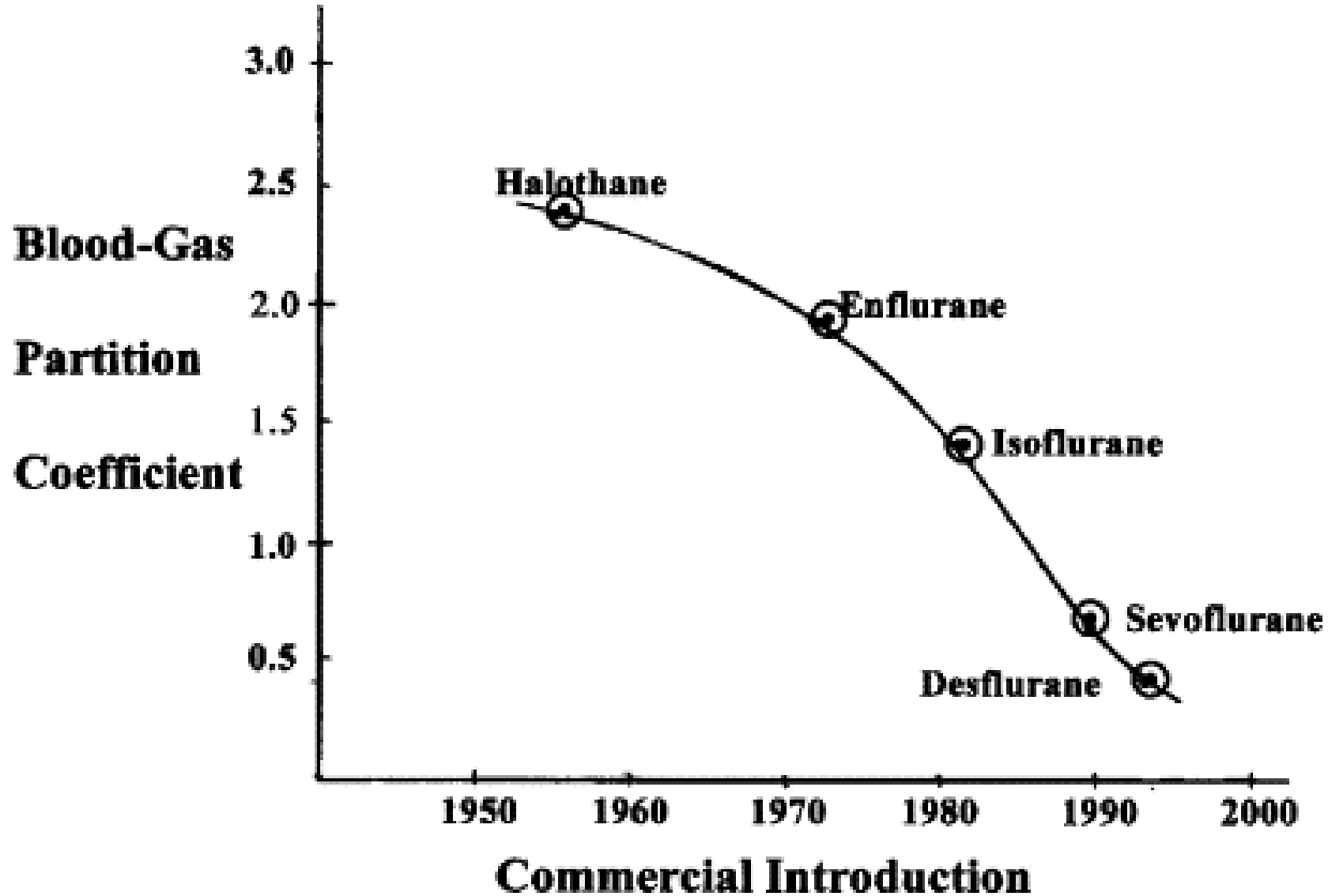


U.S. Inhalation Anesthesia Market, By Product, 2013 - 2024 (USD Million)

Anesthesia Drugs Market Segmentation And Analysis By Recent Trends, Development And Growth By Trending Regions 2018. Rodriguez M, 2018

- Celková anestetika tvoří největší podíl růstu, t.č. nejvíce Indie
- Předpoklad nových preparátů – deriváty propofolu, midazolamu a etomidátu

Je ještě co zlepšovat?



Inhalační anestetika – nové molekuly? Terrell RC,2008

- Snadná odpařitelnost –max. 4 C atomy
- Nehořlavost – limituje počet H atomů
- Stabilita v odpařovači – eliminuje skupiny CH_2ClO -
- Laciná masová produkce (> 2 000 t/rok)
- Po aplikaci výše uvedených kritérii zbývá z cca 4 000 sloučenin asi 250, z nichž téměř všechny byly testovány

