

İLAÇTA AR-GE ÇALIŞMALARI: FİRMALAR VE YENİ İLAÇLAR

FİRMALAR

MERCK&COMPANY

Çev: Ecz. Özlem Acar*

Kaynak: Pharma Business

Ocak-Şubat 2002, s:54.

Hem dünya hem de ülkemiz ölçeğinde, ilaç tüketimi kadar, üretimi de büyük bir hızla artıyor. Yeni teknolojik gelişmeler ve bu gelişmelerin en önemli bazurlayıcısı olan bilimsel bilgi birikimi inanılmaz bir hızla yol alıyor ve bu baş döndürücü hız karşısında kimi zaman gelişmelerden haberdar bile olamıyoruz. Oysa, bilimsel bilginin geldiği aşamadan haberdar olmak, onu takip etmek, çağdaş eczacılık mesleğinin varlığını sürdürmesinin, hatta bir meslek olabilmenin en temel unsurudur. İlaç, eczacılık alanındaki bu baş döndürücü ilerlemeler karşısında, üniversiteler, meslek örgütleri vb yapılar meslektaşlarımıza katkıda bulunmalıdırlar.

Bu noktadan hareketle, TEB Haberler dergimizin Mart-Nisan 2002 sayısından itibaren, her sayımızda yayınlamayı düşündüğümüz bir "İlaçta Ar-Ge Çalışmaları: Firmalar ve Yeni İlaçlar" bölümü hazırladık. Böyle bir köşenin eczacıların ihtiyacını sınırlı da olsa karşılayacağını düşünüyoruz. Bu bölümde, uluslararası ölçekte konu ile ilgili gelişmeleri takip edip, sizlere aktarmayı planlıyoruz. Böylece, hem İlaç Ar-Ge çalışmaları alanında günceli yakalamış, hem de konuyla ilgili araştırmacılara, sektöre ve eczacılara mesleğimizin gelecek dönemiyle ilgili ipuçları taşımış olacağız.

Bu sayımızda, 2002 yılında Ar-Ge çalışmalarına 2.9 milyar dolar pay ayırmış olan Merck&Company şirketinin çalışmalarına bir miktar daha yakından bakalacağız. Merck&Company bioinformatik, genomi, farmakogenomi, rekombinant DNA teknikleri gibi en gelişmiş araçları kullanarak geliştirdiği yeni ilaçları piyasaya sürüyor. Bunun yanında, dosyamızda onüç tane de piyasaya sürülme aşamasında olan ilaca yer verdik. Sözkonusu ilaçların endikasyonları ve yeni teknoloji kullanılarak geliştirilen etken maddelerine özellikle dikkat çekmek istedik.

Yeni dosyamızın ilginizi çekeceğini umuyoruz.

Ecz.Mehmet Domaç

Şirket, yeni bilim ve teknolojilere erişimi sağlamak, laboratuvarlarını akademik kurumlar düzeyine getirmek ve akademi ve endüstride yetenekli çalışanları istihdam etmek hedefindedir. Bunun bir örneği, Rosetta Inpharmatics firmasını satın almasıdır. Rosetta son teknoloji araçları ve yazılımını içermesi nedeniyle, Merck'in biyolojik verilerini geliştirerek; ilaç keşfinin hızlanmasına yardım edecektir.

Merck&Company, 2002-2006 yılları arasında 11 yeni ilaç ve aşı için başvuru yapmayı veya pazara sunmayı planlamaktadır. Bu 11 ilacın, 8'inin tedaviye yeni yaklaşımlar getireceği, çok sayıda hastaya yardım edeceği; uygun, iyi tolere edilebilen ve etkin ilaçlar olacağı düşünülmektedir.

