Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

SEID HUKOVIĆ

NAŠE MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKE EVALUACIJE
sa posebnim osvrtom na domaće lijekove

APSTRAKT. Farmakološka evaluacija je uključena u 16 od 26 faza za ispitivanje i dobivanje lijekova. Danas se piše o tri farmakološke revolucije. Prva je trajala do 1960. godine, do kada su pronađene današnje najvažnije grupe lijekova. Druga revolucija traje do današnjeg dana. Ona je siromašna novim lijekovima, ali je bogata osnovnim indirektnim saznanjima. Očito je potrebno da se naši farmakolozi više uključuju u direktna usmjerena istraživanja za dobivanje novih lijekova. Naš je zadatak, također, usavršavanje farmakološke evaluacije, što može dovesti do ubrzanja i pojeftinjenja istraživanja novih lijekova, te tako omogućiti srednje razvijenim organizacijama da se ponovo počnu baviti inovativnom, a ne samo imitativnom proizvodnjom. Farmakolozi iz akademskih institucija treba da budu više upoznati sa teškoćama i prirodom proizvođača lijekova kao njihovih prvih partnera. Istraživanje novih lijekova se sve više centralizira, a proizvodnja se dispergira. Što je postupak bliži početku, tim je više farmakološke evaluacije i obratno, što je postupak bliži finalnom proizvodu to je manje istraživanja. Uslovi za istraživanja lijekova zavise od sposobnosti društva i njegove uprave u vezi sa regulativom. Uprava i stroga regulativa danas više inzistiraju na sigurnosti lijeka nego na njegovoj efikasnosti. Perspektiva je da se regulativa još više pooštrava, te time smanje šanse za nove lijekove. Razlikuje se pet osnovnih perioda i metoda u dobivanju lijekova, a u vezi sa farmakološkom evaluacijom. To su: 1) sinteza, 2) ekstrakcija (hormoni i vitamini), 3) fermentacija (antibiotici), 4) biohemijska i molekularna farmakologija i 5) stanična biologija. Prve tri faze su činile prvu farmakološku revoluciju, četvrta faza je današnja druga revolucija, dok se u petoj fazi očekuje treća farmakološka revolucija. Istražujući DNA, RNA, genetski inžinjering, signale među stanicama, funkcije i strukture membrana i stanica te imunološke fenomene, pripremljene su solidarne osnove za dobivanje novih lijekova. U budućnosti se očekuju novi prodori na nivou stanice, transplantacije tkiva neurotransmitorima i dr.

Farmakološka evaluacija je neizostavan činilac modernog lijeka. Svi od oko 4 300 savremenih lijekova su na neki način podvrgnuti farmakološkoj evaluaciji. Veoma malobrojni su oni lijekovi koji su u upotrebi a da nisu bili podvrgnuti farmakološkim ispitivanjima. U budućnosti će neispitanih lijekova biti mnogo manje, jer su, praktički, svi lijekovi podvrgnuti strogoj farmakološkoj evaluaciji. Do lijeka se dolazi na četiri načina: 1) empirijski ili slučajno, 2) manipulacijom molekule,

3) ekstrakcijom i 4) istraživanjem osnove ili racionalnim postupkom. Svaki od pobrojanih načina uključuje u sebe farmakološko ispitivanje, procjenu i ocjenu, tj. farmakološku evaluaciju.

U farmakološkoj evaluaciji razlikujemo preliminarne faze, farmakološko-toksikološke faze i, konačno, kliničke faze ispitivanja. Farmakološku evaluaciju čine postupci prije upotrebe i poslije upotrebe lijeka. U nju spada 16 od najmanje 26 faza potrebnih da se dođe do novog lijeka. Što se tiče farmakoloških ispitivanja, tu je potrebno paziti da se ne odbaci lažno negativan rezultat, što se tiče toksikološkog aspekta, tu je važno da se ne odbaci lažno pozitivan rezultat. U svim fazama dugotrajnog i skupocjenog postupka farmakološko-toksikološke evaluacije, kritičan je momenat prihvatanja ili odbacivanja.