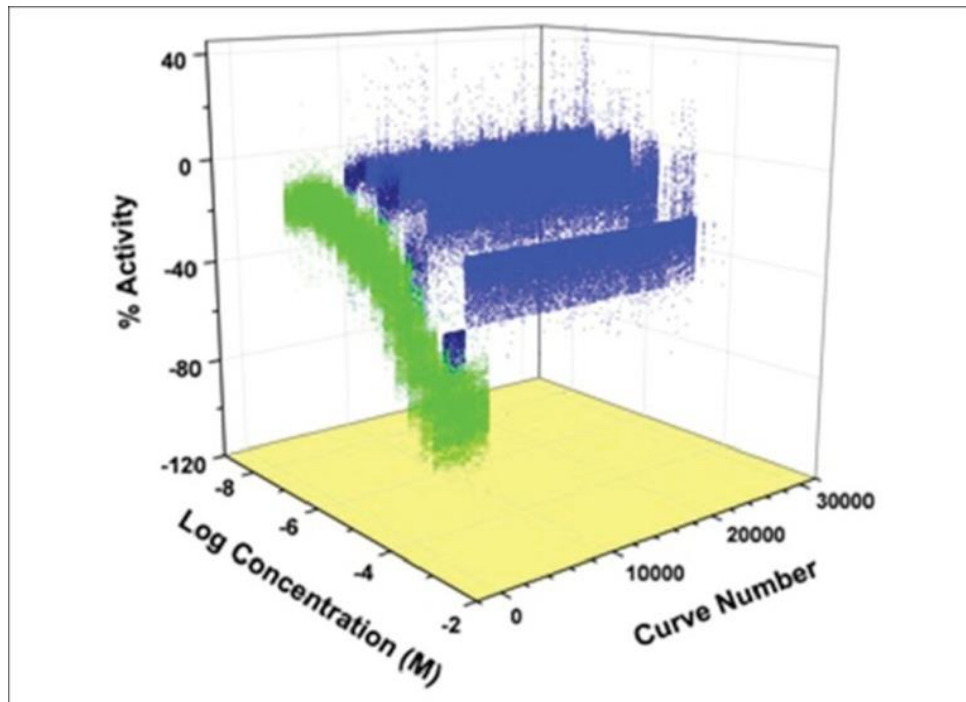
Inhalační anestetika vs. ekologie White SM et al., 2019

- Přímý negativní efekt (skleníkové plyny) + výroba, skladování, transport)
- Celkový trh je cca 12.5 miliónů lahviček (1,12 miliardy USD) s předpokladem růstu na cca 14,9 mil. lahviček do r. 2025 (sevofluran 70 %, desfluran 20 %, isofluran 10 %).
- Roční produkce do atmosféry je asi 0,01% globální produkce CO₂ (0.005/37,1 gt CO₂ ekvivalentu), tj. například asi 418 obletů standardního letadla kolem světa.
- Ekvivalenty produkce CO₂/20 let (CO₂e)
 - Desfluran - jedna lahvička = 1296 kg CO₂e
 - Isofluran - jedna lahvička = 521 kg CO₂e
 - Sevoflurane - jedna lahvička = 132 kg CO₂e
- Low-flow desfluran po 3 dny v týdnu po 40 let = 1755 t CO₂, t.j. jeden transatlantický přelet každý týden
- Vyřazení inhalačních anestetik do r. 2030 (?)

Nová i.v. anestetika

Hledání nových molekul 1 Chitilian HV et al., 2013

- Vztah mezi strukturou molekuly a cílem (vazba na apoferitin, inhibice fluorescence)
- Calya NE et al. **A newly developed anesthetic based on a unique chemical core.** PNAS, 2019



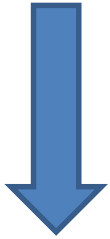
- Matematický model běžných i.v. anestetik
- Počítačové vyhledání molekul vážících se na pomalý GABA-A receptor
- Testování in vitro na řezech z hippocampu hlodavců
- Testování na pulcích a dále na hlodavcích

Inhibice fluorescence v National Chemical Genomics Centre,
25 000 sloučenin, z nich 2 500 vysoce aktivních

