

NARAVNE SPOJINE KOT VIRI SPOJIN VODNIC V FARMACEVTSKI KEMIJI

NATURAL COMPOUNDS AS SOURCES OF LEAD COMPOUNDS IN DRUG DISCOVERY

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Nace Zidar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nace.zidar@ffa.uni-lj.si

1 POMEN NARAVNIH SPOJIN V FARMACIJI – NEKOČ IN DANES

Ljudje smo za zdravljenje najrazličnejših bolezni že od nekdaj uporabljali pripravke naravnega izvora. Med najpogostejše vire naravnih spojin spadajo rastline, živali in mikrobi. Sodeč po ohranjenih dokumentih so že v Mezopotamiji uporabljali okoli 1000 različnih snovi rastlinskega izvora, npr. eterično olje cedre, smolo mire (iz drevesa *Commiphora myrrha*) in opij iz makovih glav (1). V egiptčanskem Ebersovem papirusu izpred 1500 let pr. n. št., ki velja za

POVZETEK

Spojine, izolirane iz rastlin, živali in mikrobov, so za zdravljenje ljudi v uporabi že od pradavnine. Uporaba naravnih produktov pri razvoju novih učinkovin je dosegla vrh v letih 1970–1980, v t. i. zlati dobi antibiotikov. Kljub nekaterim velikim uspehom so pred nekaj desetletji opazili trend upadanja vpliva naravnih spojin na razvoj novih učinkovin. Za to obstaja več razlogov, med katerimi je zelo pomembna uveljavitev nekaterih novejših tehnologij za odkrivanje učinkovin, kamor sodita kombinatorna kemija in reševanje visoke zmogljivosti, ki večinoma temeljita na sinteznih kemijskih knjižnicah. Kljub velikim pričakovanjem pa omenjeni pristopi niso prinesli zelenih rezultatov, zaradi česar se je v zadnjem obdobju ponovno obudilo zanimanje za naravne spojine, s katerimi bi lahko obogatili raznolikost obstoječih kemijskih knjižnic. Za obujeno zanimanje za naravne spojine je odgovoren tudi razvoj novih tehnologij, ki omogočajo hitrejšo analizo in vrednotenje tudi kompleksnejših naravnih vzorcev.

KLJUČNE BESEDE:

biološka aktivnost, naravna spojina, odkrivanje učinkovin, spojina vodnica, visokozmogljivo reševanje

ABSTRACT

Compounds isolated from plants, animals and microbes have been used for the treatment of human diseases since ancient times. The use of natural products as sources of new drugs reached its peak in 1970–1980 in the so-called “golden era of antibiotics”. Despite some tremendous successes, in the last decades, interest in the use of natural compounds for drug design has declined. One of the possible explanations for this is the introduction of new technologies in the drug discovery process, such as combinatorial chemistry and high-throughput screening, which mostly rely on synthetic chemical libraries. Despite huge expectations, these new technologies did not have the desired success. Because of this, in the last years, there is a renewed interest in natural products, which could enrich the chemical diversity of the existing chemical libraries. A further reason for the renewed interest in natural compounds is the development of new technolo-



gies that enable the analysis and screening of more complex natural samples.

KEY WORDS:

biological activity, drug design, high-throughput screening, lead compound, natural compound

enega izmed najstarejših in najpomembnejših dokumentov z zbranim znanjem o zdravilnih rastlinah, je dokumentiranih več kot 700 pripravkov pretežno rastlinskega izvora (2, 3). Naravne spojine imajo ključno vlogo tudi v tradicionalni kitajski medicini in v indijski ajurvedi. Stari Grki in Rimljani so dosegli velik napredek pri razvoju racionalne rabe zdravilnih rastlin v zahodnem svetu, v času zgodnjega srednjega veka in srednjega veka pa so obsežno grško-rimsko znanje ohranili in nagradili v arabskem svetu (4).

Kljub široki uporabi zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov pa so njihove učinkovine ostale nepoznane vse do osemnajstega oz. devetnajstega stoletja (1). Šele napredek sodobne analize kemije je omogočil razvoj metod za izolacijo, čiščenje in ugotavljanje struktur učinkovin. Leta 1805 je nemški farmacevt Friedrich Wilhelm Sertürner iz opija izoliral morfin, ki je tako postal prva izolirana spojina naravnega izvora, ki se je uporabljala kot zdravilo. Kasneje so izolirali še številne druge pomembne naravne spojine, kot so salicin, strihnin, brucin, kinin, kolhicin, kofein, nikotin, atropin in kokain (1).