Postoje, u osnovi, dva puta da se dođe do novog lijeka: ortodoksni i neortodoksni. Prvi put do dolaska novog lijeka je oficijelan, dugotrajan, moderan i mora proći svih 26 faza. Drugi put je kraći i može započeti u bilo kojoj fazi, ali je nesiguran, nepriznat i još neuobičajen. Postoje tendencije u zemljama u razvoju da dođu do novog lijeka brže, jeftinije i zaobilazno, koristeći supstancije iz neoficijelne i tradicionalne medicine.

Danas se govori i piše o tri farmakološke revolucije. Mi smo na početku druge, a do 2000. godine treba da se ostvari treća farmakološka revolucija. Prva farmakološka revolucija je završena 60-tih godina ovog vijeka talidomidskom katastrofom. Naše mogućnosti za ispitivanje lijekova zavise od unutrašnjih činilaca dobrog naučnog rada, a time i uključivanja u navedene farmakološke revolucije. Različite su mogućnosti u akademskim, odnosno univerzitetskim institucijama u odnosu na industrijske institucije. Kod nas i u svijetu ciljevi i zadaci akademskih i univerzitetskih ustanova su drugačiji od onih u industriji. U prvom slučaju, naučnoistraživački rad ima za cilj da dodaje riznici postojećih naučnih znanja i da stvara indirektna znanja za dobivanje lijekova. U drugom slučaju, u industrijskim institucijama se pretežno radi direktno na razvoju i pronalaženju, imajući jedan cilj pred očima, a to je evaluacija postojećeg ili novog lijeka.

Ciljevi i zadaci farmakologa i toksikologa mogu biti isti, ali se u određenim slučajevima mogu razlikovati s obzirom na prioritet njihovog rada. U prvom slučaju, farmakološkom evaluacijom traži se više djelotvornost i farmakološki efekt. U drugom slučaju, toksikološkom evaluacijom traže se podaci o sigurnosti i netoksičnosti lijeka. Na početku druge farmakološke revolucije, tj. općenito danas mnogo se više inzistira na sigurnosti nego na djelotvornosti. Takav stav je imao za posljedicu znatnu oseku u dobivanju novih lijekova. Unapređenjem farmakološke evaluacije smatra se da će biti moguće prevazići, ubrzati i pojeftiniti pomenutu evaluaciju sigurnosti i neškodljivosti lijekova.

Cilj ovoga rada je da se otkriju mogućnosti našeg većeg angažovanja u farmakološkoj evaluaciji, i to na sistematičan način. Pomenuto dodatno angažovanje će biti omogućeno na različite načine, a između ostalog našim češćim diskusijama i upoznavanjima sa radom, a posebno sa unapređenjem metodologije farmakološke evaluacije.

Povećana potreba uključivanja u dobivanje novih supstancija

Svi farmakolozi su neizostavno povezani sa dobivanjem novih lijekova. Lijek je specifična roba i za njega važe ne samo farmakološke zakonitosti nego su tu uključene zakonitosti iz tehnologije, ekonomike, informatike, regulative, te brojni drugi činioci i zakonitosti. Razumljivo je da naša grupa stručnjaka farmakologa i entuzijasta predstavlja malu snagu za integralno rješavanje svih problema vezanih za dobivanje novih lijekova. To važi tim prije jer farmakolozi iz akademskih institucija obavljaju tri važne funkcije, u nastavi, istraživačkom radu i struci. Smatra se da pored pomenutog angažmana farmakolozi ne mogu biti razriješeni obaveze da u datoj fazi našeg razvoja ne učestvuju u farmakološkoj evaluaciji novih, postojećih i već ranije uvedenih lijekova.

Do sada je bilo djelomične farmakološke evaluacije postojećih i novih lijekova od strane svih domaćih farmakologa. Postoje skromna iskustva takvog angažovanja u okviru makroprojekata i drugih specifičnih projekata na istraživanju lijekova. Osim pomenutog direktnog angažovanja, ne treba ispustiti iz vida i indirektno angažovanje, dakle takvo angažovanje koje nije usmjereno direktno na aplikaciju, ali ima veliki uticaj na racionalnu osnovu novog lijeka. Mora se konstatovati da neke druge susjedne zemlje i zemlje u razvoju sa sličnim stepenom razvoja na različite načine, ali uspješnije ujedinjuju napore u pronalaženju novih lijekova i farmakološkoj evaluaciji postojećih supstancija.