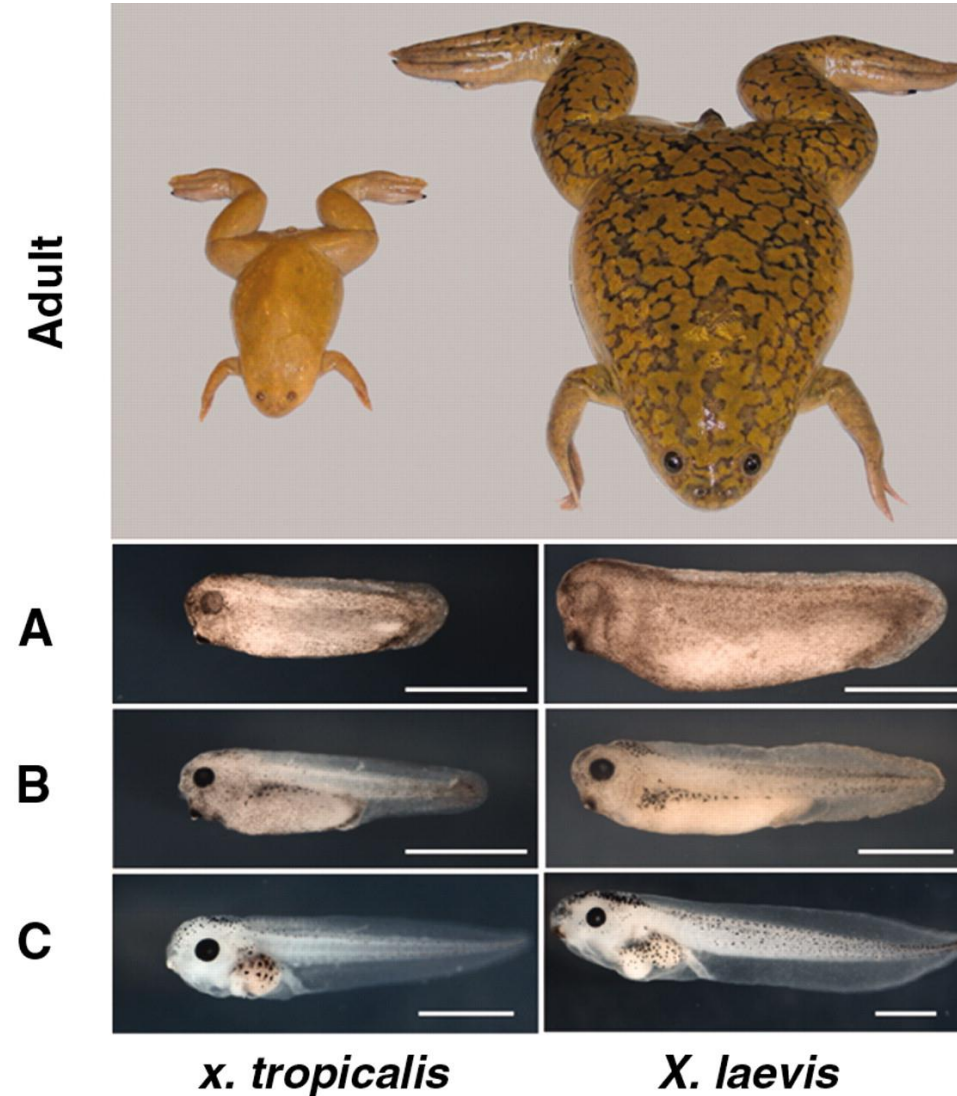
Hledání nových molekul 2

Chitilian HV et al., 2013

- Testování in vitro



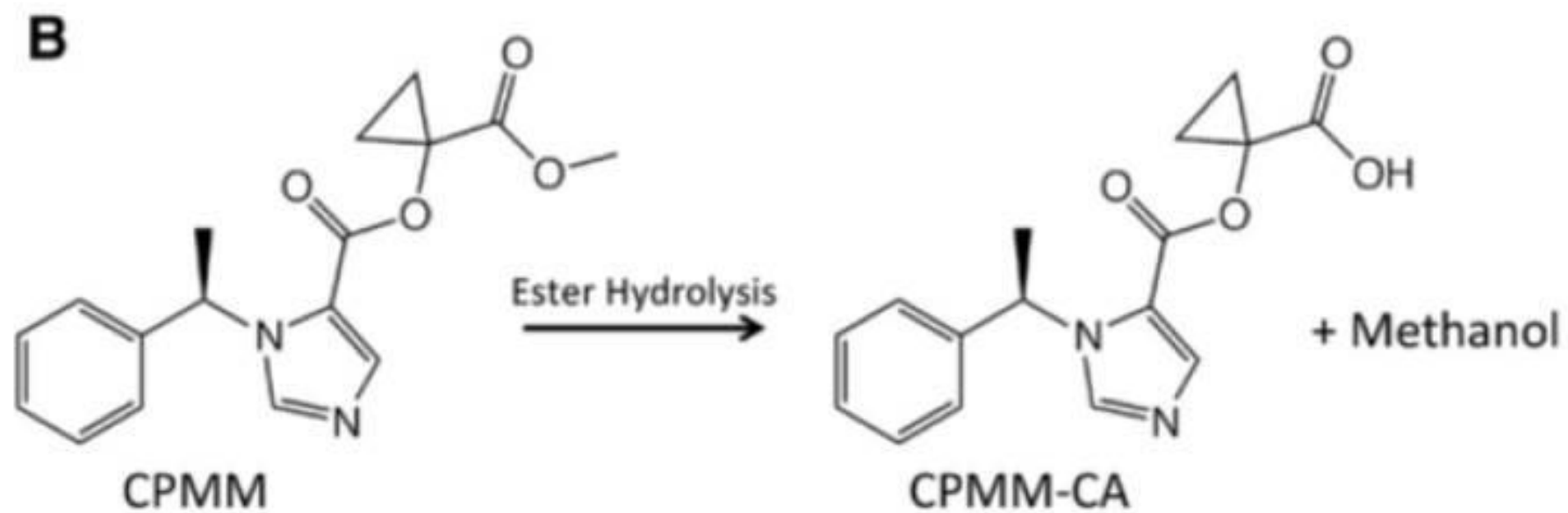
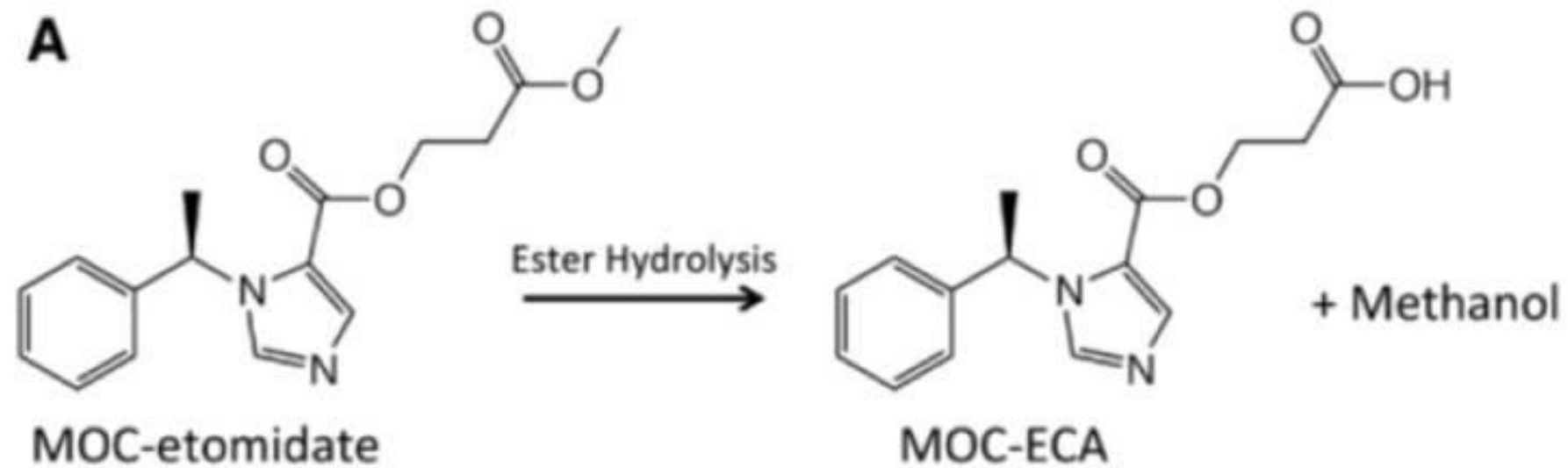
- Sériové testování in vivo
 - Pulci r. *Xenopus* (drápatka)
 - (hlodavci)