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da se približno 80 % ljudi pri zdravljenju še vedno pretežno zanaša na metode tradicionalne medicine, kjer imajo največjo vlogo spojine naravnega izvora. Slednje pa imajo zelo pomembno mesto tudi v sodobni farmacevtski industriji. Zanimiva je analiza kemijskega izvora v zadnjem obdobju registriranih učinkovin, ki sta jo izvedla Newman in Cragg (5, 6). Ugotovila sta, da je od 1562 majhnih molekul, ki so jih odobrili za klinično uporabo v letih 1981–2014, 33 % učinkovin bodisi nespremenjenih spojin naravnega izvora ali njihovih derivatov. Ostalih 67 % je spojin sinteznega izvora, vendar je le 35 % popolnoma sinteznih, tj. takih, pri razvoju katerih kot izhodna ni bila uporabljena spojina naravnega izvora. Ostalih 32 % je bodisi spojin, ki v svoji strukturi vsebujejo naravne farmakofore, oponašajo naravni substrat ali pa so jih odkrili z iskanjem naravnim spojinam podobnih spojin, npr. s pomočjo virtualnega rešetanja na osnovi liganda. Ti podatki kažejo, da je vpliv naravnih spojin na razvoj učinkovin še vedno zelo velik.

Izmed vseh terapevtskih področij je trenutno v različnih fazah raziskav največ naravnih spojin in njihovih derivatov

s protirakavim in protiinfekcijskim delovanjem. Naravne spojine so bile osnova za odkritje večine glavnih skupin antibiotikov, kot so β -laktami, aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi, rifamicini itd. Okrog 70 % vseh protiinfekcijskih učinkovin in več kot 70 % vseh protirakavih učinkovin je osnovanih na naravnih spojinah (7).

2 RAZLOGI ZA UPAD ZANIMANJA ZA NARAVNE SPOJINE

Kljub nekaterim velikim uspehom smo pred približno 20–25 leti zaznali trend upada zanimanja farmacevtske industrije za naravne spojine. V začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja se je začela večina farmacevtskih podjetij pri odkrivanju učinkovin osredotočati na uporabo novejših tehnik, kot sta kombinatorna kemija in reševanje visoke zmogljivosti (HTS, *high-throughput screening*), s katerimi so si obetali hitrejšo identifikacijo spojin zadetkov. Reševanje visoke zmogljivosti obsega avtomatizirano testiranje velike knjižnice spojin z namenom hitreše identifikacije spojin z delovanjem na izbrano biološko tarčo. Tradicionalni pristopi, ki so vključevali dolgotrajno zbiranje naravnih vzorcev, izolacijo aktivnih spojin iz naravnega materiala in zapleteno ugotavljanje struktur aktivnih spojin, so postali za farmacevtsko industrijo manj zanimivi. Poleg tega so knjižnice naravnih spojin problematične, ker pogosto vsebujejo zmesi produktov z več deset ali sto komponentami ali delno očiščene produkte. Interpretacija rezultatov, dobljenih s pomočjo testiranja takšnih knjižnic, je zato težavna. Pogosto tudi struktura spojin naravnega izvora ni dovolj obstojna za uporabo v bolj zahtevnih sistemih za reševanje visoke zmogljivosti.

Da bi rešili te pomanjkljivosti, se je večina farmacevtskih podjetij pred nekaj desetletji usmerila k uporabi sinteznih kemijskih knjižnic. Večina prvotnih sinteznih kemijskih knjižnic je imela veliko slabosti, saj so bile prevelike in so vsebovale spojine, ki so si bile strukturno preveč podobne in niso imele ustreznih lastnosti, da bi jih lahko razvili do spojin vodnic (8). Pogosto so takšne knjižnice pridobili s pomočjo kombinatorne kemije, ki pa je primerna le za omejen nabor kemijskih reakcij, zaradi česar so si bile različne knjižnice med seboj precej podobne. Testiranje sinteznih knjižnic zato ni prineslo želenih rezultatov (9).

Zaradi upada števila novih učinkovin na trgu, tudi kot posledica uporabe omenjenih strategij, se je v zadnjem času razvoj usmeril k načrtovanju knjižnic, ki vsebujejo bolj prečiščeni nabor manjšega števila strukturno bolj raznovrstnih

spojin. Pri tem so velik pomen ponovno dobile spojine naravnega izvora ali spojine, ki vsebujejo strukturne fragmente, ki so prisotni v naravnih spojinah. Testiranje knjižnic spojin, ki so osnovane na spojinah naravnega izvora, se je izkazalo za veliko bolj uspešen pristop. Napredek tehnik, kot so tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC), jedrska magnetna resonanca (NMR), masna spektrometrija (MS), in sklopjenih tehnik, kot je HPLC-MS danes omogočajo čiščenje in karakterizacijo tudi kompleksnejših vzorcev in s tem hitrejšo izolacijo čistih spojin naravnega izvora (10).

3 LASTNOSTI SPOJIN NARAVNEGA IZVORA IN NJIHOVA BIOLOŠKA AKTIVNOST

3.1. SEKUNDARNI METABOLITI

Biološko aktivne naravne spojine pogosto spadajo v skupino sekundarnih metabolitov. To so organske spojine, ki so prisotne v organizmu, vendar niso neposredno udeležene v procesih rasti, razvoja in razmnoževanja (11). Najpogosteje imajo sekundarni metaboliti ključno vlogo pri zaščiti in preživetju organizma (12). Proizvodnja teh kompleksnih in pogosto toksičnih spojin se je med evolucijo razvila za zaščito pred predatorskimi organizmi ali pa kot sredstvo za lovljenje plena. Primer takšnih organizmov so npr. morski polži iz rodu *Conus*, ki s pomočjo toksinov, ki jih proizvajajo, omamijo svojo žrtev (13), ali pa mikroorganizmi, ki v svojo okolico izločajo antibiotike. Podoben pojav, imenovan alelopatija, poznamo tudi pri rastlinah, kjer te v okolico sproščajo toksične snovi, s katerimi zavrejo rast drugih rastlin v svoji okolici (4).

3.2. KEMIJSKA RAZNOLIKOST SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

Eni izmed glavnih prednosti spojin naravnega izvora pred majhnimi molekulami nenaravnega izvora sta njihovi velika kemijska raznolikost in velika specifičnost delovanja. Naravne spojine imajo pogosto večjo molekulsko maso, večje število stereogenih centrov, večjo prostorsko kompleksnost in večjo fleksibilnost kot večina majhnih molekul, ki so prisotne v običajnih kemijskih knjižnicah. Zanimiva je primerjava med fizikalno-kemijskimi lastnostmi učinkovin v klinični rabi in lastnostmi spojin naravnega izvora. Učinkovine v povprečju vsebujejo večje število dušikovih in žveplovih atomov ter halogenov, medtem ko naravne spojine vsebu-

jejo več kisikovih atomov. Naravne spojine vsebujejo v povprečju večje število akceptorjev in donorjev vodikovih vezi, nižje razmerje med številom aromatskih obročev in številom heteroatomov in širšo porazdelitev molekulskih lastnosti, kot so molekulska masa, porazdelitveni koeficient (logP) ter večji nabor različnih obročnih sistemov (14). Učinkovine, ki so trenutno v klinični praksi, vsebujejo manj kot petino obročnih sistemov, ki jih lahko najdemo v naravnih spojinah. Kljub temu pa je zanimiva ocena, da je trenutno na trgu le 10 % spojin naravnega izvora, ki imajo dve ali več kršitev pravila petic po Lipinskem (15), kar je enako kot pri učinkovinah nenaravnega izvora (16, 17).

3.3. IZVOR BIOLOŠKE AKTIVNOSTI SPOJIN NARAVNEGA IZVORA

Ena izmed razlag, zakaj ima tako veliko število spojin naravnega izvora biološke učinke na ljudeh, je vpliv dolgotrajnega sobivanja organizmov znotraj istih bioloških skupnosti. Med evolucijo so organizmi, ki so živeli in se razvijali v istih okoljih, razvili spojine, ki so vplivale na biološke procese sosednjih vrst. Če so se te spojine izkazale kot učinkovite v evolucijskem boju za obstanek, so se ohranile in v tisočletjih še optimizirale. Ker je človeška fiziologija v veliki meri podobna fiziologiji drugih živali, ni presenetljivo, da te spojine izkazujejo biološke učinke tudi na ljudeh (1).

Naravne spojine pogosto vsebujejo t. i. privilegirane strukturne elemente, ki tvorijo interakcije s številnimi biološkimi tarčami. Napredek genomike in strukturne biologije je pokazal, da je število različnih poznanih proteinskih zvitij veliko manjše, kot je ocenjeno število vseh različnih družin proteinov. Strukturni motivi so v proteinih pogosto ohranjeni kljub temu, da obstaja le majhna podobnost v aminokislinskih sekvencah. Poleg tega imajo lahko podobna proteinska zvitja v različnih proteinih različno funkcionalno vlogo. Ker se naravne spojine zaradi evolucijske prilagojenosti dobro vežejo na te ohranjene strukturne elemente v proteinih, obstaja velika verjetnost, da bodo delovale na različne biološke tarče (18). Dobra lastnost spojin naravnega izvora kot spojin vodnic je tudi ta, da imajo kot produkt naravnega metabolizma večjo verjetnost, da bodo substrati za različne transporterske sisteme, kar jim omogoča, da lažje pridejo na mesto svojega delovanja (5).

3.4. PREPREČEVANJE INTERAKCIJ MED PROTEINI

Zaradi svoje zgradbe in evolucijske prilagojenosti so spojine naravnega izvora primerne tudi za modulacijo ozi-



roma zaviranje interakcij med različnimi proteini. Za interakcije med proteini so značilne velika stična površina in številne interakcije, zaradi česar je doseganje visokih vezavnih afinitet z majhnimi spojinami težko. Zaradi svoje velikosti in kompleksne zgradbe imajo spojine naravnega izvora velik potencial za zaviranje teh interakcij in s tem za razvoj spojin z delovanjem na procese, kot so imunski odziv, celično signaliziranje, medcelično prepoznavanje, mitoza in apoptoza. Primeri uspešnih spojin naravnega izvora, ki zavirajo interakcije med proteini, ki sodelujejo pri prevajanju signalov in aktivaciji limfocitov T, so npr. spojine takrolimus (FK506) (19), askomicin (20) in rapamicin (21). Številne spojine naravnega izvora in njihovi derivati zavirajo interakcije med proteini, ki sodelujejo pri procesih polimerizacije mikrotubulov, npr. rastlinski derivat paklitaksel, derivat iz morskih spužev diskodermolid (22), vinka alkaloidi, spongistatin (23), kolhicin in epotilon A (24).

4 POSTOPEK ODKRIVANJA UČINKOVIN IZ NARAVNIH VIROV

Načrtovanje učinkovin iz naravnih virov obsega več pomembnih korakov. Prvi je nabiranje materiala (A), pri čemer je pomembno, da nabiralec upošteva vse veljavne etične smernice in mednarodne sporazume. Nato je potrebno spojino iz materiala naravnega izvora na ustrezen način izolirati (B), za kar najpogosteje uporabljamo ekstrakcijo. Sledi presejalno testiranje (C), ki ga lahko izvedemo s čistimi spojinami ali surovimi frakcijami. Na podlagi presejalnega testiranja je nato potrebno ugotoviti, katera frakcija vsebuje aktivno komponento, ter jo v nadaljevanju izolirati in očistiti. Sledi ugotavljanje strukture spojine (D) in njeno nadaljnje vrednotenje (4).

- A)** Za nabiranje naravnega materiala nekdanj ni bilo potrebno pridobiti mednarodnih soglasij, zaradi česar je prišlo na svetovni ravni do siromašenja biotske raznovrstnosti. Da bi zavarovali pravice držav izvora in zaščitili biotsko raznovrstnost, je v devetdesetih letih prejšnjega stoletja mednarodna skupnost sprejela Konvencijo o biološki raznovrstnosti (CBD). Konvencija opozarja, da naravni viri niso neomejeni in stremi k njihovem ohranjanju.
- B)** Izolacija biološko aktivnih spojin iz naravnega materiala je zahtevna naloga, zlasti če so te prisotne v zelo majhnih koncentracijah. Pogosto aktivna komponenta predstavlja manj kot en odstotek mase surovega ekstrakta. Kljub velikemu napredku separacijskih tehnik sta izolacija in čiščenje še vedno med časovno najbolj potratnimi stopnjami. Ključnega pomena za usmerjanje izolacije je, da imamo na razpolago ustrezen in ponovljiv biološki test, s katerim lahko ugotovimo, v kateri frakciji se nahaja aktivna komponenta. Najpogostejši in najbolj enostaven način izolacije spojin iz naravnega materiala je ekstrakcija. V primeru mikrobov in morskih organizmov ekstrakcijo navadno izvedemo s celimi organizmi, pri rastlinah, ki imajo bolj definirane dele, pa lahko iz ene rastline odvzamemo več vzorcev, ki jih analiziramo posamično. Postopki ekstrakcije se razlikujejo glede na vrsto vzorca in zahteve kasneje uporabljenega biološkega testa. Najenostavnejši primer je ekstrakcija z nižjimi alkoholi (metanol, izopropanol), pogosto pa uporabljamo metodo ekstrakcije po stopnjah, kjer postopoma povečujemo polarnost topila in na ta način selektivno izoliramo spojine z različno polarnostjo (25).
- C)** K uspehom pri raziskovanju naravnih virov je ogromno pripomogel tudi razvoj robustnih in visokozmogljivih presejalnih testov. Visokozmogljivi testi, kjer lahko testiramo veliko število vzorcev v zelo kratkem času, postajajo cenejši in niso več dostopni le za veliko farmacevtsko industrijo. Ker so izolacija, čiščenje in strukturna karakterizacija produktov naravnega izvora zelo zahtevni, časovno potratni in dragi, se raziskovalci pogosto poslužujejo vrednotenja surovih zmesi spojin, pridobljenih s pomočjo ekstrakcije naravnega materiala. Takšna testiranja so imela v preteklosti slabše rezultate, napredek novih tehnologij pa obeta večje uspehe tudi na tem področju. K temu lahko pripomore tudi, da iz surovih ekstraktov predhodno odstranimo spojine, ki bi lahko motile biološki test, kot so polifenoli in tanini.
- D)** Hitrost in natančnost analize tudi bolj kompleksnih molekul sta v zadnjih letih doživela ogromen napredek, predvsem zaradi hitrega razvoja novih spektroskopskih tehnik, kot so tehnike večdimenzionalne NMR. Občutljivost tehnik NMR se je močno povečala zaradi uporabe močnejših magnetov in tehnologije mikroprob. Te tehnike so zmanjšale potrebne količine vzorca za ugotovitev strukture na manj kot miligram. Pri ugotavljanju strukture je ključnega pomena tudi določitev molekulske formule, za kar najpogosteje uporabljamo masno spektrometrijo visoke ločljivosti (HRMS) (26). Z uporabo kombinacije opisanih tehnik

je mogoče ugotoviti strukturo neznanega vzorca z maso, manjšo od enega miligrama.

Če se določena spojina v bioloških testih izkaže za učinkovito, se pojavi potreba po večjih količinah naravnega materiala. Tega je možno pridobiti bodisi s kultivacijo rastline ali morskega organizma ali, v primeru mikrobnega produkta, s fermentacijo. Če je struktura primerna za kemijsko sintezo v večjem merilu, je možen tudi razvoj delne ali totalne sinteze. Eden izmed načinov za pridobivanje zadostnih količin rastlinskega materiala je tudi razvoj rastlinskih tkivnih kultur (27), kar zaradi ekonomskih razlogov zaenkrat še ni razširjeno.

5 SKLEP

Spojine naravnega izvora so bile v preteklosti nedvomno najpomembnejši vir spojin vodnic za razvoj novih učinkovin. Pred množično uporabo metod rešetanja visoke zmogljivosti je bilo 80 % učinkovin na trgu naravnega izvora ali pa narejenih po vzoru naravnih spojin (28). Zaradi težke dostopnosti so do sedaj raziskali le majhen delež vseh naravnih virov. Ocenjujejo, da so analizirali le okrog 10 % poznanih rastlinskih vrst in manj kot 1 % bakterij. Trenutne raziskave kažejo, da bodo imeli v prihodnosti zelo pomembno vlogo tudi morski organizmi (5). Spojine naravnega izvora bodo imele tudi v prihodnosti pomembno vlogo pri razvoju novih učinkovin, saj že zaradi svojega izvora zavzemajo biološko zelo pomemben kemijski prostor. Tehnični problemi, povezani z uporabo naravnih materialov, postajajo z uvedbo novejših tehnologij vse manjši, k razvoju tega področja pa bo zagotovo pripomogel tudi napredek genomike, proteomike ter sintezne in analize kemije.

6 LITERATURA

1. Ji HF, Li XJ, Zhang HY. *Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia?* *Embo Reports* 2009; 10(3): 194–200.
2. Borchardt JK. *The beginnings of drug therapy: Ancient Mesopotamian medicine.* *Drug News Perspec* 2002; 15(3): 187–192.
3. Borchardt JK. *The beginnings of drug therapy: Ancient Egyptian medicine.* *Drug News Perspect* 1999; 12(2): 123–127.
4. Wermuth CG. *The Practice of Medicinal Chemistry.* In: Newman DJ, Cragg GM, Kingston GI. *Natural products as pharmaceuticals and sources for lead structures.* Elsevier, 2015: 101–139.
5. Newman DJ, Cragg GM. *Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010.* *J Nat Prod* 2012; 75(3): 311–335.
6. Newman DJ, Cragg GM. *Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014.* *J Nat Prod* 2016; 79(3): 629–661.
7. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. *The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era.* *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(2): 111–129.
8. Borman S. *The many faces of combinatorial chemistry.* *Chem Eng News* 2003; 81(43): 45–56.
9. Cummins LL et al. *Multitarget affinity/specificity screening of natural products: Finding and characterizing high-affinity ligands from complex mixtures by using high-performance mass spectrometry.* *J Nat Product* 2003; 66(9): 1186–1190.
10. Zaman GJR et al. *Fluorescence assays for high-throughput screening of protein kinases.* *Combinatorial Chem High Throughput Screen* 2003; 6(4): 313–320.
11. Haslam E. *Secondary Metabolism - fact and fiction.* *Nat Prod Report* 1986; 3(3): 217–249.
12. Williams DH et al. *Why are secondary metabolites (natural-products) biosynthesized.* *J Nat Prod* 1989; 52(6): 1189–1208.
13. Gao BM et al. *Cone snails: a big store of conotoxins for novel drug discovery.* *Toxins* 2017; 9(12).
14. Feher M, Schmidt JM. *Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry.* *J Chem Inf Comput Sci* 2003; 43(1): 218–227.
15. Lipinski CA et al. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 23(1-3): 3–25.
16. Stahura FL et al. *Distinguishing between natural products and synthetic molecules by descriptor Shannon entropy analysis and binary QSAR calculations.* *J Chem Inf Comput Sci* 2000; 40(5): 1245–1252.
17. Ganesan A. *The impact of natural products upon modern drug discovery.* *Curr Opin Chem Biol* 2008; 12(3): 306–317.
18. Breinbauer R et al. *Natural product guided compound library development.* *Curr Med Chem* 2002; 9(23): 2129–2145.
19. Dumont FJ. *FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function.* *Curr Med Chem* 2000; 7(7): 731–748.
20. Hersperger R, Schuler W, Zenke G. *Preparation and immunosuppressive activity of 32-(O)-acylated and 32-(O)-thioacylated analogues of ascomycin.* *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9(2): 227–232.
21. Abraham RT, Wiederrecht GJ. *Immunopharmacology of rapamycin.* *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 483–510.
22. Kowalski RJ et al. *The microtubule-stabilizing agent discodermolide competitively inhibits the binding of paclitaxel (Taxol) to tubulin polymers, enhances tubulin nucleation reactions more potently than paclitaxel, and inhibits the growth of paclitaxel-resistant cells.* *Mol Pharmacol* 1997; 52(4): 613–622.
23. Bai RL et al. *Spongistatin-1, a highly cytotoxic, sponge-derived, marine natural product that inhibits mitosis, microtubule assembly, and the binding of vinblastine to tubulin.* *Mol Pharmacol* 1993; 44(4): 757–766.
24. Kowalski RJ et al. *Comparison of novel microtubule polymerizing agents, discodermolide and epothilone A/B, with taxol.* *Mol Biol Cell* 1995; 6: 2137–2137.

25. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(3): 206–220.
26. McDonald LA et al. FTMS structure elucidation of natural products: Application to muraymycin antibiotics using ESI multi-CHEF SORI-CID FTMSn, the top-down/bottom-up approach, and HPLC ESI capillary-skimmer CID FTMS. *Analyt Chem* 2003; 75(11): 2730–2739.
27. Zhou LG, Wu JY. Development and application of medicinal plant tissue cultures for production of drugs and herbal medicinals in China. *Nat Prod Rep* 2006; 23(5): 789–810.
28. Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* 2008; 13(19-20): 894–901.

ZDRAVILO FASENRA* JE INDICIRANO KOT DODATNO VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE ZA ODRASLE BOLNIKE S HUDO EOZINOFILNO ASTMO, KI NI USTREZNO UREJENA KLJUB VELIKIM ODMERKOM INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDOV IN DOLGODELUJOČIH β -AGONISTOV.¹

Fasenra[®]
(benralizumab) 30 mg raztopina
za injiciranje

MOČ PREPREČEVANJA POS LABŠANJ

IZBOLJŠANO DIHANJE ŽE PO PRVEM ODMERKU^{1,2,3}

FASENRA je edino biološko zdravilo, ki zagotavlja skoraj popolno deplecijo eozinofilcev v krvi že v 24 urah.^{1,4,5}

LITERATURA

- ¹ Pozvtek glavnih značilnosti zdravila Fasentra, januar 2018. ² Bleeker ER, FitzGerald JM, Chaney P, et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–27. ³ FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–41. ⁴ Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086–96. ⁵ Tan LD, Bratt JM, Godor D, et al. *J Asthma Allergy* 2016;9:71–81.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

*Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprosamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Fasentra 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injicirski brizgi
SESTAVA: Ena napolnjena injicirska brizga vsebuje 30 mg benralizumaba v 1 ml. Benralizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

INDIKACIJE: Zdravilo Fasentra je indicirano kot dodatno vzdrževalno zdravljenje za odrasle bolnike s hudo eozinofilno astmo, ki ni ustrezno urejena kljub velikim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov β .

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Zdravilo Fasentra mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem hude astme. Priporočeni odmerek je 30

mg v subkutani injekciji na 4 tedne prve 3 odmerke, pozneje pa na 8 tednov. Starejšim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost zdravila Fasentra pri otrocih, starih od 5 do 18 let, nista bili dokazani. Zdravilo Fasentra se uporablja kot subkutana injekcija, ki jo da zdravstveni delavec. Zdravilo je treba injicirati v nadlaket, stegno ali trebuh.

KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zdravilo Fasentra se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je primerno zmanjšanje odmerkov kortikosteroida, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorstvom zdravnika. Preobčutljivostne reakcije: po uporabi zdravila Fasentra so se pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. urtikarija, papularna urtikarija, izpuščaj). Te reakcije se običajno pojavijo v nekaj urah po uporabi, a v nekaterih primerih se pojavijo v nekaj dneh. V primeru preobčutljivostne

reakcije je treba zdravilo Fasentra prenehati uporabljati. Parazitske okužbe (okužbe s helminti): Eozinofili so lahko vpleteni v imunski odziv na nekatere okužbe s helminti. Bolniki, ki so imeli znano okužbo s helminti, niso bili vključeni v klinična preizkušnja. Bolnike z obstoječimi okužbami s helminti je treba zdraviti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Fasentra. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z zdravilom Fasentra in se ne odzove na zdravljenje z anthelmintiki, je treba zdravljenje z zdravilom Fasentra prekiniti, dokler okužba ne mine.

MEDESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI: Vpliva benralizumaba na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil ni pričakovati. Encimi citokroma P450, mehanizmi iztočne črpalke in mehanizmi vezave na beljakovine niso vključeni v odstek benralizumaba. O izražnosti IL-5Ra na jetrnih celicah ni dokazov. Izguba eozinofilcev ne povzroči kroničnih sistemskih sprememb vnetnih citokinov.

Samo za strokovno javnost. | Informacija pripravljena: november 2018.

Astrazeneca UK limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, T +386 (1) 513 56 00

AstraZeneca