Merck yöneticileri, 2002 yılını "Yeni Fırsatlar Platformuna Geçiş Yılı" olarak adlandırmaktadır. Çünkü şirket, 2002 yılında pazarlama, araştırma ve geliştirme çalışmalarıyla 2.9 milyar dolara ulaşmayı planlamaktadır. Kuşkusuz, 1999 yılında prilosec (omeprazole) gibi ilaçların

patent sürelerinin dolması, Merck'in büyüme hızını azaltmakla birlikte, arcoxia (etoricoxib) ve zetia (ezetimibe) ise büyük genişleme sağlayacaktır.

Merck'in ikinci jenerasyon siklo-oksijenaz-2 inhibitörü Arcoxia, osteoartrit, romatoid artrit, ağrı ve dismenore üzerine etkili olup, FDA onayını beklemektedir. Merck'in ilk siklo-oksijenaz-2 inhibitörü vioxx (rofecoxib), yetişkin romatoid artrit ve akut ağrının belirti ve semptomları, osteoartrit ve daha az menstrual ağrı gastrointestinal yan etkiler üzerine etkili olup, FDA onayını beklemektedir. ABN Amro analiz uzmanları 2003 yılında bu ürünlerin 4.61 milyar dolar üretebileceğini belirtmektedir. Monoterapi için, statinlerle kombinasyon halinde incelenen kolesterol düzenleyici ajanı Zetia'nın faz III klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Merck'in Schering Plough ile ortaklığı sonucu oluşturulan Zocor (simvastatin) için de faz III klinik çalışmaları tamamlanmıştır.

Artan kolesterol düzeylerinin tedavisi için günde bir defa alınan kombinasyon tedavisi faz IIb klinik çalışma aşamasındadır. Kombinasyon ilacının, düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerini %65 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Lipitor, Pfizer tarafından pazarlanmaktadır. Onay beklemekte olan Crestor ise Astra Zeneca tarafından geliştirilmiştir.

Terapötik dozlarda, Zetia ve Zocor kombinasyonu düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerini, Zocor'un 3 titrasyon basamağına göre daha düşürmektedir. Zetia, çok az yan etkisi ile etkinliği yaklaşık %18 arttırmaktadır. Uzmanlar, Zetia'nın satışlarının iki milyar dolara ulaşabileceğini tahmin etmektedir. Merck, kombinasyon dosyası için onayın 2003'ün sonlarında alınacağı tahmin edilmektedir.

Uzmanlar, Merck ve Schering-Plough arasındaki ortaklığın Merck için yönetim stratejisinde bir yükselişi temsil ettiğini ifade etmekte-

dir. Ortaklığın, kardiyovasküler ürünler dışında başka bir bileşeni vardır. Firmalar Merck'in anti-astmatik Singulair (montelukast) ile birlikte Schering Plough'nun antihistaminik klaritin (loratadine) kombinasyonunu geliştirmektedirler; kombinasyon, alerjik rinit ve astmada faz III klinik çalışma aşamasındadır. Ek olarak, Singulair, alerjik rinitin tedavisinde monoterapi olarak faz II klinik çalışmaları tamamlamıştır. Merck ruhsat başvurusunu 2002 yılında yapmayı planlamaktadır. Firma, lökotrien D4 antagonistin 2001 satışlarının 1.2-1.4 milyar dolar arasında olacağını öngörmektedir.

Merck'in bu kombinasyon ürünler dışında başka ürünleri de vardır. Firma, ikinci kuşak madde P antagonisti MK-869 ile 2001'in ilk çeyreğinde depresyon için faz III klinik çalışmalarına başlamıştır. Ürünün, mevcut antidepresanlara göre, daha az yan etkisi vardır. Yeni bir etki mekanizması olan bu bileşenin bir milyar dolarlık ürün haline geleceği tahmin edilmektedir.

Ayrıca, kemoterapi ürünü bulantı ve kusma tedavisinde faz III klinik çalışma evresindedir. MK-869, kemoterapi-indüklü bulantı ve kusmayı engellemede ilk yeni seçeneği temsil etmektedir. Merck, bu endikasyon onayı için 2002 yılında da başvuru yapmayı planlamaktadır.