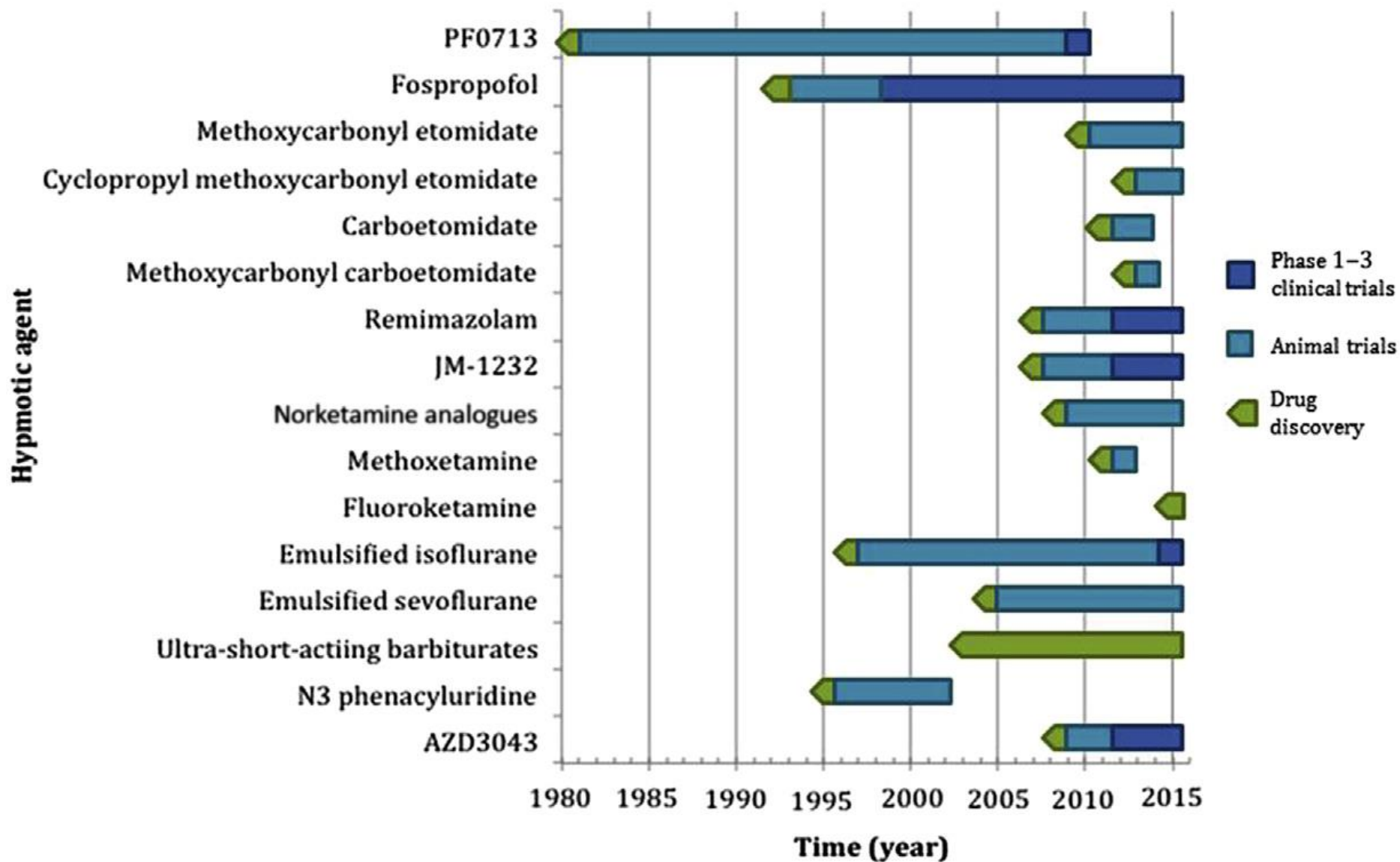
Levnější způsob – modifikace již užívaných látek