Uticaj domaćih farmakologa na sprečavanje smanjenja broja novih lijekova

Posljednjih dvadesetak godina se, očito, smanjuje broj novih lijekova, a posebno onih lijekova za koje su zainteresovane zemlje u razvoju. Premda su stvoreni povoljniji preduslovi za dobivanje novih lijekova, tih novih lijekova još nema. Navode se dva uzroka: jedan je pretjerana regulativa, drugi je, navodno, nedovoljna fundamentalna osnova za nove lijekove.

Što se tiče prvog uzroka (pretjerana regulativa), on se svodi na to da državna uprava želi što sigurnije lijekove, dok drugi uzrok (nedovoljna osnovna, bazična, fundamentalna istraživanja), vjerovatno može imati samo posredan uticaj. Poznato je da se došlo do toliko novih saznanja da ona predstavljaju solidnu indirektnu osnovu za dobivanje novih lijekova.

Naš uticaj može biti, između ostalog, da se više angažujemo na usavršavanju farmakološke evaluacije. To može uroditi skraćivanjem trajanja postupka farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te, prema tome, smanjiti angažovanje ljudskih i materijalnih činilaca i koštanje istraživanja i razvoja. Takav naš uticaj može učiniti da se opet pojave srednje jake firme kao proizvođači inovatori, a ne samo proizvođači imitatori. Farmaceutska industrija se tako može vratiti na pedesete godine, koje su bile bogate novim lijekovima.

Ranije je bilo navedeno da brzo rastu indirektna saznanja za stvaranje novih lijekova. Isto tako rastu i direktne spoznaje o supstanciji i njenom djelovanju. Za pomenuti rast naši farmakolozi imaju svoj

skromni udio. Naših 150 farmakologa razasutih po cijeloj zemlji većinom se nalazi u akademskim institucijama. Drugi dio farmakologa je u industriji lijekova, gdje daju značajan doprinos razvoju svojih institucija. Prvi, tj. farmakolozi sa univerziteta, uglavnom se bave indirektnim istraživanjima. Danas je prisutan pokušaj da se integrišu obje grupe farmakologa na istom zadatku, tj. na zadatku razvoja i aplikacije. Razumljivo je da angažovanje u jednom pravcu ometa angažovanje u drugom, te se tako mogu promijeniti ciljevi i zadaci akademskih institucija. U današnjoj fazi razvoja, potrebno je ocijeniti u kojoj će mjeri trebati zajednički angažman i koliki će biti pomenuti angažman.

Priroda i teškoće proizvođača lijekova

U cilju što boljeg iskorištavanja naše farmakološke evaluacije, treba poznavati najvažnijeg partnera, a to su proizvođači lijekova. Pomenuti naš partner ima nekoliko relevantnih značajki koje treba dobro poznavati. Karakteristika farmaceutike kao privredne djelatnosti je u tome što ona ima terapijski submarket; za razliku od druge industrije i privrede, proizvođači imaju fragmentirano tržište, što znači najjači su u pojedinim grupama lijekova, a ne u ukupnoj produkciji. Osim fragmentacije tržišta, karakteristična je posebna vrsta konkurencije na tržištu lijekova. Karakteristika je također u tome, što se sa porastom cijena ne smanjuju zahtjevi za lijekovima, nego potrošnja zavisi od nacionalnog dohotka. Danas se oštro razlikuju dvije grupe proizvođača: oni koji proizvode inovativne i oni koji proizvode imitativne proizvode. Prvi se, u pravilu, nalaze u razvijenim zemljama, a drugi u zemljama u razvoju.

Inovativna farmaceutska industrija, gdje je mnogo više uključena farmakološka inovacija, koncentrisana je u industrijaliziranim zemljama, gdje su koncentrisana i ostala istraživanja, a ne samo istraživanja novih lijekova. OECD opisuje istraživanja farmaceutske industrije kao primijenjena istraživanja i razvoj. Fundamentalna istraživanja su samo 9 odsto od ukupnih njihovih istraživanja, što znači da se sticanju indirektnih znanja posvećuje samo desetina istraživačke energije. Što je firma veća to je veće ulaganje u istraživanje. Spominje se kritički minimum snaga, kako ljudskih tako i materijalnih, da se dođe do inovacija. Dok se inovativna industrija sve više centralizira, dotle se imitativna industrija decentralizira. Mora se konstavovati da je kod nas uvijek postojala velika želja naših farmakologa da se naša imitativna proizvodnja lijekova unaprijedi u inovativnu ili da se učini jedan korak prema vlastitim inovacijama.

Uslovi za napredak proizvodnje lijekova

Uslovi za napredovanje farmaceutske industrije, posebno inovativne, propluzivne i napredne industrije su dvojake. Jedna grupa uslova leži u sposobnosti društva kao cjeline, a druga grupa uslova zavisi od sposobnosti uprave toga društva. Sposobnosti društva znače mogućnost da postoje ljudski i materijalni resursi u industriji i van nje. S druge strane, uslovi su da postoje sređeni odnosi između socijalnog, ekonomskog i političkog faktora. Naši nacionalni resursi su dosta skromni, ali je

ipak, u poređenju sa drugim zemljama sličnog stepena razvoja, potrebno više angažmana. Naši stručnjaci iz akademskih institucija svojim radom daju doprinos nauci, pa tako mogu postati esencijalni činioci za inovaciju. Da se prevaziđe kritički minimum, potreban je viši standard, što znači veći broj farmakologa, toksikologa, biologa i hemičara angažovanih na farmakološkoj inovaciji.

Osim intelektualnih kapaciteta, te materijalnih uslova na univerzitetu i farmaceutskoj industriji, za inovacije su potrebne druge industrije. Naročito je potrebna sinergija između farmaceutske i hemijske industrije.

Inzistiranje na sigurnosti lijeka

Posebna je veza između proizvođača lijekova, državne uprave, legislacije i svih drugih regulativa. Tako jaka veza je farmakološku evaluaciju novih lijekova usmjerila pretežno na toksikološka istraživanja i kliničku provjeru. Postoji razlika u pristupu farmakologa i toksikologa. Farmakolog istražuje novi fenomen, novu djelotvornost, novu farmakokinetsku osobinu i sl. On će stvoriti posebne uslove istraživanja i nastojat će da nađe novi terapijski fenomen. Za razliku od farmakologa, toksikolog će na nativnom terenu istraživati fenomene koji mogu imati toksičan efekt.

Kao što je napomenuto, danas se više insistira na sigurnosti nego na djelotvornosti liječenja u farmakološkoj evaluaciji lijekova. Citave farmakološke discipline su posvećene preispitivanju sigurnosti lijekova. Oštra regulativa u smislu sigurnosti lijeka počela je u svijetu 1960. godine, a kod nas 1970. godine, i sve se više pooštrava. Klinička farmakologija se uglavnom stavlja na stranu zaštite oštećenja. Traži se sve više i više toksikološke kliničke i farmakološke evaluacije. U trećoj fazi kliničkih ispitivanja se već traži 500—1 500 pacijenata. Kao rezultat tako stroge regulative, prihvaća se svega 7, napušta 86, a dorađuje 7 odsto prijedloga. Po svemu izgleda da je snažna intervencija uprave smanjila interes za pronalaženje novih lijekova.

Nacionalna i internacionalna saradnja

Već je ranije napomenuto da postoji tendencija centralizacije istraživanja novih lijekova i decentralizacije produkcije postojećih preparata. Farmakološka evaluacija je koncentrisana u 12 velikih kompanija, i to u 80 -odstotnom obimu. To su uglavnom ili matične zemlje multinacionalnih kompanija ili jako industrijalizovane zemlje, kao što su SAD, Engleska, Njemačka, manje Italija, Francuska i Japan. Indija je izuzetak, jer je u njoj dosta farmakoloških inovativnih istraživanja.

Multinacionalne kompanije imaju i pozitivan i negativan uticaj. Pozitivan u smislu dobivanja novih lijekova za oboljenja za koje danas nema lijekova. Potreba za novim lijekovima je stalna potreba. U tom smislu multinacionalne kompanije imaju pozitivan uticaj. Negativan je uticaj što je inovativno istraživanje centralizirano, ograničeno i traži ogromne snage, pa se manje zemlje ne mogu uključiti u ovu vrstu istraživanja.

Recesija i inflacija smanjuju interes multinacionalnih kompanija. Treba odvajati 10 odsto od cijene lijeka za istraživanje. Manje i srednje firme su ograničene i padaju u ruke većih. Istražuju se one bolesti koje postoje na bogatom i velikom tržištu. Današnja strategija je strategija koncentracije, strategija povlačenja i strategija realizacije postojećih lijekova. Interesantan je fenomen diverzifikacija, kojoj pristupaju manje i srednje firme u nastojanju da dođu do sredstava. To znači da proizvode i drugu robu, a ne samo lijekove.

Budućnost farmakološke evaluacije

Farmakološka evaluacija, kao bitan činilac dobivanja novih i postojećih lijekova, treba da se usavrši, intenzivira i poboljša. Pomenuto se ne može postići na brzinu, jeftino i primitivno; društvo treba da pomogne moralno i materijalno. Dvije su mogućnosti za napredak. Jedna mogućnost je brži napredak u znanjima, naročito na nivou molekularne farmakologije. Druga mogućnost je napredak teoretske hemije i spoznavanje efekta lijeka prije njegove konstrukcije.

Očekuje se, međutim, da će regulativa biti striktnija. Alternative su više ili manje kontrole i preispitavanja postojećih lijekova. Da se mogu upoznati predmet i pravci budućih farmakoloških istraživanja, to razvoj farmakološke evaluacije, potrebna su neka znanja o predmetu rada u farmakologiji.

Prošli, sadašnji i budući predmet farmakološke evaluacije

Opredjeljenje za veću domaću farmaceutsku evaluaciju proizlazi iz predmeta istraživanja u svijetu i kod nas. Naša opredjeljenja zavise od toga da li radimo u akademskim ili industrijskim laboratorijama. Za dobivanje lijekova potrebna su oba tipa istraživanja, kako fundamentalna tako i primijenjena. U prvom slučaju će se dodavati nauci, tj. racionalnoj osnovi za dobivanje lijekova, a u drugom slučaju direktno proizvodnji.

Premda se dovodi u sumnju djelotvornost lijekova a prenaglašava njihova štetnost, podaci govore drugačije. Očita je korelacija između opadanja stope smrtnosti i pronalaženja lijekova, a posebno lijekova za liječenje infektivnih oboljenja, među njima pneumonije i TBC pluća, pošto su pomenute dvije bolesti bile najveće ubice. Izračunato je da je u 1975. godini na hiljadu bolesnika bilo tri i po smrtna slučaja manje nego 1930. godine. To je, zahvaljujući lijekovima, dovelo do spasavanja miliona ljudi.

Primjena raznih metoda farmakološke evaluacije

Da bismo mogli vidjeti gdje su naše mogućnosti farmakološke evaluacije, treba upoznati i razlikovati pet osnovnih metoda. Sve pomenute metode se primjenjuju i danas i imaju različit značaj. Pomenute metode su: 1) sintetska organska hemija (od 1880), 2) izolacija nativnih spojeva (od 1930); 3) fermentacija i mikrobiologija (od 1942); 4) biohemijska farmakologija (od 1950) i 5) stanična biologija (od 1985).

U prvom periodu razvitka organske hemije ostvarene su prve sinteze, na kojim se radi i danas. Počelo je sa sintezom parazitocida, antiflogistika, analgetika i brojnih drugih spojeva. U drugom periodu počela je izolacija nativnih produkata, kao što su hormoni, vitamini, modifikacija njihove molekule ili sinteza. U trećem periodu veoma bogatu žetvu je dala mikrobiologija i fermentacija. Na principu antibioze došlo se do antibiotika. Danas je nastupila etapa biohemijske, molekularne farmakologije, u koju smo najviše uključeni. Predmet istraživanja su transmitori, te lijekovi agonisti i antagonisti. Sve pomenuto se svrstava u prvu farmakološku revoluciju. Ova revolucija je donijela danas najvrednije lijekove: antibiotike, diuretike, trankilizatore, neuroleptike, antidepresive, mišićne relaksancije, narkotike, anestetike, hemoterapeutike-citostatike, kortikosteroide, nesteroidne antiflogistike, tuberkulostitike itd. Talidomidska katastrofa je prekinula bogatu žetvu novih lijekova.

Predmet današnje farmakološke evaluacije

U biomedicinskim istraživanjima učinjen je dramatični napredak na području molekularne kinetike i imunologije, što dovodi do druge farmakološke revolucije. Inovacije su tako dalekosežne da se postavlja pitanje da li će biti dozvoljeno da se ostvari druga, a kamoli treća farmakološka revolucija. Mi smo u povoljnom položaju jer naš savremeni društveni sistem omogućava napredak, ali je limitirajući činilac ekonomski faktor.

Današnji period 1965—1985. nije bio bogat novim lijekovima, ali su stečena brojna osnovna znanja potrebna za racionalni postupak za dobivanje lijekova. U ovom periodu su došli beta-blokatori, cefalosporini, antidepresivi, a kao najbolji su antihistamici H_2 tipa i dopaminergički ergot alkaloidi. Prvi je danas u upotrebi za liječenje peptičkog ulkusa, a drugi za liječenje morbus Parkinson. Premda nije bilo mnogo novih lijekova, u ovoj epohi su stečena takva znanja koja treba posebno spomenuti. Među prvim treba spomenuti saznanja o DNA i RNA, te o njihovim encimima. Saznalo se da RNA može dati informacije o DNA, a ne isključivo DNA o RNA. Nađeno je da su plazmidi nosioci multiplih rezistencija, pa je kod sisara bilo moguće ugraditi u bakterijalni plazmid. Tako je u bakterijama nastala uspješna transkripcija. To je bio početak »genetskog inžinjeringa«. U isto vrijeme (1975) uspjelo je amalgamiranje limfocita sa mielomskom stanicom te je nastao hibrid koji je secernirao monoklonalna antitijela. Tako je bilo moguće dobiti nove supstancije, koje su proteinske po svojoj strukturi a imaju veliku perspektivu u liječenju.

Osim spoznaja postignutih u genetici, razjašnjena je struktura i funkcija membrana i skeleta stanica. Ovdje treba spomenuti cAMP, cGMP, prostaglandine, kalmoduline i prostaglandine. Dalja istraživanja dovela su do saznanja o širenju signala među stanicama. Veoma intenzivno se razvijala imunologija i genetika. Na osnovu takvih istraživanja očekuju se brojne inovacije. U ovom periodu su se razvijali virusocidi, što je dovelo do aciklogvanozina. Treba još spomenuti pronalazak ciklosporina A. To je supstancija koja najjače sprečava supstanciju organiz-

ma na transplantat. Proizlazi da je sinteza lijekova manipulisanih bakterija, kao što su inzulin, krestin, interferon i drugi pronalasci, otvorila drugu farmaceutsku revoluciju.

Budućnost farmakološke evaluacije

Treća farmaceutska revolucija započinje dobivanjem limfokina. Limfokini su glikoproteini koji dovode do proliferacije, diferencijacije i drugih efekata. Među njima su se interleukini već afirmisali kao terapijski činioci. Svi su izgledi da će biti sintetisani spojevi koji će manipulisati receptore za interleukine, a djelovaće kao njihovi agonisti i antagonisti. Na taj način će doći do lijekova za liječenje neoplazmi, neizlječivih infektivnih oboljenja, liječenje autoimunih bolesti itd. Što se tiče karcinoma, veoma važno je otkriće antigena rasta, koji se nalaze na površini malignih stanica. Monoklonalna antitijela, prema ovim antigenima, mogu dovesti do znatnih terapijskih efekata.

Istraživanja limfokina i aktivirajući faktori makrofaga (MAF) navodi na pomisao da će biti moguće sintetizirati niskomolekularne supstancije koje će aktivirati fagocitazna i sekreciona svojstva makrofaga. Osim ovih ispitivanja imunog sistema, važna su druga istraživanja, kao, npr., trofičkog faktora rasta nervnog tkiva, naročito u vezi sa regeneracijom. To može dovesti do izlječenja raznih oboljenja CNS koja nastaju kao posljedice upala ili degeneracija. Uznapredovala su istraživanja transplantata mozga, posebno dijelova mozga bogatih transmitorima. To se upotrebljava kao eventualna mogućnost ispravljanja biohemijskih defekata u mozgu. Transplantati mogu biti nosioci stvaranja dopamina, noradrenalina, acetilholina, gonadotropina i sl. U daljoj budućnosti će se misliti na korekturu genetičkih oboljenja ugradnjom zdravih humanih gena.

Zaključna razmatranja

U pomenute tri farmakološke revolucije farmakološka evaluacija je bila značajan činilac. U ovom radu smo u prvom dijelu govorili o metodama farmakološke evaluacije, a u drugom dijelu je bilo govora o predmetu savremene i buduće farmakološke evaluacije. Farmakološkoj evaluaciji isprečuju se razne teškoće. Glavna teškoća je u nerazumijevanju i neznanju. Postoji bojazan da će farmakološka tehnologija, slično drugoj tehnologiji, dovesti do raznih katastrofa, od čega je talidomidska katastrofa samo jedan primjer. Današnjim laicima se čini da se ide prenaglo, prebrzo i preskupo. Treba savladati otpore, jer su perspektive vrlo povoljne.

Stvarno se danas traži mnogo veći broj istraživača, cijene su veće, a postoji opasnost birokratske imobilizacije. Pomenuta birokratska imobilizacija nije samo unutar državne uprave nego je moguća čak i među farmakolozima.

SUMMARY

THE POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL EVALUATION WITH SPECIAL REGARD TO YUGOSLAV DRUGS

The pharmacologists from academical institutions should be included in pharmacological evaluation of existing and new future drugs. The pharmacologists from universities and other academical institutions could help the mid-developed pharamaceutical working organisations to grow up from the imitative into inovative industries. The legislation and the regulation of the drugs is becoming more intensive and rigorous. It is insisted more on the safety of drugs and the effectivity of new drugs. There are five phases of finding and obtaining drugs: 1. synthesis, 2. extraction, 3. fermentation, 4. molecular pharmacology and 5. cellular biology. In the future we expect new knowledge and new possibilities on the level of the cells, genes, transplantation of the tissue with transmittors and so on.

LITERATURA

Burstall, M. L., Dunning, J. H. and Lake, A. (1981): *Multinational Enterprises Governments and Technology.* Pharmaceutical Industry. OECD Paris.

Cerletti, A. (1970): *Drugs, the individual and society.* Pharma Information, Basel.

Dengler, H. J. (1977): *Towards a more rational regulation of the development of new medicines.* Europ. J. clin. Pharmacol. *11,* 233—238.

Drews, J. (1983): *Historische und zukünftige Perspektiven in der pharmazeutischen Forschung.* Triangel, *22,* 189—197.

Druey, J. (1973): *Research achievements of the Swiss Pharmaceutical Industry.* Pharma Information, Basel.

Dunant, Y., Jann, A. W., and Planta, L. (1974): *Problems and concerns of research-based companies.* Pharma Information, Basel.

Dunlop, D. (1971): *Good Practices in the manufacture and quality control of drugs.* Pharma Information, Basel.

Gansser, G. (1975): *Legal protection for drugs.* Pharma Information, Basel.

Hayes, W. A. (1982): *Principles and methods of toxicology.* Raven Press, New York.

Kaech, R. (1978): *From pharmaceutical research to medical information.* Pharma Information, Basel.

Modell, W. (1977): *Klinička farmakologija: njena budućnost iz perspektive.* (Prevod), Triangel *16,* 126—129.

Oberholzer, J. H. and Tripod, J. (1973): *Prediction in operational research by the pharmaceutical industry.* Pharma Information, Basel.

Vane, J. R. (1978): *Značaj temeljnih istraživanja za otkriće novih medikamenata* (prevod). Triangel, *17,* 100—115.

* * * (1976): *Problems facing the research-based pharmaceutical industry.* Pharma Information, Basel.