Merck uzmanları, halen genital siğil ve servikal kanser için faz III klinik çalışmalarında olan human papillomavirüs aşısını beklemektedirler. Aşı, bir bioteknoloji ürünüdür. Virüs benzeri bir ürün basit olarak viral yüzey proteinleri içerir ve hiçbir genetik materyali yoktur. Merck, bu aşının potansiyel olarak human papillomavirus enfeksiyonunu engelleyecek ilk aşı olacağını ifade etmektedir. Analiz uzmanları, geliştirme evresinde olan diğer aşılarla da ilgilenmektedir. Örneğin, faz I çalışmalarında olan ve HIV enfeksiyonunun engellenmesinde ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan HIV aşısıdır. Faz I klinik çalışmalarının 2002 yılında başlaması beklenmektedir.

Merck&Company'in Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları

Ürün İsmi (Kimyasal)

Endikasyon

ONAY BEKLEYENLER

Arcoxia (etoricoxib)
Pepcid (famotidine)
Proscar (finasteride)
Vioxx (Rofecoxib)

Osteoartrit, romatoid artrit, akut ve kronik ağrı ve dismenore
Çocuklardaki gastroösefal reflü
İyi huylu prostat hipertrofisi (Japonya'da)
Yetişkinlerde romatoid artrit ve akut ağrı semptomlarında, osteoartrit ve daha az olmak üzere gastrointestinal yan etkilerle seyreden adet ağrısında

TAMAMLANMIŞ FAZ-III KLİNİK ÇALIŞMALARI

Fosamax (alendronate sodium)

Human Papillomavirus Aşısı
MK-462 (rizatriptan)
MK-869
Singulair ve Klaritin (montelukast ve loratadin)
Vioxx (rofecoxib)
Zoster aşısı

Kalça protezinin gevşemesinin önlenmesinde ve periodontal hastalıkların tedavisi
Genital siğillerde ve servikal kanserin önlenmesi
Migren (Japonya'da)
Depresyon ve kemoterapide artmış mide bulantısı ve kusma
Astım ve alerjik rinit
Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisi
Herpes zosterin önlenmesi

TAMAMLANIŞ FAZ-II KLİNİK ÇALIŞMALARI

Singulair i.v (montelukast)

Akut astım

FAZ-II KLİNİK ÇALIŞMALARI

Crixivan ve Ritonavir (indinavir sulfat ve ritonavir)
GABA-A a2/a3 Agonist
KRP-297
Phosphodiesterase-4 İnhibitör
Rotavirüs aşısı

HIV Enfeksiyonunda
Anksiyete
Tip II diyabet ve dislipidemi
Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Bebek ishalleri ve dehidratasyon

FAZ-IIA KLİNİK ÇALIŞMALARI

J 107088

Kanser

FAZ-IIB KLİNİK ÇALIŞMALARI

Zetia ve Zocor (ezetimibe ve simvastatin)

Yüksek kolesterol

FAZ-I KLİNİK ÇALIŞMALARI

HIV Aşısı
İnfluenza aşısı

HIV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi
İnfluenza

PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Hepatit B Aşısı
Hepatit C Aşısı
Herpes Simplex Aşısı
HIV Integrase İnhibitörü
ISIS 113715
Tüberküloz aşısı

Hepatit B'nin önlenmesi ve tedavisi
Hepatit C'nin önlenmesi
Herpes simplex enfeksiyonunun önlenmesi
AIDS
Tip II diyabet
Tüberkülozun önlenmesi

Çev: Ecz. Havva Urdoğan

Kaynak: Pharma Business

Mart-Nisan 2001, s:58-64

SYMLIN (PRAMLINTIDE ACETATE)

Amylin Pharmaceuticals, FDA'e 2000 yılının Aralık ayında öncü diyabet ilaçlarından Symlin (pramlintide acetate) için başvuru yaptı. Amylin, (www.amylin.com) Symlin'in tip-I ve tip-II diyabetin kombine tedavisinde kullanılmak için onay beklemektedir. Symlin, pankreasın hücrelerinden insülin ile beraber salınan amilin hormonunun sentetik halidir. Symlin'in faz III çalışması, insülin kullanan tip-I ve tip-II diyabetlilerde kilo kaybı olmaksızın, kan glukoz kontrolünde önemli gelişmeler olduğunu göstermiştir.

ABARELIX DEPOT

Praecis Pharmaceutical, aynı tarihte, FDA'e prostat kanserinde kullanılan Abarelix depot için yeni bir ilaç başvurusunda daha bulundu. Bu bileşik, prostat kanserinin gelişmesine neden olan testesteron salınımının stimülasyonunu önler. Ayrıca, prostat kanseri ilaçlarında yeni bir sınıf olan gonadotropin salınan hormon antagonistlerinde ilktir. Testesteron salınımını bloke etmek için tasarlanmıştır. Praekis bileşiği sanofi-synthelabo (www.sanofisynthelabo.com) ile geliştirilir.

ARESTIN (MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE)

OraPharma, (www.orapharma.com) İsveç Medikal Ürünler Ajansı ile beraber, 2000 yılının Aralık ayında, Arestin'in (minocycline hydrochloride) pazarlama izni için başvuru yaptı. Arestin, yetişkinlerde periodontitisin tedavisinde kullanılır. Arestin, doğrudan infekte periodontal böl-

gede, dişeti altındaki antibiyotik minosiklini serbest bırakmada, mikrosher teknolojisinde kullanır.

ARGATROBAN

Texas Biotechnology (www.tbc.com) ve GlaxoSmithKline (www.gsk.com) FDA'e 2000 yılının Aralık ayında Argatroban için yeni ilaç başvurusunda bulundu. Argatroban, trombin aktivitesini bloke eden, sentetik trombin inhibitörüdür. Kan pıhtılaşmasında anahtar faktördür. GlaxoSmithKline Argatroban'ı aynı zamanda, trombotik komplikasyonlar ve ölüme yol açabilen, heparin-induced trombositopeni olan tromboz tedavisinde de önermektedir.

DESLORATADINE

Schering-Plough (www.chering-proug.com), FDA'e 2000 yılının Aralık ayında nonsedatif antihistaminik desloratadine'nin iki yeni formülü için, ilaç başvurusunda bulundu. İlk başvuru, iki yaşındaki hastalarda mevsimlik alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtiker hastalıklarının tedavisinde kullanılacak olan Desloratadin şuruptur. İkinci başvuru ise, bu ilacın dekonjestan pseudoefedrin sülfat ile kombinasyon halinde pazarlanmasına izin alma amacı taşıyor. Bu şekilde günde iki kez alınmak üzere 12 yaş ve üstü hastalardaki mevsimlik alerjik rinit rahatsızlığını da tedavi etmesi planlanıyor.

DIAB II

Biotech Holding (www.biotechltd.com), Ocak ayında Peru'daki düzenleyici yetkililere DIAB II'nin onayı için başvurdu. DIAB II tip-2 diyabet hastalığı için geliştirilen bir insülin-reseptör duyarlılaştırıcısıdır. Bu ilaç tablet şeklinde ve hastanın insülin, yani kandaki şeker seviyesini ayarlayan hormonu kullanabilme yeteneğini artırıyor. Kanada şirketinin bu ürünü Çin'de onaylamıştır.

INTRADOSE (CISPLATIN VE EPINEPHRINE)

Matrix Pharmaceutical, (www.matx.com) Intradose (cisplatin ve epinephrine) adlı yeni bir ilaç için FDA'ye Ocak 2001'de bir başvuru yaptı. Bu ilaç nükseden ve dirençli baş ve boyun kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanmış vücuda enjekte edilebilen bir jeldir. Bu platin karışım ve semptomimetik ürün doğrudan hastanın tümörüne enjekte edilmektedir. Intradose, enjekte edildiği bölgeye geniş bir zaman boyunca yüksek oranda cisplatin ulaştırmakta ve aynı anda intravenöz uygulamadan kaynaklanan sistemik etkileri azaltmaktadır.

METVIX (ALA ESTER)

Photocure, Metvix (ALA ester) adlı bir ilacı pazarlama yetkisi almak için başvuruda bulundu. Bu ilaç bazal hücre karsinomayı yani, non-melanom deri kanserini tedavi etmeyi amaçlayan bir photodinamik tedavidir. Bu başvuru, İsveç'teki sağlık otoritelerine yapıldı. İsveç Avrupa'daki kabuller konusunda referans bir ülke durumundadır. Bir Norveç firması olan Photocure Metvix için ilk başvurusunu aktinik keratozis tedavisi amacıyla Mayıs 2000'de İsveç'e yapmıştır.

ELIDEL

Novartis Pharmaceuticals, Aralık 2000'de FDA'ye Elidel adlı ilacının onayı için başvurdu. Bu ilaç aynı zamanda Asm 981 olarak da bilinen bir nonsteroid, spesifik ciltte selektif sitokin inhibitörüdür. Elidel özellikle atopik dermatitin tedavisi için özel olarak geliştirilen ilk askomisin türevidir.

NAROPIN (ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE)

Astrazeneca Pharmaceuticals, Aralık 2000'de FDA'ye yardımcı yeni bir ilaç için başvurusunu sundu. Bu ilaç, bölgesel anestezi için çocuk hastalarına uygulanması planlanan Naropin

(ropivacaine hydrochloride) enjeksiyonunun tek dozluk uygulamasıdır. Zeneca Pharmaceuticals'in başvurusu (www.astrazeneca.us.com) 1-12 yaş arası çocuklarda akut ağrı denetimi içindir.

REBETOL (RIBAVIRIN)

Schering-Plough (www.schering-plough.com), Aralık 2000'de FDA'ye, yardımcı yeni bir ilaç için yaptığı başvuruda Rebetol (ribavirin) kapsüllerini ayrı olarak intron A (interferon alfa-2b, rekombinant) enjeksiyonu ile kullanabilmek için pazarlama izni istedi. Bu kombinasyon kronik hepatit C'si olan ve aynı zamanda daha önce alfa interferon ile tedavi edilmemiş karaciğer rahatsızlığı geçiren ya da hastalığı tekrar edenlerin tedavi edilmesi amacıyla gütmektedir. Rebetol, Amerika'da rebetol kapsülleri ve Intron A'yı tek bir pakette içeren rebetron'un kombinasyon terapisinin bir bileşeni olarak pazarlanıyor.

Xatral OD (ALFUZOSIN)

SkyePharma ve Sanofi-Synthelabo (www.sanofi-synthelabo.com), Aralık 2000'de FDA'ye, Xatral OD (alfuzosin) adlı yeni bir ilaç için başvuru yaptı. Bu ilaçla iyi huylu prostat hiperplazisinin fonksiyonel semptomlarını tedavi etmeyi amaçlanmaktadır. Bu devamlı ve günde bir kez alınan ilaç Skye Pharma'nın Geomatrix adı verilen sahipli sözlü ilaç ulaştırma teknolojisini kullanıyor. Xatral'ın günde iki kez ya da üç kez alınan formülü de dünya çapında seksenden fazla ülkede bulunabilmektedir. Geomatrix teknolojisi kullanılarak geliştirilen formülasyon xatral'ın ABD'de ilk takdimi olacaktır.

ZICONOTIDE

Draxis Health, Ziconotide için Aralık 2000'de Kanada'nın Töropatik Ürünler Programı'na başvuru yaptı. Ziconotide, N tipi bir nöral kalsiyum kanal blokörü ve ileri seviyedeki kanser, HIV enfeksiyonu ya da travmadan kaynaklanan kronik ağrıların tedavisi için üretilmiştir. Draxis bu ilacın lisansını İrlandalı Elan'dan Haziran 1999'da almıştır.