„Soft“ (retrometabolická) modifikace

	Name	Year of First Clinical Study	Year of FDA Approval	Relationship to the Modified Parent Anesthetic	Parent Anesthetic, Year of Introduction
1	Eltanolone (5 β -pregnanolone)	1990 [10,11]	–	5 β -Pregnanolone, a steroid anesthetic (stemmed from the paper by Selye in 1941)	–
2	Ketamine S ⁺ enantiomer	1994 [12] 2008 [13]	–	The S ⁺ isomer of ketamine with a faster recovery profile	Ketamine (racemic mixture) 1966
3	ORG-21465	1997 [14]	–	A water-soluble steroid	Althesin 1972
4	Fospropofol (Aquavan)	2005 [15]	2008	A water-soluble prodrug of propofol	Propofol 1977
5	ORG-25435	2010 [16]	–	A water-soluble steroid	Althesin 1972
6	Remimazolam (CNS 7056)	2012 [17]	–	A benzodiazepine designed to be rapidly metabolized by body esterases	Midazolam 1979
7	Phaxan (alfaxalone/cyclodextrin)	2015 [18]	–	Alfaxalone/cyclodextrin formulation, one of two steroids representing althesin (alfaxalone/alfadolone)	Althesin 1972
8	AZD-3043 (THR-918661)	2015 [19]	–	A eugenol compound, designed to be rapidly metabolized by body esterases	Propanidid 1964
9	ABP-700	2015 [20]	–	One of the etomidate analogs with reduced effect on adrenocortical function and rapid metabolism	Etomidate 1973



Suspektní nová intravenózní anestetika Tanious MK et al., 2017



Deriváty propofolu Feng AY et al., 2017

- Cíle: odstranit nestabilitu emulze, hyperlipidemii, KV NÚ, bolest při inj., riziko kontaminace a propofolový sy
- PF0173: rychlý nástup, kardiovaskulární stabilita, delší účinek než propofol – fáze 1, další osud neznámý
- Změna nosného vehikula
 - Emulgované roztoky s jiným vehikulem – studie přerušeny
 - Vodné roztoky
 - Cyklodextriny – vývoj přerušen pro bolestivost
 - Micelové formy – experimenty na zvířatech
- Prodrugs rozpustné ve vodě
 - Fospropofol – schválen, ale t.č. nevyráběn
 - HX0507 a HX0969w ve fázi experimentu

Deriváty midazolamu a GABAergní látky

- Cíle: kratší účinek, nezávislost na P450
- Remimazolam: hydrolýza nespec. esterázami, nástup 1 – 3 min., context s. h. 7 min. - fáze 3
- Substance BB – GABA-ergní bez NÚ na hemodynamiku a nadledviny – experiment na zvířeti Calya NE et al., 2019
- JM-1232(-) GABA-ergní látka s rychlým nástupem účinku a zotavením, fáze 2 Kodai Ikemoto et al., 2015, Sneyd JR et al., 2012

Analoga etomidátu

Valk BI et al., 2018

- Cíl: krátký účinek, bez adrenokortikálního efektu
- Metoxycarbonyl (MOC)-etomidát; rychlý nástup účinku, možnost kumulace – vývoj asi zastaven
- Carboetomidát – pomalejší nástup i odeznění, bez AC efektu – experiment na zvířeti
- Metoxycarbonyl carboetomidát – podobný carboetomidátu, rychleji metabolizován
- Cyklopropyl MOC etomidát (CPMM, též ABP-700); rychlý nástup účinku, delší efekt, než etomidát, ale context sens. lifetime 4 min., bez adrenokortikálního efektu, fáze 2

Deriváty ketaminu

- Cíl: rychlý nástup, krátký účinek, absence psychomimetických účinků
- S(+)-ketamin – registrován v řadě zemí
- Methoxetamin – t.č. jen designerská droga (MXE, Mexxy), několik úmrtí <https://psychonautwiki.org>
- Fluoroketamine – rekreační droga? <https://psychonautwiki.org>
- Esterová analoga norketaminu; rychlý nástup i odeznění účinku, snad menší výskyt psychomimetických účinků – experiment na králících Harvey M et al., 2015

Emulgovaná inhalační anestetika

- Cíl: rychlý nástup, absence odpařovače
- Emulgovaný isofluran – fáze 1
- Emulgovaný sevofluran – experiment na zvířeti
- Nevýhody
 - Bolest při aplikaci
 - Pach

Ultrakrátce působící barbituráty Tanious MK et al., 2017

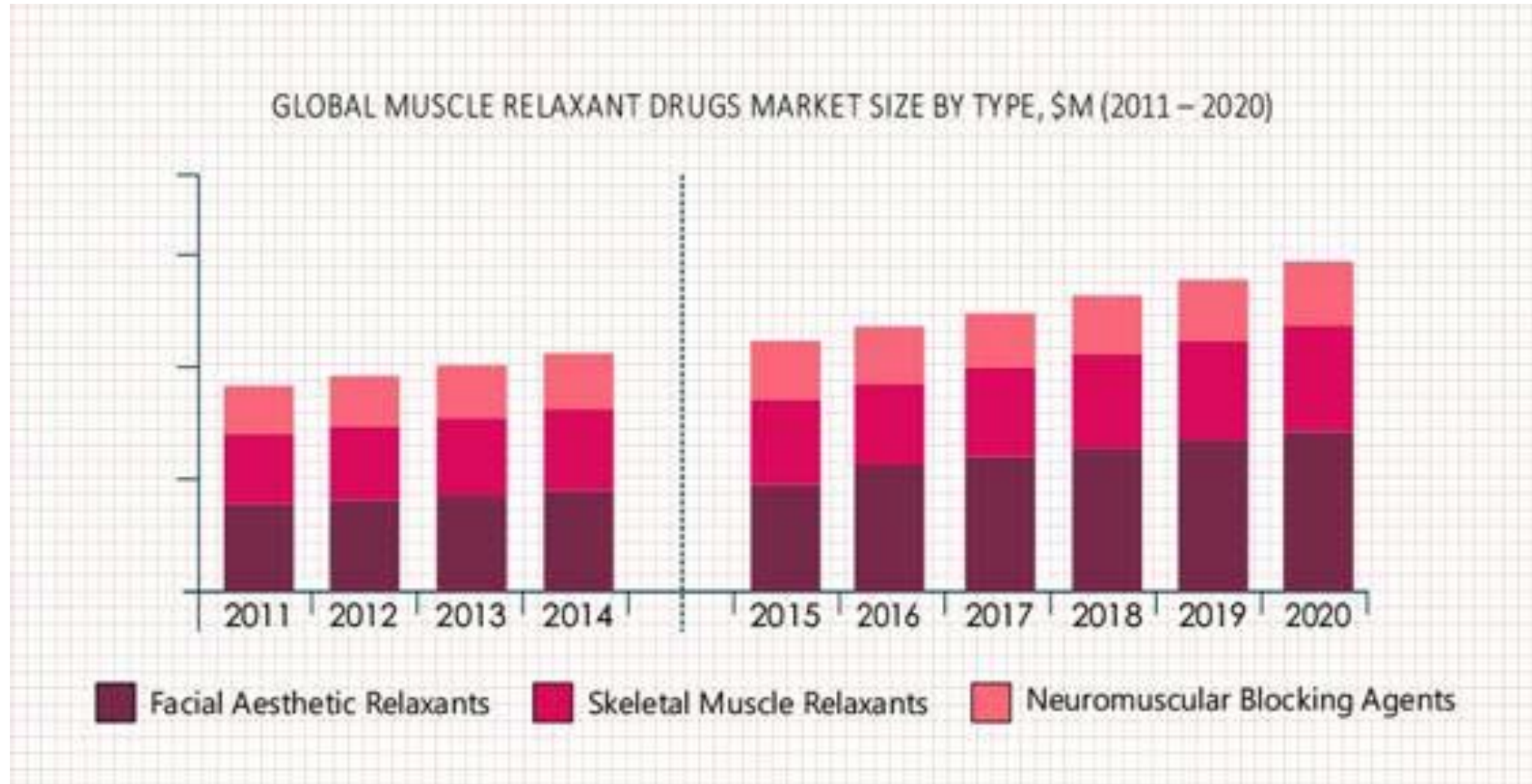
- Cíle: rychlý nástup i odeznění účinku eliminací, nejen redistribucí, méně KV účinků
- Esterové deriváty kyseliny barbiturové a thiobarbiturové – patenty na molekuly 2002 a 2010, další osud neznámý

Nové látky

- N3 fenacyluridin – vývoj zastaven pro NÚ v 2008
- JM-1232(-) GABA-ergní látka s rychlým nástupem účinku a zotavením, fáze 2 Kodai Ikemoto et al., 2015, Sneyd JR et al., 2012
- AZD 3043, podobný propanididu – fáze 2
- Phaxan (alfaxalon), podobný propofolu bez oběh. deprese a bolesti – fáze 2

Nová svalová relaxancia

Předpokládaný růst trhu se SR



Honba za „ideálním SR“

- Ultrakrátký nástup účinku
- Variabilní farmakokinetika odpovídající požadované délce akce (ultrakrátké trvání účinku)
- Selektivní účinek na N Ach receptory (žádné muskarinové vedlejší účinky)

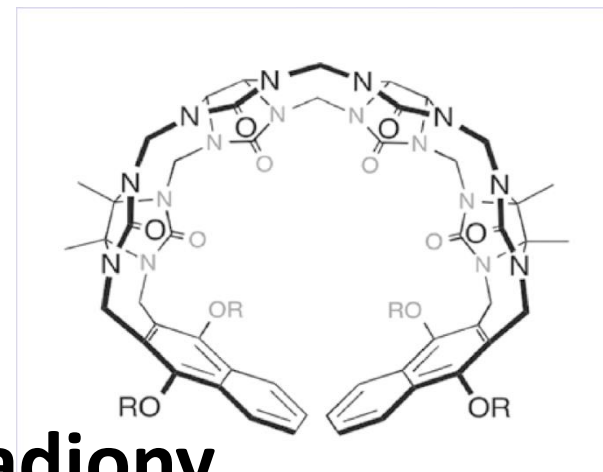
Očekávání (a zklamání?)

- 1980 atracurium a vecuronium symbolicky pohřbívají suxamethonium, z dálky přihlíží pancuronium, metocurin, d-tubocurarin
- 2010:
 - atracurium → cis-atracurium
 - vecuronium → rocuronium
 - v propadlišti zmizely docaxurium a rapacuronium
 - používáme stále suxamethonium a neostigmin

Svalová relaxancia

Heerdt PM et al. 2015, de Boer HD et al., 2018

- Cíl: NDSR, rychlý nástup, bez uvolnění histaminu, krátký účinek nebo antagonizace bez efektu na Ach receptory
- Gantakurium – ultrakrátké SR, antagonizace L-cysteinem (endogenním), uvolnění histaminu ve větších dávkách
- CW 002 – modifikace gantakuria, delší účinek, neuvolňuje histamin – fáze 1
- CW 011 – experimenty na zvířatech

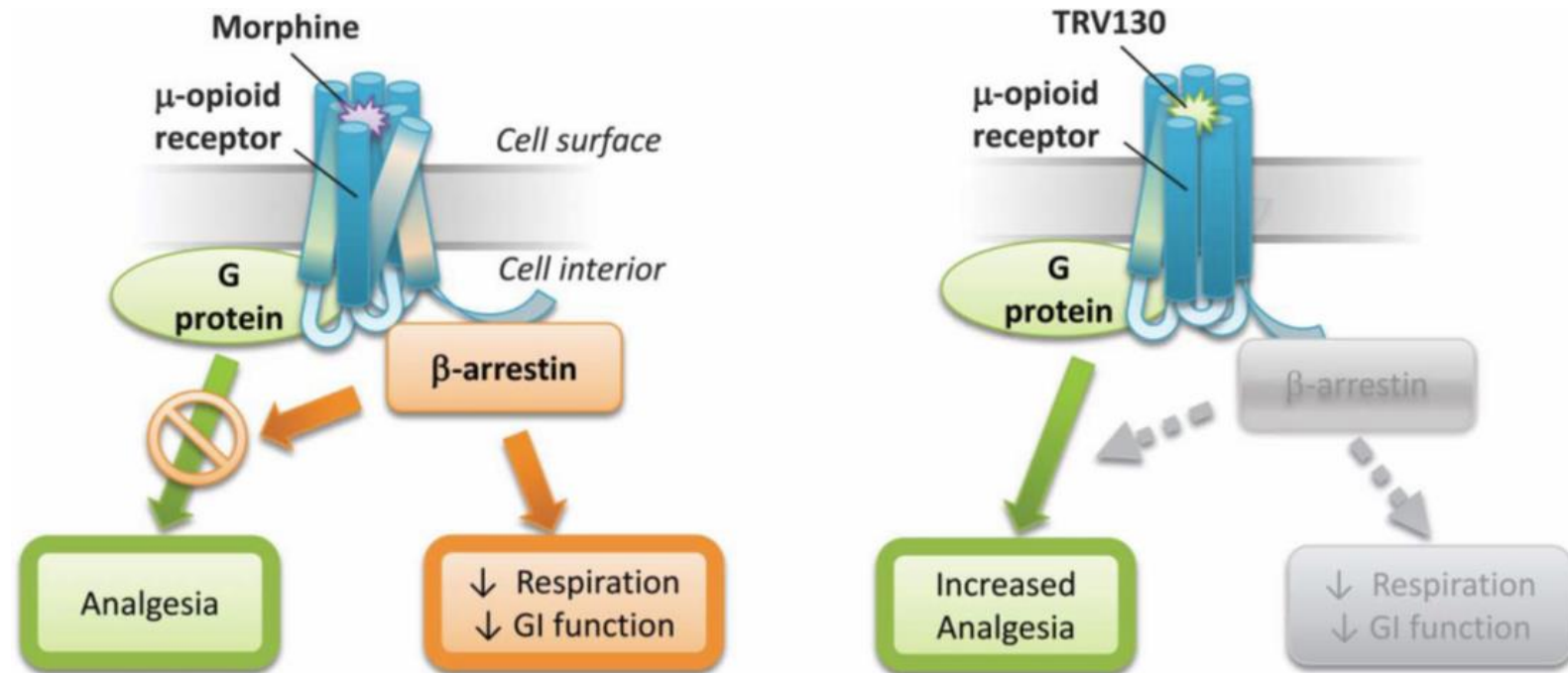


- Nástupci sugammadexu: L cystein, **calabadiony**

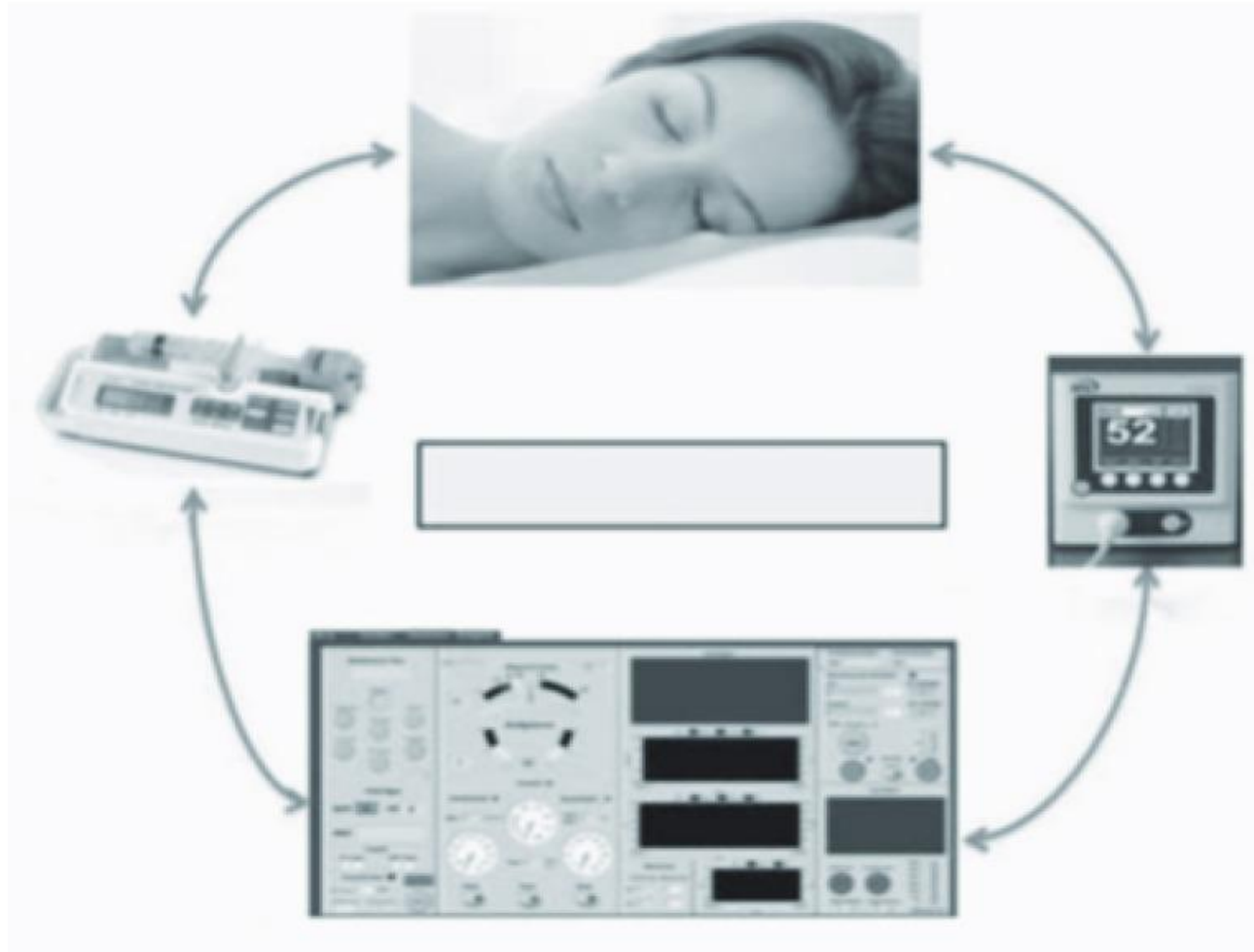
Nové opioidy

Opioidy

- CR845 (Difelikefalin) i.v. i p.o., agonista periferních kappa receptorů, bez průniku do CNS a bez potenciálu pro dechovou depresi, abuzus, PONV, svědění – fáze 3. Pouze firemní publikace Hesselink JMK, 2018
- Oliceridin – selektivní agonista na GP části mí receptoru – fáze 2



Nové způsoby podání



Adaptováno z Mahmoud M. et al., F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev)