

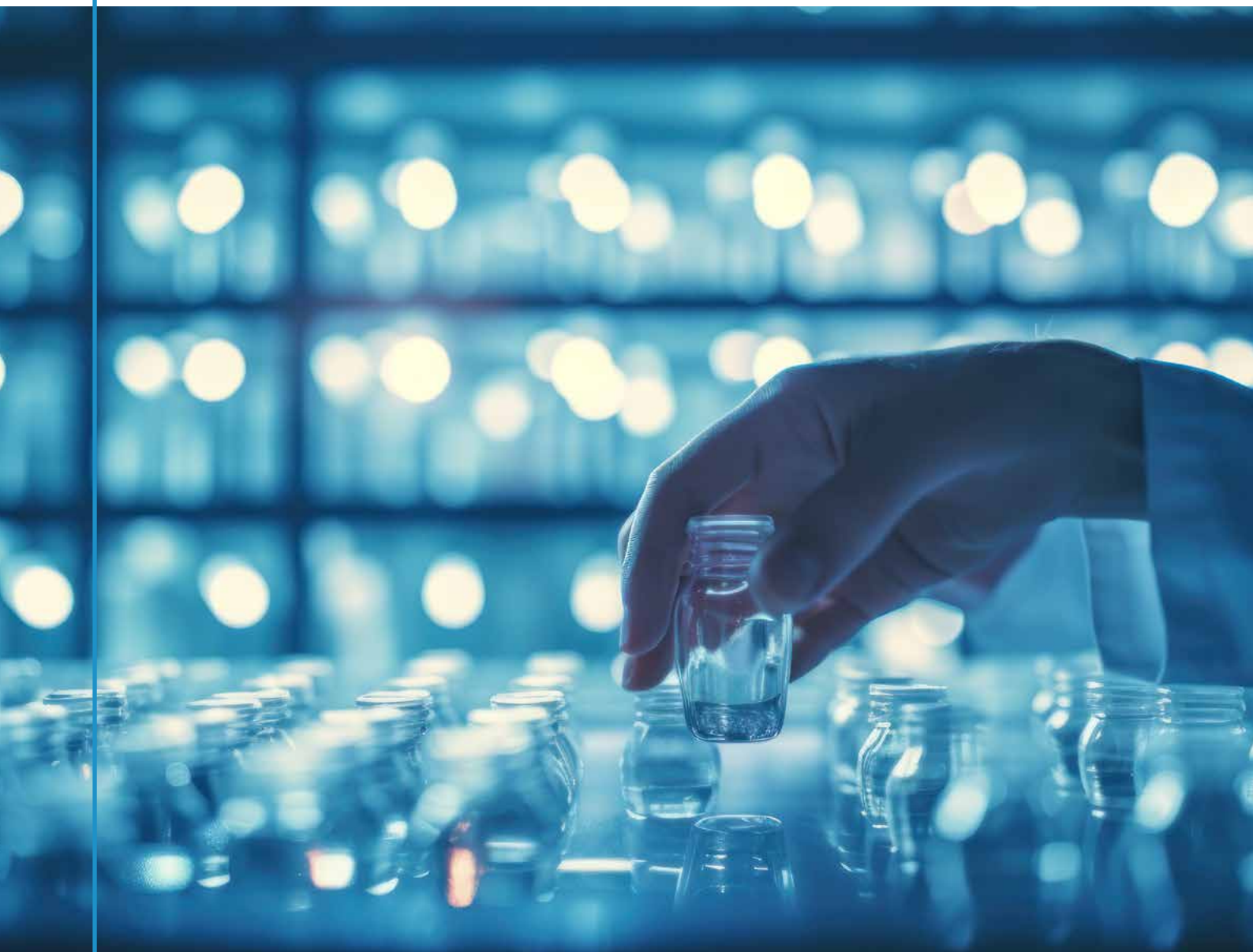


UNIWERSYTET  
WARSZAWSKI



CENTRUM TRANSFERU  
TECHNOLOGII I WIEDZY  
UNIWERSYTETU WARSZAWSKIEGO

# Jak rozwijać, chronić i komercjalizować **technologie lekowe na UW?**





# SPIS TREŚCI

Wstęp	4
Rozwój leku innowacyjnego na uczelni	5
Skala TRL dla technologii lekowych	6
Perspektywa biznesu	8
Ścieżka badań i rozwoju leku innowacyjnego na uczelni	9
TRL1 – Identyfikacja i walidacja celu terapeutycznego	9
TRL2 – Identyfikacja HITów	11
TRL3 – HIT to LEAD	13
TRL4 – Optymalizacja LEADów	16
Ochrona własności intelektualnej	19
Kiedy informować CTTW?	21
Kiedy informować biznes?	22
Podsumowanie	23

# SPIS TABEL

Skala TRL dla technologii lekowych (opracowanie własne)	6
Rozwój leków na TRL1-TRL4 (opracowanie własne)	7
Podejścia do identyfikacji i walidacji celu terapeutycznego (opracowanie własne na podstawie Hughes i in., 2011)	10
Podejścia do identyfikowania HITów (opracowanie własne na podstawie Hughes i in., 2011)	11
Sugestie działań do podjęcia na etapie HIT confirmation (opracowanie własne)	13
Wymagania projektowe nowych cząsteczek na etapie rozszerzania HITów (opracowanie własne)	14
MWT – wymagania projektowe nowych cząsteczek na etapie optymalizacji LEADów (opracowanie własne)	17
Ochrona IP i szanse na komercjalizację w zależności od TRL (opracowanie własne)	20

## WSTĘP

Mimo świetnej kadry naukowej, obecności dojrzałych firm farmaceutycznych i rosnącej liczby startupów zajmujących się rozwojem technologii medycznych, jako uczelnia mamy trudności we wprowadzaniu na rynek nowych **innowacyjnych leków**<sup>1</sup>. Owszem, nasze koncerny farmaceutyczne bardzo prężnie funkcjonują na rynku **leków generycznych**<sup>2</sup> i nie można im odmówić ambicji na stworzenie leku innowacyjnego. Patrząc jednak na stan tu i teraz, leku innowacyjnego pochodzącego z uczelni nie ma i w bliskiej przyszłości nie będzie. Jako Uniwersytet Warszawski możemy pochwalić się bardzo zdolną kadrą naukową, która regularnie odkrywa nowe **cele terapeutyczne**<sup>3</sup> i znajduje wywołujące pożądany efekt cząsteczki – tak zwane **HITY**<sup>4</sup>. Cząsteczkami tymi wielokrotnie się zachwycaliśmy i żyliśmy nadzieją na ich realny wpływ na ludzkie zdrowie. To jednak zbyt mało, by skutecznie dokonać transferu technologii z uniwersyteckich laboratoriów do aptek i szpitali.

Dotychczasowe próby komercjalizacji tego rodzaju rozwiązań wykazały, że nie jest to takie proste, a wysoka skuteczność cząsteczek badanych w laboratoriach nie wystarczy,

by skupić na sobie uwagę **BigPharmy**<sup>5</sup>. Rozmowy z przedstawicielami koncernów farmaceutycznych dowiodły, że ich niewielkie zainteresowanie wynikami badań zrealizowanych na uczelniach (jakkolwiek obiecujące by nie były) nie wiąże się ze skutecznością cząsteczek. Problem jest znacznie szerszy, dotyka bowiem wielu obszarów transferu technologii, badań i rozwoju. Cieszy jednak fakt, że w wielu z tych obszarów całkiem sporo zależy od nas – pracowników uczelni, co budzi nadzieję na przyszłość.

Niniejszy podręcznik jest więc pewnego rodzaju przeglądem po dobrych praktykach w farmaceutycznym świecie z perspektywy naukowca i innowatora. Dotyka rozwoju wynalazku, metod jego weryfikacji, kolejności etapów, kluczowych kwestii ochrony własności intelektualnej, perspektywy koncernu farmaceutycznego i jego oczekiwań, dostępnych ścieżek komercjalizacji i popularnych strategii na zachodzie. Celem tego podręcznika jest wprowadzenie pewnej świeżości i wsparcie naukowca w wprowadzaniu w świat nie tyle wynalazków, co **innowacji**<sup>6</sup>.

1. Lek opracowany na podstawie nowej, oryginalnej technologii lub substancji czynnej, który ma potencjał wprowadzenia znaczących innowacji w leczeniu chorób.
2. Lek będący odpowiednikiem leku innowacyjnego, zawierający tę samą co on substancję czynną. Lek generyczny może być sprzedawany po wygaśnięciu patentu na lek pierwotny lub przed wygaśnięciem takiego patentu, jeśli ten nie ma zapewnionej wystarczającej ochrony IP.
3. Cel terapeutyczny to szeroki termin, który stosuje się do szeregu jednostek biologicznych (na przykład białek, genów i RNA), których inhibicja lub aktywacja wywołuje efekt terapeutyczny.
4. Związek, który ma pożądaną aktywność w badaniu przesiewowym związków i którego aktywność jest potwierdzona po ponownym testowaniu.
5. Termin odnoszący się do największych i najbardziej wpływowych międzynarodowych koncernów farmaceutycznych.
6. Nowa lub ulepszona technologia, produkt lub usługa, która od wynalazku różni się przede wszystkim tym, że jest wprowadzona na rynek i przynosi wartość użytkownikom.



# ROZWÓJ LEKU INNOWACYJNEGO NA UCZELNI

Gdy mówimy o rozwoju leków w ramach prac badawczych realizowanych na uczelni, skupiamy się przede wszystkim na badaniach podstawowych. Z perspektywy firm farmaceutycznych, w zdecydowanej większości udokumentowanych wyników pracy naukowej nie ma jeszcze podstaw do tego, by rozważać działania na etapie **badania przedklinicznych<sup>1</sup>** i **klinicznych<sup>2</sup>**. Dzieje się tak, ponieważ potencjalny lek z uczelni najczęściej nie był prawidłowo rozwijany na wcześniejszych etapach badań. Nieznajomość regulacji i procedur w rozwoju leków, ich bagatelizowanie lub celowe omijanie, nawet w nadziei na szybsze wprowadzenie skutecznego leku na rynek, doprowadza do skutków dokładnie odwrotnych i czasem przekreśla a najczęściej znacznie utrudnia i odwleka możliwą komercjalizację.

Historia udowodniła nam nie raz, że prędzej czy później temat zaniedbań wróci, zazwyczaj w momencie, gdy daną technologią poważniej zainteresuje się biznes. Z punktu widzenia przedsiębiorstw farmaceutycznych inwestowanie w technologię niezwyfikowaną zgodnie z procedurami obowiązującymi w branży farmaceutycznej oznacza zazwyczaj znaczące utrudnienia i wysokie ryzyko niepowodzenia, na które i startupy, i duże korporacje nie mogą sobie pozwolić. Nie mogą sobie pozwolić nie tylko ze względu na ograniczone zasoby finansowe czy ludzkie, ale przede wszystkim ze względu na zaawansowane procedury i regulacje, które wypracowano w oparciu o wcześniejsze porażki mające związek z niezwyfikowanymi w prawidłowy sposób potencjalnymi lekami.



1. Faza badań nad zoptymalizowanymi LEADami. Ma ona na celu weryfikację oddziaływania zoptymalizowanych LEADów w modelach in vitro i in vivo. Badania te realizowane są przez certyfikowane ośrodki zgodnie z określoną procedurą. Badania przedkliniczne mają na celu wstępną ocenę bezpieczeństwa i efektywności potencjalnego leku, zanim zostanie on po raz pierwszy zastosowany u ludzi.
2. Trzy fazy badań klinicznych służą weryfikacji skuteczności leku oraz potwierdzeniu jego bezpieczeństwa w stosowaniu u ludzi. Realizuje się je zgodnie z określonymi wytycznymi.

# SKALA TRL DLA TECHNOLOGII LEKOWYCH

O ile skala TRL<sup>1</sup> wprowadzona na potrzeby oceny gotowości technologicznej wynalazków sprawdza się w wielu branżach i zastosowaniach, to w przypadku rozwoju leków jest ona ułomna i często prowadzi do mylnych wniosków. Stosując ją tak, jak to się robi w sposób uniwersalny w innych sektorach gospodarki, można by dojść do wniosku, że jeśli cząsteczka osiąga pożądaną efekt terapeutyczny, dowiedziony chociażby na liniach komórkowych lub nawet na zwierzęciu, badana technologia osiągnęła status TRL4. Ponadto w oparciu o uniwersalną skalę TRL naukowcy mogą również dochodzić do mylnego wniosku,

iż tylko kilka prostych kroków dzieli wypracowaną technologię od jej wdrożenia. Niestety (w wielu przypadkach na szczęście dla naszego zdrowia), badania nad nowymi lekami obwarowane są regulacjami, które narzucają wiele różnego rodzaju weryfikacji, badań i procedur. Badaczom zainteresowanym komercjalizacją swoich odkryć nie wolno tego lekceważyć. Poniżej zamieszczono skalę TRL **dostosowaną do specyfiki i wymagań branży farmaceutycznej**<sup>2</sup>. W odróżnieniu od powszechnie stosowanej skali znacznie lepiej oddaje ona sytuację technologii lekowej na kolejnych etapach jej rozwoju.

TRL	DEFINICJA
1	Zidentyfikowanie i zwalidowanie celu terapeutycznego
2	Wskazanie zidentyfikowanych HITów
3	Potwierdzenie HITów <sup>3</sup> , rozszerzenie HITów <sup>4</sup> i zidentyfikowanie LEADów
4	Uzyskanie zoptymalizowanych LEADów <sup>5</sup>
5	Ukończenie badań przedklinicznych koniecznych do rozpoczęcia badań klinicznych
6	Ukończenie pierwszej fazy badań klinicznych
7	Ukończenie drugiej fazy badań klinicznych
8	Ukończenie trzeciej fazy badań klinicznych
9	Dopuszczenie leku do obrotu przez FDA <sup>6</sup> , EMA lub inne dedykowane organy

Tabela 1 Skala TRL dla technologii lekowych (opracowanie własne)

1. TRL (Technology Readiness Level) to skala oceny stopnia zaawansowania technologii - od koncepcji do wdrożenia na rynek. Zakłada się 9 poziomów gotowości, gdzie poziom 9 odpowiada technologii gotowej do wdrożenia w skali przemysłowej.
2. Istnieje wiele skal TRL dla leków, które różnią się znacząco między sobą. Przykładowo skala TRL dla technologii medycznych przygotowana przez NCBR jest istotna, gdy zamierzamy aplikować o finansowanie z instytucji publicznych.
3. Potwierdzenie HITów (HIT confirmation) to etap w procesie odkrywania leków. Jego wynikiem ma być zweryfikowanie, na ile zidentyfikowane HITy (związki chemiczne lub biomolekuły) rzeczywiście oddziałują z celem molekularnym związanym z chorobą. Im silniejszy związek, tym mocniejsza kandydatura badanego HITu na nowy lek. Badania na tym etapie są bardziej zaawansowane i służą zweryfikowaniu skuteczności dotychczas wyselekcjonowanych „trafień”.
4. Rozszerzenie HITów (HIT expansion) to etap w procesie odkrywania leków. Jego celem jest zaprojektowanie, synteza i wskazanie takich pochodnych i modyfikacji potwierdzonych HITów, które nie tylko cechują się zdolnością patentową (są nowe), ale przede wszystkim jeszcze lepszymi właściwościami farmakologicznymi.
5. LEADy to najbardziej obiecujące cząsteczki, które zostały wybrane spośród grupy potwierdzonych i rozszerzonych HITów. Można je nazwać cząsteczkami wiodącymi, na których koncentrują się dalsze badania optymalizacyjne.
6. By wprowadzić lek do obrotu, należy uzyskać zgody odpowiednich regulatorów (np. URPL w Polsce lub EMA w EU). Zgoda Federalnego Urzędu Żywności i Leków USA (FDA) jest najważniejsza, bo rynek USA stanowi około połowy światowego rynku farmaceutycznego.

W polskich uczelni warto skupić się na czterech pierwszych krokach. Patrząc na dotychczasowe rezultaty prac badawczych prowadzonych na Uniwersytecie zdecydowana większość wynalazków lekowych to zidentyfikowane HITy (TRL2). Czasem są to zidentyfikowane lub zwalidowane cele terapeutyczne (TRL1), natomiast rzadko potwierdzone HITy lub nowe cząsteczki z rozszerzenia HITów (TRL3).

W wielkim uproszczeniu z każdym kolejnym osiągniętym poziomem TRL zainteresowanie biznesu technologią rośnie. Nie rośnie liniowo, a raczej wykładniczo. Pierwszym przełomowym momentem, w którym można liczyć na zainteresowanie przemysłu, jest ukończenie TRL3. Nawet wtedy nie należy jeszcze liczyć na szalone zainteresowanie ze strony rynku, istnieje już natomiast szansa

na transfer do podmiotu zewnętrznego. Uzyskanie zoptymalizowanych LEADów wydaje się dla firm dużo atrakcyjniejsze, nie mówiąc już o sytuacji, w której ukończono badania przedkliniczne – te z perspektywy przemysłu farmaceutycznego są już bardzo interesujące i to takie technologie skupiają na sobie główną uwagę potencjalnych inwestorów. Należy tu nadmienić, że ukończenie badań na zwierzętach bez pełnego ukończenia kamieni milowych w poprzednich etapach osiągania kolejnych poziomów TRL, nie może być traktowane jako ukończenie badań przedklinicznych. Może być natomiast dla zespołu naukowego źródłem cennej wiedzy o toksyczności i efektywności badanego rozwiązania.

TRL1		TRL2		TRL3		TRL4
POSZUKIWANIA CELU		IDENTYFIKACJA HITÓW		OD HITu do LEADu		OPTIMALIZACJA LEADÓW
TARGET DISCOVERY		HIT IDENTIFICATION		HIT2LEAD		LEAD OPTIMIZATION
Zidentyfikowanie celu terapeutycznego	Testy i badania walidujące cel terapeutyczny	Projekt i przygotowanie badania przesiewowego	Przeprowadzenie badania i wyznaczenie HITów	HIT confirmation Potwierdzenie i ocena wstępnych HITów z badania przesiewowego	HIT expansion Projektowanie i synteza nowych związków chemicznych opartych na strukturze HITów	Dalsza optymalizacja LEADów poprzez doskonalenie właściwości farmakologicznych, takich jak aktywność, biodostępność, rozpuszczalność, stabilność chemiczna, selektywność i inne.

Tabela 2. Rozwój leków na TRL1-TRL4 (opracowanie własne)

Powyższa tabela pokazuje modelowo wymogi do osiągnięcia czterech poziomów gotowości technologicznej (TRL1 – TRL4) w rozwoju leków. Każdy z tych etapów jest dokładniej omówiony w dalszej części przewodnika.

## PERSPEKTYWA BIZNESU

Dla badaczy zainteresowanych współpracą z przemysłem farmaceutycznym kluczowe jest zrozumienie perspektywy tej branży. Dane wskazują, że pomimo różnych inicjatyw i wysiłków na rzecz poprawy wskaźników sukcesu zarówno w sektorze publicznym, jak i prywatnym, prawdopodobieństwo zatwierdzenia przez FDA technologii będącej obecnie na poziomie I fazy badań klinicznych (LoA) pozostaje na poziomie około zaledwie 10%. Co więcej, łączne wydatki na opracowanie nowego leku innowacyjnego mogą wynieść ponad 1 MLD USD, a cały projekt trwa około 12-15 lat. Oznacza to, że koncerny farmaceutyczne muszą liczyć się z niezwykle wysokimi kosztami przy bardzo wysokim ryzyku niepowodzenia sięgającym 90%, a przecież mowa o projektach, które już pomyślnie przeszły testy przedkliniczne, czyli zostały lepiej zweryfikowane w porównaniu do tych, które rozwijamy na uczelni. W obliczu tak wielkiego ryzyka inwestycyjnego koncerny chcą zgromadzić możliwie mocne dowody, zanim podejmą decyzję o przejęciu technologii i finansowaniu jej dalszego rozwoju. W tym kontekście naturalną strategią firm farmaceutycznych jest ograniczanie ryzyka poprzez silną selekcję potencjalnych tematów. Firmy najchętniej inwestują w technologie na możliwie późnym etapie ich rozwoju, i jeszcze chętniej odmawiają finansowania projektów na wczesnych etapach, ponieważ z ich perspektywy stoją one pod wielkim znakiem zapytania. Choć w przemyśle

farmaceutycznym panuje silna konkurencja, firmy rzadko zgadzają się na transfer technologii przed fazami klinicznymi. W rezultacie przemysł farmaceutyczny wykształcił specyficzny model pozyskiwania nowych technologii. Zakłada on tworzenie farmaceutycznych klastrów technologicznych lub farmaceutycznych parków technologicznych. W takim modelu wokół fabryk oraz centrów badań i rozwoju koncernu farmaceutycznego funkcjonują startupy i młode firmy farmaceutyczne, które samodzielnie rozwijają leki innowacyjne i technologie farmaceutyczne korzystając przy tym z doradztwa ekspertów koncernu. Koncern minimalizuje w ten sposób ryzyko związane z rozwojem leku innowacyjnego, ma odpowiednio wcześniej rozpoznanie dotyczące potencjału projektów, jak również zapewnia sobie stały dostęp do innowacji i praktycznie w dowolnej chwili może przejąć dany startup lub technologię. Z kolei wspomniane startupy i młode firmy farmaceutyczne biorą na siebie odpowiedzialność za realizowany projekt, walczą o jego finansowanie i maksymalizują wartość przedsiębiorstwa i technologii z nadzieją na jej sprzedaż. Chcąc niejako wpisać się w ten model biznesowy naukowiec może rozważyć założenie **spin-offu**<sup>1</sup> na UW. Jest to jednak zasadne tylko w przypadku, gdy wcześniej w ramach badań podstawowych na uczelni, najczęściej finansowanych z grantu, udało się osiągnąć TRL3 lub wyższy.

1. Spin-off to rodzaj startupu założonego przy uczelni wyższej. Zazwyczaj spin-offy są zakładane przez twórców technologii, zainteresowanych wprowadzeniem na rynek wypracowanych przez siebie rozwiązań właśnie poprzez taką spółkę. Ten model wchodzenia na rynek określa się mianem komercjalizacji pośredniej, ponieważ spółka występuje jako pośrednik w transferze technologii - najpierw nabywa prawa do własności intelektualnej od uczelni, a następnie sprzedaje je na rynku. Z reguły w spółkach spin-off swoje udziały (zazwyczaj mniejszościowe) obejmuje uczelnia, przy której spin-off jest zakładany. Ponieważ jednak według obowiązujących przepisów uczelnia nie może mieć udziałów w spółkach prywatnych, udziały w spin-offach obejmuje poprzez spółki celowe. Działającą przy UW spółką celową jest UWRC sp. z o.o.



# ŚCIEŻKA BADAŃ I ROZWOJU LEKU INNOWACYJNEGO NA UCZELNI

## TRL1 – IDENTYFIKACJA I WALIDACJA CELU TERAPEUTYCZNEGO

Związki typowane na kandydatów na potencjalne leki zawodzą z dwóch głównych powodów: po pierwsze, nie działają tak, jakby tego od nich oczekiwano, a po drugie, nie są dostatecznie bezpieczne. W związku z tym, jednym z najważniejszych etapów opracowywania nowego leku jest identyfikacja i walidacja celu. Dobry cel musi być skuteczny, bezpieczny, spełniać potrzeby kliniczne i komercyjne, a przede wszystkim być „lekowalny”. Lekowalność sprowadza się do tego, że cel musi być:

- **dostępny i osiągalny dla leku** – lek może dotrzeć do tego celu w odpowiedniej ilości i czasie,
- **specyficzny** – lek musi być w stanie działać selektywnie na cel terapeutyczny, unikając interakcji z innymi układami czy tkankami organizmu, co minimalizuje działania niepożądane,
- **funkcjonalny** – cel terapeutyczny powinien odgrywać kluczową rolę w procesach chorobowych, tak aby jego zmiana lub blokowanie miało zauważalny efekt terapeutyczny,
- **regulowany** – oddziaływanie leku na ten cel może być kontrolowane i dostosowane w celu uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Rozwój możliwości eksplorowania dostępnych danych biomedycznych doprowadził do znacznego wzrostu identyfikacji celów. Bioinformatyka pomaga nie tylko w identyfikacji celu, ale także w wyborze i ustaleniu priorytetów potencjalnych celów chorobowych\*. Dane pochodzą z wielu różnych źródeł, między innymi z publikacji i zgłoszeń patentowych. Uwaga: w kontekście ewentualnej komercjalizacji należy pamiętać, że przedwczesne ujawnienie celu terapeutycznego może być brzemiennie w skutkach dla badacza (twórcy), ponieważ biznes dysponuje narzędziami do weryfikacji pracy naukowej i potencjałem do prowadzenia intensywnych badań i prac rozwojowych. Z drugiej jednak strony biznes nie może jednocześnie weryfikować i rozwijać wszystkiego. Preferowanym scenariuszem z perspektywy naukowca jest oczywiście możliwie jak najszybsza publikacja, ale idealnym scenariuszem dla

naukowca-innowatora jest raczej możliwie szybkie zgłoszenie do CTTW UW Resultatu Twórczego podczas przygotowywania publikacji. Na podstawie zgłoszenia Resultatu Twórczego CTTW przygotowuje zgłoszenie patentowe, które ochroni wynalazek. Idąc dalej, w zależności od sytuacji: optymalnym rozwiązaniem może być opublikowanie pracy naukowej lub wstrzymanie jej przez 12-18 miesięcy na moment przed ujawnieniem treści zgłoszenia patentowego. W tym okresie wskazane jest, by w ramach prac badawczych identyfikować HITy (osiągnąć TRL2) i złożyć kolejne zgłoszenie patentowe, tak aby w miarę możliwości utrzymywać przewagę nad przemysłem. Wtedy też otwiera się droga do bezpiecznego potwierdzenia i rozszerzanie HITów w ramach dalszych prac badawczych (TRL3) oraz optymalizacji LEADów (TRL4), jeszcze zanim przemysł farmaceutyczny mógłby zaangażować się w dany temat i „zabrać” go naukowcowi.

\* Yang, Y., Adelstein, S. J., & Kassis, A. I. (2009). Target discovery from data mining approaches. *Drug discovery today*, 14(3-4), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.12.005>

Opisany powyżej sposób działania zwiększa szanse na uzyskanie zarówno korzyści płynących z wysoko punktowanych publikacji, jak i korzyści płynących z posiadania patentu oraz docelowo korzyści z transferu technologii, który w branży farmaceutycznej jest wyjątkowo dochodowy. Warunkiem jest jednak współpraca z Centrum Transferu Technologii i Wiedzy UW oraz konsekwencja w planowaniu i prowadzeniu prac badawczych.

W rzeczywistości często trudno jest dokładnie określić, który cel molekularny jest odpowiedzialny za dany proces chorobowy, a także zweryfikować to przekonanie. W celu potwierdzenia roli danego celu, naukowcy stosują różne metody. Obejmują one badania in vitro, eksperymenty na zwierzętach oraz badania z udziałem pacjentów, w których moduluje się aktywność tego celu, aby sprawdzić, jak wpływa on na przebieg choroby. Chociaż każde podejście jest ważne samo w sobie, zaufanie do obserwowanych wyników jest znacznie większe, gdy uda się przeprowadzić więcej niż jedną metodę walidacji\*.

PODEJŚCIE	OPIS
<b>Technologia antysensowna</b>	Specjalne chemicznie zmodyfikowane oligonukleotydy RNA, które wiążą się z docelową cząsteczką mRNA, blokując produkcję kodowanego przez nią białka pozwalają na odwracalne blokowanie celu terapeutycznego. Wiąże się to jednak z ograniczoną biodostępnością i toksycznością, co stanowi barierę w stosowaniu tej technologii w metodach in vivo.
<b>Zwierzęta transgeniczne</b>	Zwierzęta transgeniczne pozwalają na obserwację fenotypowych efektów manipulacji genów i potwierdzenie roli danego genu w procesie chorobowym i mogą być użyteczne w wykazywaniu funkcji danego genu, ale generowanie i utrzymanie tych zwierząt jest kosztowne i czasochłonne.
<b>RNAi</b>	Małe interferujące RNA (siRNA) pozwalają na blokowanie konkretnych genów, ale to podejście wciąż wymaga dostarczenia siRNA do docelowej komórki, co stanowi wyzwanie techniczne.
<b>Przeciwciała monoklonalne</b>	Przeciwciała monoklonalne stanowią doskonałe narzędzie walidacji, gdyż są wysoko swoiste i pozwalają na interakcję z dużą powierzchnią docelowego białka. Jednakże nie przenikają przez błony komórkowe, co ogranicza ich celność do białek na powierzchni komórek.
<b>Chemogenomika</b>	Stosowanie małych molekuł bioaktywnych do identyfikacji i walidacji celów jest podejściem systemowym. Pozwala na badanie reakcji genomu na różne związki chemiczne. Wymaga jednak zaawansowanych badań i analizy danych.

Tabela 3 Podejścia do identyfikacji i walidacji celu terapeutycznego (opracowanie własne na podstawie Hughes i in., 2011)

Dobrze zwalidowany i chroniony prawem własności intelektualnej cel terapeutyczny raczej nie jest jeszcze postrzegany przez branżę farmaceutyczną jako atrakcyjny przedmiot licencji, ale na pewno może być świetnym materiałem na publikację i punktem wyjścia do dalszych badań.

\* Yang, Y., Adelstein, S. J., & Kassiss, A. I. (2009). Target discovery from data mining approaches. Drug discovery today, 14(3-4), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.12.005>

## TRL2 – IDENTYFIKACJA HITÓW

Drugim poziomem rozwoju leku (na marginesie z perspektywy CTTW w warunkach Uniwersytetu występuje on najczęściej) jest TRL2, czyli zazwyczaj osiągnięcie jednego zidentyfikowanego HITu bądź ich całej serii. Obserwujemy coraz większe zainteresowanie ze strony naukowców identyfikowaniem HITów, co bardzo cieszy. Warto podkreślić, że dzięki świetnej znajomości dobieranych cząsteczek do badań, jako uczelnia potrafimy wyszukiwać HITy nierzadko szybciej i taniej niż koncerny farmaceutyczne. Niestety przemysł o tym wie, dlatego zwiększa swój potencjał kadrowy i wprowadza bardziej wyrafinowane badania przesiewowe. Poniższa tabela prezentuje popularne badania przesiewowe (screening) służące do identyfikacji HITów.

SCREENING	ZALETY:	WADY:
<b>HTS<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Za pomocą automatycznych platform można przetestować duże ilości związków w krótkim czasie.</li> <li>• Szeroka gama związków może być przesiana, co zwiększa szanse na odkrycie obiecujących HITów.</li> <li>• Efektywność w odkrywaniu związków o dużej aktywności biologicznej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Może prowadzić do dużej liczby fałszywie pozytywnych wyników (związków, które pierwotnie wydają się być aktywne, ale w rzeczywistości nie mają związku z docelowym mechanizmem).</li> <li>• Droga lub bardzo droga metoda identyfikacji.</li> <li>• Pomijanie pewnych subtelnych interakcji lub działań synergicznych między związkami.</li> </ul>
<b>Focused screen<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bardziej ukierunkowane na konkretny cel terapeutyczny, co zwiększa szanse na znalezienie obiecujących HITów.</li> <li>• Minimalizuje ilość zbędnych testów i badań nad związkami, które nie mają potencjału, co zmniejsza koszty.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Może prowadzić do pominięcia innych potencjalnie ciekawych związków, które nie byłyby związane z określonym celem.</li> </ul>
<b>Fragment screen<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Małe fragmenty mogą łatwo penetrować struktury białek, co ułatwia oddziaływanie.</li> <li>• Tworzenie związków poprzez łączenie fragmentów może prowadzić do odkrycia leków o bardziej zoptymalizowanych właściwościach.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Może być trudniejsze do znalezienia aktywnych fragmentów, które same w sobie wykazują silne oddziaływanie biologiczne.</li> </ul>
<b>Structural aided drug design (SADD)<sup>4</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykorzystuje precyzyjne informacje o strukturze białka i ligandu, co pozwala na projektowanie bardziej skutecznych leków.</li> <li>• Może prowadzić do odkrycia leków o wysokiej selektywności i skuteczności.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymaga zaawansowanych badań strukturalnych, które mogą być kosztowne i czasochłonne.</li> <li>• Droga metoda identyfikacji.</li> </ul>
<b>Virtual screen<sup>5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przesiewy mogą być przeprowadzane na dużą skalę w krótkim czasie i w niskiej cenie.</li> <li>• Może zidentyfikować obiecujące związki na podstawie analizy struktury białka docelowego i struktury związków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modele komputerowe mogą być uproszczone i nie uwzględniają wszystkich subtelnych interakcji.</li> </ul>
<b>Physiological screen<sup>6</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania są przeprowadzane na poziomie całych organizmów lub tkanek, co może bardziej realistycznie odzwierciedlać odpowiedzi organizmu.</li> <li>• Pozwala na zrozumienie wpływu potencjalnych leków na cały organizm.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosztowne i bardziej złożone niż przesiewy in vitro.</li> <li>• Wyniki mogą być bardziej zróżnicowane ze względu na różnice między organizmami.</li> <li>• Bardzo droga metoda identyfikacji.</li> </ul>
<b>NMR screen<sup>7</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdolność do analizy strukturalnej i oddziaływań między związkami chemicznymi.</li> <li>• Może identyfikować związki, które tworzą silne kompleksy z białkami.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymaga zaawansowanej technologii NMR i odpowiednich kompetencji technicznych.</li> <li>• Może być bardziej złożone, kosztowne i czasochłonne niż inne metody przesiewów.</li> </ul>

Tabela 4 Podejścia do identyfikowania HITów (opracowanie własne na podstawie Hughes i in., 2011)

1. Przesiewy o dużej przepustowości (High Throughput Screening) to technologia, która umożliwia jednoczesne testowanie tysięcy substancji chemicznych w celu wykrycia tych, które wykazują pożądane cechy biologiczne. Stanowi ona narzędzie umożliwiające przeprowadzenie masowych badań nad związkami chemicznymi w krótkim czasie, przyspieszając tym samym proces odkrywania nowych substancji o potencjale terapeutycznym.
2. Strategia, w której koncentrujemy się na przeszukiwaniu bibliotek związków chemicznych w poszukiwaniu tych, które są związane z konkretnym celem terapeutycznym.
3. Identyfikacja małych, często organicznych fragmentów cząsteczek chemicznych, które mogą stanowić punkty wyjścia („klocki”) do projektowania potencjalnych leków.
4. Podejście oparte na wykorzystaniu informacji o trójwymiarowej strukturze białek i ich oddziaływaniach z ligandami (np. lekami).
5. Metoda, którą można zdefiniować jako zestaw metod obliczeniowych, które analizują duże bazy danych lub zbiory związków chemicznych w celu zidentyfikowania HITów.
6. Badania przeprowadzane na poziomie całych organizmów lub tkanek dla oceny i weryfikacji wpływu, jaki mają na nie potencjalne leki.
7. Metoda, która umożliwia analizę interakcji między cząstkami chemicznymi.





## TRL3 – HIT TO LEAD

Jest to etap przechodzenia od statusu HIT do LEAD dla badanej cząsteczki. Na tym etapie badania mają na celu potwierdzić, że HIT wywołuje efekt pożądaný (HIT confirmation) oraz doprowadzić do rozszerzenia HITów o ich lekowalne, skuteczniejsze i bezpieczniejsze pochodne (HIT expansion). W poniższej tabeli wskazano nie tylko sugestie działań, które można podjąć na etapie HIT confirmation, ale też profile osób z zespołu badawczego potrzebnych do ich realizacji.

TYP TESTU	OPIS	WYMAGANY SPECJALISTA
<b>Confirmatory</b>	HITy weryfikuje się ponownie, aby upewnić się, że aktywność jest powtarzalna.	biofizyk/biolog od układu biologicznego do hamowania jednostki chorobowej
<b>Dose response curve</b>	HIT jest badany w zakresie stężeń w celu określenia stężenia, które powoduje połowiczne maksymalne wiązanie lub aktywność (odpowiednio wartość IC50 lub EC50).	biofizyk/biolog od układu biologicznego do hamowania jednostki chorobowej
<b>Orthogonal testing</b>	Potwierdzone HITy są badane przy użyciu innego testu, który jest zazwyczaj bliższy docelowym warunkom fizjologicznym.	biofizyk/biolog od układu biologicznego do hamowania jednostki chorobowej
<b>Secondary screening</b>	Po zidentyfikowaniu HITu na wyizolowanym celu terapeutycznym, należy go przebadać w funkcjonalnym teście komórkowym w celu określenia jego skuteczności.	biofizyk/biolog od układu biologicznego do hamowania jednostki chorobowej
<b>Synthetic tractability</b>	Wstępna ocena HITów według możliwości potencjalnej syntezy ich pochodnych i modyfikacji (skalowalność, koszty).	chemik organiczny
<b>Biophysical (on/off-target)</b>	Po zidentyfikowaniu HITu na assayu komórkowym, należy zweryfikować go na poziomie wyizolowanego targetu. NMR, ITC, DLS, SPR, DPI, MST stosuje się do: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oceny, czy związek skutecznie wiąże się z celem,</li> <li>• kinetyki,</li> <li>• termodynamiki,</li> <li>• stechiometrii wiązania oraz wszelkich związanych z tym zmian konformacyjnych,</li> <li>• do wykluczenia wiązania promiskuicznego.</li> </ul> W żargonie farmaceutycznym to badanie nazywa się on/off-target.	biofizyk
<b>Hit ranking and clustering</b>	Potwierdzone HITy są oceniane i porównywane w celu wybrania najlepszych związków do rozszerzenia HITów.	biofizyk/biolog od układu biologicznego do hamowania jednostki chorobowej, chemik organiczny

Tabela 5 Sugestie działań do podjęcia na etapie HIT confirmation (opracowanie własne)

**UWAGA** Ujawnienie w publikacji potwierdzonych HITów jest dla koncernu farmaceutycznego świetnym punktem wyjścia do ich rozszerzenia w ramach własnych badań. Z tego względu również i na tym etapie prac badawczych fakt zidentyfikowania HITu raczej nie zakończy się sukcesem w postaci transferu technologii.

Dlatego dla powodzenia transferu tak istotnym etapem jest rozszerzenie HITów, czyli HIT expansion. Co to oznacza w praktyce? Na podstawie dotychczasowych odkryć projektuje się, tworzy i weryfikuje nowe cząsteczki będące modyfikacjami i pochodnymi potwierdzonych HITów. Jeśli chodzi o zdolność patentową, to zazwyczaj zarówno zmodyfikowane cząsteczki, jak i pochodne cząsteczek mogą być przedmiotem patentu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów patentowych.

Za kryteria przyjmuje się to, czy dana cząsteczka jest: nowa, nieoczywista (nie wynika wprost z istniejącego stanu wiedzy) oraz czy ma zastosowanie przemysłowe (jest przeznaczona do produkcji lub może być używana w przemyśle farmaceutycznym).

Nierzadko do CTTW zgłaszane są wynalazki, które odnoszą się do nowych cząsteczek. Często brakuje jednak ich potwierdzenia, a same cząsteczki nie spełniają części wymagań, które opisano w poniższej tabeli.

KRYTERIUM	WYMAGANIA	UWAGI
Powinowactwo do celu	Pozytywny sygnał interakcji z celem terapeutycznym.	Zakres potencjalnie zależy od choroby i celu terapeutycznego. Kluczowe na tym etapie jest zrozumienie, czy substancja ma potencjał w interakcji z wybranym celem terapeutycznym.
Skuteczność w badaniu komórkowym	Znaczna skuteczność na poziomie docelowego efektu	Skuteczność jest istotna, ponieważ nawet cząsteczka o wysokim powinowactwie do celu może być nieskuteczna, jeśli nie jest w stanie wywołać odpowiedniego biologicznego efektu. Na tym polu warto przeprowadzić kilka niezależnych eksperymentów.
Łatwość syntezy	Możliwość syntezy w skali przemysłowej	Synteza powinna być możliwie tania, prosta i możliwa w skali przemysłowej. Określenie warunków syntezy w skali przemysłowej na tym etapie jest istotne, ponieważ projektowanie bardziej skomplikowanych molekuł docelowo może być kosztowne w procesach produkcji i w praktyce utrudniać komercjalizację.
Wiązanie z ludzką albuminą surowicy	Niskie do umiarkowanego	Wiązanie z albuminą może wpływać na biodostępność biologiczną i dystrybucję leku.
Stabilność metaboliczna	Stabilność w obecności enzymów	Ocena zdolności cząsteczki leku do zachowania swojej aktywności w obecności takich kluczowych enzymów jak: cytochromy P450 (CYP), esterazy, UGT, EST, sulfotransferazy, enzymy mitochondrialne.
Przepuszczalność przez błony komórkowe	Wysoka przepuszczalność	Przepuszczalność może być mierzona za pomocą testów in vitro (np. testy Caco-2). Wynik może być wyrażony jako współczynnik przepuszczalności lub stała dysocjacji.
Rozpuszczalność w wodzie	Satysfakcjonująca rozpuszczalność	Rozpuszczalność wpływa na dostępność i bioaktywność. Mierzona jest w różnych rozpuszczalnikach (np. woda, PBS, HCl, AcOH, alkohole, DMSO, eter, oleje).
Biodostępność (ewentualna wstępna farmakokinetyka)	Minimalna	Na tym etapie oczekuje się, że substancja wykazuje minimalną biodostępność, co sugeruje, że może być przyswajana po podaniu doustnym w wystarczająco dużym stopniu, aby być efektywną.
Czas półtrwania (ewentualna wstępna farmakokinetyka)	W zakresie pozwalającym na wywieranie wpływu terapeutycznego	Czas półtrwania wskazuje, czy substancja pozostaje w organizmie na tyle długo, by wyrzucić działanie terapeutyczne. Niekoniecznie jednak czas ten powinien być optymalny. Wystarczy, by nie był zbyt krótki.
Rozkład (ewentualna wstępna farmakokinetyka)	Nie za szybki	Rozkład substancji nie powinien być zbyt szybki, co sugerowałoby, że przez swoją krótkotrwałość nie będzie ona dość efektywna.
Cytotoksyczność <sup>1</sup> lub genotoksyczność <sup>2</sup>	W większości przypadków niska	Na tym etapie weryfikacji dokonuje się raczej w modelach in vitro (np. MTT, MTS, LDH, Test apoptozy i cytometria przepływową) – bada się natomiast to, czy istnieje potencjał toksyczności, a nie precyzyjne wartości. Wartości te będą zależały od konkretnej substancji i modelu badawczego.
Zdolność patentowa	Nowość, poziom wynalazczy, przemysłowa stosowalność	Bez szans na patent cząsteczka nie ma żadnych szans na lek.
Interkalacja z DNA	W większości przypadków brak	W przypadku większości zastosowań interkalacja z DNA może prowadzić do mutacji i uszkodzenia DNA. Jest to zasadne chociażby w HITach przeciwnowotworowych.

Tabela 6 Wymagania projektowe nowych cząsteczek na etapie rozszerzania HITów (opracowanie własne)

1. Cytotoksyczność to zdolność substancji chemicznych lub leków do uszkodzania lub zabijania komórek organizmu. Najczęściej jest to działanie niepożądane, ale istnieją od tej reguły wyjątki, np. w kontekście walki z komórkami nowotworowymi.
2. Genotoksyczność oznacza zdolność substancji chemicznych lub czynników środowiskowych do powodowania uszkodzeń lub zmian w materiale genetycznym komórek, takim jak DNA. Genotoksyczność może prowadzić do mutacji genów i zwiększać ryzyko chorób genetycznych lub nowotworów.

Procesy tworzenia nowych cząsteczek spełniających wymagania stawiane potwierdzanym HITom są wysoce niestandardowe, dlatego trudno jest wskazać szablonowe podejścia czy szczegółowy zakres optymalnej kolejności prac badawczych.

**Na tym etapie zespół badawczy może prowadzić pierwsze badania in vivo, przede wszystkim w celu określenia wczesnej farmakokinetyki, skuteczności, czy przeprowadzenia wstępnych badań toksykologicznych.**

Zespół naukowy mając wyselekcjonowaną wstępnie grupę potwierdzonych HITów powinien wyłonić kilka ich pochodnych lub modyfikacji, które spełniają wymagania HIT expansion. Wybiera się te, które mają podlegać dalszym działaniom optymalizacyjnym. Wybrane cząsteczki można nazwać cząsteczkami wiodącymi lub LEADami. Z perspektywy interesu uczelni i naukowców oraz ochrony własności intelektualnej lepiej jest wskazać LEADy spośród różnych serii HITów.

W CTTW widzimy, że etap HIT to LEAD sprawia problemy zdecydowanej większości badaczy. Kluczem do ich rozwiązania jest interdyscyplinarna współpraca. Mamy absolutnie wybitnych naukowców z każdej z wymaganych dziedzin, ale rzadko między nimi dochodzi do ukierunkowanej współpracy pozwalającej zwiększać TRL potencjalnych leków z poziomu TRL3. A w przypadku komercjalizacji leków taki rodzaj współpracy projektowej jest konieczny. Każdy zespół na uczelni zajmujący się rozwojem leków, chcąc osiągnąć sukces, powinien być otwarty na współpracę i dzielenie się kompetencjami.

Innym wyzwaniem są ograniczone środki finansowe oraz brak świadomości naukowców w zakresie testów wymaganych przez koncerny i regulatorów. Idealnym rozwiązaniem jest planowanie finansowania w taki sposób, by uwzględniało ono badania prowadzące do potwierdzania i rozszerzania HITów, tym bardziej, że finansowanie badań na tym etapie przez biznes jest sporadyczne i niepewne. Etapy HIT to LEAD i LEAD optimization można określić mianem „farmaceutycznej doliny śmierci”. To obszar, w którym wyniki dotychczas przeprowadzonych badań oraz poziom gotowości technologicznej są zbyt niskie dla biznesu, ale już zbyt wysokie na to, by prowadzić prace rozwojowe w ramach badań podstawowych. „Dolina śmierci” zbiera swoje żniwo w postaci wielu technologii potencjalnie mniej lub bardziej obiecujących, które utykają w tym właśnie miejscu, ze względu na bariery związane z ograniczeniami finansowymi i niedostateczną współpracą.

**UWAGA** praktyka wskazuje, że najlepszym momentem na rozpoczęcie prac nad ochroną patentową jest właśnie ukończenie TRL3, czyli ukończenie HIT expansion i wskazanie LEADów.

Oczywiście można zgłoszenie Rezultatu Twórczego złożyć przed ukończeniem TRL3, np. na potwierdzone HITy lub zidentyfikowane HITy, jednak należy pamiętać, że w kontekście planowanej komercjalizacji takie ujawnienie może być niekorzystne dla Twórców. Ochronie własności przemysłowej poświęcono osobny rozdział.

## TRL4 – OPTYMALIZACJA LEADÓW

Wybrane LEADy nie są jeszcze cząsteczkami gotowymi do badań przedklinicznych. Przede wszystkim, jeśli nie przygotowano tego wcześniej, wymagają opracowania kompozycji farmaceutycznej, która będzie podawana zwierzętom. Ponadto wymagają wielu działań optymalizacyjnych mających na celu dostosowanie cząsteczek do bardzo wysokich wymagań, które opisują Maksymalne Wartości Tolerowane (MWT). Mogą się one różnić w zależności od konkretnego celu badawczego, rodzaju cząsteczki i kontekstu terapeutycznego. Wartości uznawane za akceptowalne również mogą być zróżnicowane zależnie od rodzaju badania, docelowego zastosowania substancji i jej charakterystyki. Dlatego też istotne jest określenie MWT, a proces ustalania MWT często prowadzony jest przez interdyscyplinarny **zespół ekspertów\***. Poniżej tabela, w której wskazano sugerowany zakres badań LEADów i kompozycji farmaceutycznych zawierających LEADy.

PRZEDMIOT	WYMAGANIA	UWAGI
<b>Powinowactwo do celu</b>	IC50 < 1 μM Niskie nanomolary (nM) lub poniżej	Już na etapie HIT expansion należało wykazać wysokie powinowactwo do celu, jednak na etapie LEAD optimization należy próbować osiągnąć zakres nanomolarny. Istotnym parametrem jest też MIC (minimalne stężenie hamujące), a także być MBC (minimalne stężenie bakteriobójcze). Jeśli MBC/MIC > 4, związek jest klasyfikowany jako bakteriostatyczny, ale nie bakteriobójczy. MBC może być nawet kilkanaście razy większe niż MIC lub wręcz MBC może być niemożliwe do ustalenia, np. ze względu na granice rozpuszczalności badanego inhibitora.
<b>Selektywność w stosunku do innych celów</b>	Wysoki wskaźnik selektywności	Preferowana jest wysoka selektywność, ponieważ dzięki temu potencjalnie minimalizuje się działania niepożądane.
<b>Masa cząsteczkowa i lipofilność (ClogP)</b>	Umiarkowana masa cząsteczkowa i dostosowana do celu. Może być określona w MWT.	Parametry te mogą wpływać na rozpuszczalność i biodostępność. Powinowactwo, masa cząsteczkowa i lipofilowość mogą być połączone w jeden parametr, taki jak skuteczność ligandu i skuteczność lipofilu.
<b>Stabilność chemiczna</b>	Odpowiedni czas degradacji kompozycji farmaceutycznej w różnych warunkach przechowywania, brak powstawania niepożądanych produktów degradacji, zachowanie efektywności terapeutycznej, zgodność z wymaganiami regulacyjnymi	Warto zwrócić uwagę na kinetykę degradacji i wpływ czynników, takich jak temperatura, wilgotność lub światło. Konieczność przechowywania kompozycji farmaceutycznej w określonych, specyficznych warunkach może generować zbyt wysokie koszty i zniechęcić biznes do inwestowania w daną technologię.
<b>AUC (farmakokinetyka in vivo)</b>	Krzywa reprezentująca AUC na wykresie powinna mieć kształt wygładzonej krzywej, a nie skokowy lub nieregularny	AUC to obszar pod krzywą koncentracji czasowej, która przedstawia zmiany stężenia LEADA we krwi w zależności od czasu jego podania w kompozycji farmaceutycznej. AUC jest również używane do porównywania różnych LEADów w celu oceny, który z nich jest bardziej skuteczny lub bezpieczny.

\* W grono ekspertów mogą wchodzić osoby reprezentujące cały wachlarz specjalistów: od biologów i biofizyków, przez chemików organicznych, po specjalistów od własności intelektualnej, brokerów technologii, jak i farmakologów, farmakokinetyków, toksykologów czy lekarzy klinicznych.



PRZEDMIOT	WYMAGANIA	UWAGI
<b>C<sub>max</sub></b> (farmakokinetyka in vivo)	Wartość w zakresie MWT (μM)	C <sub>max</sub> to najwyższe stężenie LEAD w surowicy krwi po podaniu dawki kompozycji farmaceutycznej. Wyższe C <sub>max</sub> może wiązać się z wyższym ryzykiem toksyczności. Niskie C <sub>max</sub> może wymusić częstsze podawanie leku w przyszłości.
<b>T<sub>max</sub></b> (farmakokinetyka in vivo)	Wartość w zakresie MWT (godziny)	Czas potrzebny do osiągnięcia C <sub>max</sub> po podaniu kompozycji farmaceutycznej. Leki o krótkim T <sub>max</sub> są szybko wchłaniane i osiągają swoje maksymalne stężenie stosunkowo szybko po podaniu. Leki o długim T <sub>max</sub> wchłaniają się wolniej i osiągają C <sub>max</sub> później.
<b>T<sub>1/2</sub></b> (farmakokinetyka in vivo)	Wartość w zakresie MWT (godziny)	T <sub>1/2</sub> wskazuje czas, jaki upływa od momentu osiągnięcia C <sub>max</sub> do momentu osiągnięcia stężenia na poziomie połowy wartości C <sub>max</sub> .
<b>Klirens</b> (farmakokinetyka in vivo)	Wartość w zakresie MWT (ml/min)	Klirens (CL) wskazuje, ile krwi lub płynu ustrojowego zostaje oczyszczone z LEADa w danej jednostce czasu. Najczęściej bada się klirens nerkowy, wątrobowy i metaboliczny.
<b>Objętość dystrybucji</b> (farmakokinetyka in vivo)	Wartość w zakresie MWT (l/kg)	Objętość dystrybucji (VD) to parametr farmakokinetyczny, który informuje o rozprowadzeniu LEADa w organizmie po podaniu. Wyższa niż przeciętna wartość VD sugeruje, że LEAD jest bardziej skoncentrowany w tkankach niż we krwi, co może być korzystne w przypadku celów terapeutycznych poza krwioobiegem. Nie potwierdza to jednak większej skuteczności leku. Niższa niż przeciętna wartość VD wskazuje na większą obecność LEADa we krwi, co może być korzystne w przypadku celów terapeutycznych w krwioobiegu.
<b>ED<sub>max</sub></b> (farmakodynamika in vivo)	Wartość w zakresie MWT (mg)	ED <sub>max</sub> to poziom dawki, powyżej której zwiększenie ilości LEADa nie przynosi już większego pożądanego efektu terapeutycznego. Nie jest to dawka, która jest tolerowana przez jednostki z niższą tolerancją lub masą ciała. To ogólna dawka, która jest efektywna dla większości organizmów poddanych badaniu. ED <sub>max</sub> nie oznacza, że nie występują działania niepożądane powyżej tej dawki, lecz nie uzyskuje się dodatkowej korzyści terapeutycznej.
<b>ED<sub>50</sub></b> (farmakodynamika in vivo)	Wartość w zakresie MWT (mg)	ED <sub>50</sub> to połowa ED <sub>max</sub> .
<b>EC<sub>50</sub></b> (farmakodynamika in vivo)	Wartość w zakresie MWT (mg/kg)	EC <sub>50</sub> to stężenie leku potrzebne do osiągnięcia połowy maksymalnego efektu biologicznego lub terapeutycznego, ale nie jest to związane z odsetkiem osobników reagujących na LEAD. W praktyce im niższa wartość EC <sub>50</sub> , tym lek jest bardziej skuteczny, ponieważ potrzebuje mniejszej dawki do uzyskania połowy maksymalnego efektu.
<b>Wpływ na narządy i tkanki</b> (Toksykologia in vivo)	Brak lub minimalny	Ocena ewentualnych uszkodzeń narządów i tkanek w wyniku działania badanej substancji.
<b>NOAEL</b> (Toksykologia in vivo)	Wartość poniżej MWT (mg/kg/dzień)	NOAEL to najwyższa dawka, przy której nie obserwuje się szkodliwych efektów ubocznych.
<b>Selektywność w stosunku do innych celów</b>	Wysoki wskaźnik selektywności	Preferowana jest wysoka selektywność, ale kontekst może mieć znaczenie, o czym powinien decydować zespół naukowy. Wysoka selektywność pozwala minimalizować działania niepożądane.

Tabela 7 MWT – wymagania projektowe nowych cząsteczek na etapie optymalizacji LEADów (opracowanie własne)

Na podstawie badań wyznacza się stężenia terapeutyczne:

- minimalne stężenie terapeutyczne LEADa do uzyskania pożądaných efektów terapeutycznych,
- maksymalne stężenie terapeutyczne LEADa, które nadal pozostaje w granicach terapeutycznych i nie powoduje działań niepożądanych,
- średnie stężenie terapeutyczne, czyli średnie stężenie LEADa w okresie całego leczenia.

Tak jak w przypadku badań na etapie HIT expansion, również i tu trudno o standardową i jednoznaczną sugestię optymalnej kolejności prac badawczych. Jest to etap, który od zespołu wymaga podejścia zwinnego. Polega ono na wyznaczaniu celów na krótkie okresy, po zakończeniu których przeprowadzana jest szybka ewaluacja i na jej podstawie planowane jest kolejne najbardziej odpowiednie / pożądane działanie.

Na tym etapie prace badawcze mają na celu zoptymalizować jeden lub kilka LEADów zgodnie ze stawianymi wymaganiami. Częsteczki, które można nazywać zoptymalizowanymi LEADami, walczą o finansowanie badań przedklinicznych w certyfikowanych ośrodkach,

a dalej, w przypadku pozytywnej rekomendacji, są kandydatami do badań klinicznych.

Z optymistycznych statystyk wynika, że zaledwie 3,6% zoptymalizowanych LEADów kończy jako dopuszczony do obrotu lek. Firmy farmaceutyczne potrafią testować kilkadziesiąt lub kilkaset tysięcy związków w poszukiwaniu HITów, z których zaledwie kilka do kilkudziesięciu zostanie zoptymalizowanymi LEADami. Na uniwersytetach badania przesiewowe mają bardziej ukierunkowany charakter i ten współczynnik może być korzystniejszy. Niemniej, czy to w firmach farmaceutycznych czy na uczelniach przytłaczająca większość badanych wstępnie związków jest odrzucana. Przyczyny tych „porażek” są następujące\*:

- niezdolność do skonfigurowania wiarygodnego testu,
- brak możliwych do opracowania pochodnych i modyfikacji potwierdzonych HITów,
- związki nie zachowują się zgodnie z oczekiwaniami w testach wtórnych lub natywnych tkanek,
- związki są zbyt toksyczne w badaniach in vitro lub in vivo,
- związki wykazują niepożądane skutki uboczne, których nie można łatwo zbadać lub oddzielić od sposobu działania celu,
- niezdolność do uzyskania dobrego profilu PK lub PD zgodnie z wymaganym schematem dawkowania u człowieka,
- niezdolność do przekroczenia bariery krew-mózg dla związków, których cel leży w ośrodkowym układzie nerwowym.

**UWAGA** Należy liczyć się z tym, że pracując nad opracowaniem leków w danym celu terapeutycznym istnieje ryzyko niekorzystnej weryfikacji na kolejnych etapach prac badawczych. W takich sytuacjach należy zrezygnować z dotychczas opracowywanych i badanych cząsteczek, wrócić do poprzednich etapów, starać się zidentyfikować inne cząsteczki i następnie je rozwijać, aż do skutku.

\* Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British journal of pharmacology*, 162(6), 1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>

# OCHRONA WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ

Istotą „patentowania” jest otrzymanie monopolu na czerpanie korzyści finansowych z wynalazku w zamian za jego pełne ujawnienie. Rozwiązanie powinno być opisane w sposób wyczerpujący i jasny. Jednocześnie należy pamiętać, że ochrona obejmuje tylko te elementy, które znajdują się w treści opisu patentowego. Stąd zazwyczaj chroni się możliwie szeroko, by uniknąć sytuacji, w których podmiot trzeci poprzez niewielką modyfikację wynalazku będzie mógł czerpać z niego korzyści finansowe, obchodząc niejako

naszą ochronę. Sukces komercjalizacji leku zależy od tego, na ile skutecznie i kompleksowo uda się mu zapewnić ochronę. Koncerny farmaceutyczne inwestując ogromne środki w badania i rozwój leków nie mogą sobie pozwolić na to, by nieefektywna ochrona patentowa umożliwiła podmiotom trzecim możliwość czerpania legalnych zysków bez ponoszenia ogromnych nakładów na badania. Dlatego też patent lub grupa patentów powinna opisywać w sposób wyczerpujący:

- możliwie prostą i łatwą syntezę wszystkich LEADów,
- strukturę fizykochemiczną, strukturę amorficzną i krystalograficzną wszystkich LEADów,
- sposób działania wszystkich serii HITów i LEADów na cel terapeutyczny,
- zastosowania, czyli wskazane jednostki chorobowe wraz z wynikami badań,
- skuteczne formułacje.

Ponadto docenia się, gdy grupa patentów zawiera:

- syntezy pozostałych pochodnych i modyfikacji HITów niebędących LEADami,
- strukturę fizykochemiczną i krystalograficzną pozostałych pochodnych i modyfikacji HITów niebędących LEADami,
- nieskuteczne formułacje.

Powyższe trzy elementy warto uwzględnić w ochronie patentowej właśnie po to, by zapewnić możliwie szeroką ochronę właściwemu wynalazkowi i potencjalnie utrudnić w przyszłości „obchodzenie patentu” przez strony trzecie.

Te dodatkowe elementy stanowią „zasłonę dymną”, która ma na celu zmylić i utrudnić konkurentom działania. Bardzo często publikuje się całą grupę zgłoszeń patentowych, możliwie obszerną w treści, która wymaga ogromnej ilości testów wielu różnych cząsteczek, syntez, formułacji, a realnie tylko jedna cząsteczka, synteza i formułacja są wykorzystywane przez koncern. Takie profilaktyczne praktyki wynikają z doświadczeń. W przeszłości zdarzało się wystarczająco wiele nadużyć i skutecznych

obejść patentów przez strony trzecie, by dziś myśleć o solidnej ochronie od momentu przygotowywania wniosków patentowych. BigPharma chroni się minimalizując ryzyko obchodzenia patentów i jednocześnie jest bardzo wymagająca wobec oferentów nowych technologii lekowych. Nie warto więc zapominać o tych nieudanych próbach i HITach, których nie udało się potwierdzić czy rozszerzyć. Mogą się one przydać jako wartość dodana w negocjacjach. Z tego też względu warto, aby zespół naukowy, który świadomie pracuje nad rozwojem innowacyjnego leku, współpracował możliwie wcześniej z jednostką odpowiedzialną za ochronę własności intelektualnej (CTTW), która powinna pomóc w opracowaniu skutecznej strategii ochrony.

# OCHRONA WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ

Zrozumiałym jest, że praktycznie nie występuje sytuacja, w której zgłasza się kompletną grupę zgłoszeń patentowych w tym samym czasie. Nie ma nic złego w tym, by zgłaszać wynalazki po kolei, szczególnie że w branży medycznej wyścig pomiędzy podmiotami biorącymi w nim udział jest dość intensywny. Warto jednak zaznaczyć w zgłoszeniu Rezultatu Twórczego do CTTW, że wynalazek jest częścią planowanej grupy zgłoszeń patentowych. Wtedy możliwe jest odpowiednie przygotowanie zgłoszeń patentowych, tzn. tak, by pomimo składania ich do Urzędu Patentowego RP w różnych terminach, charakteryzowały się

szczelną ochroną i docelowo funkcjonowały jako kompletny zestaw wynalazków. Takie podejście wyeliminuje sytuację, w której broker CTTW, analizując wybraną technologię w oderwaniu od innych planowanych zgłoszeń i bez wskazanego planu rozwoju, oceni ją jako niewystarczającą do komercjalizacji. Taka decyzja może skutkować brakiem rekomendacji ochrony międzynarodowej. Warto więc zwrócić uwagę, że w formularzu zgłoszenia Rezultatu Twórczego na UW znajduje się sekcja, w której można opisać dalszy plan rozwojowy zgłaszanej technologii.

**Kiedy, co i w jakiej formie zgłaszać, by maksymalizować korzyści jako naukowiec i jako innowator?** Przedstawiamy to w poniższej tabeli.

KOLEJNE POZIOMY GOTOWOŚCI TECHNOLOGICZNEJ	UWAGI DOTYCZĄCE KOMERCJALIZACJI	UWAGI DOTYCZĄCE OCHRONY WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ
<b>TRL1: Zidentyfikowany cel terapeutyczny</b>	Brak wartości komercjalizacyjnej.	Można patentować i następnie publikować.
<b>TRL1: Zwalidowany cel terapeutyczny</b>	Szansa na komercjalizację tylko w modelu know-how, bez żadnych publikacji i patentów. Z punktu widzenia Twórcy wartość oczekiwana z komercjalizacji w zdecydowanej większości przypadków jest niższa niż oczekiwana wartość z publikacji.	Można patentować i następnie publikować, chyba że Twórcy chcą zaryzykować komercjalizację. W takiej sytuacji nie wolno nic ujawnić a CTTW prowadzi z firmami rozmowy nad sprzedażą know-how.
<b>TRL2: Zidentyfikowane HITy</b>	Brak wartości komercjalizacyjnej.	Można patentować i następnie publikować. Nie należy w zgłoszeniu umieszczać wytworzonych przez siebie cząsteczek.
<b>TRL3: Potwierdzone HITy</b>	Szansa na komercjalizację tylko w modelu know-how, bez żadnych publikacji i patentów. Z punktu widzenia Twórców lepiej jednak samodzielnie wejść w HIT expansion i zrezygnować z komercjalizacji na tym etapie.	Należy zrezygnować z ujawnienia potwierdzonych HITów (publikacje, patenty).
<b>TRL3: Zidentyfikowane LEADy</b>	Stosunkowo wysoki potencjał komercjalizacyjny. Po zgłoszeniu patentowym należy w ciągu 25-30 miesięcy zoptymalizować LEADy. Można rozważyć założenie spółki spin-off.	Należy patentować wszystkie zidentyfikowane LEADy i w miarę możliwości wszystkie możliwe ich pochodne i modyfikacje, nawet jeśli nie wykonano ich testów.
<b>TRL4: Zoptymalizowane LEADy</b>	Wysoki potencjał komercjalizacyjny. Można rozważyć założenie spółki spin-off.	Jeśli zoptymalizowane LEADy zawierają się w zbiorze modyfikacji i pochodnych zgłoszonego wcześniej patentu, można co najwyżej dodać nowe wyniki badań, sposoby syntezy, formułacje i zadbać o dodatkowe zabezpieczenia. Jeśli tak nie jest, należy czym prędzej zgłosić nowe zgłoszenie patentowe zawierające wszystkie informacje na temat zoptymalizowanych LEADów.

Tabela 8 Ochrona IP i szanse na komercjalizację w zależności od TRL (opracowanie własne)



## KIEDY INFORMOWAĆ CTTW?

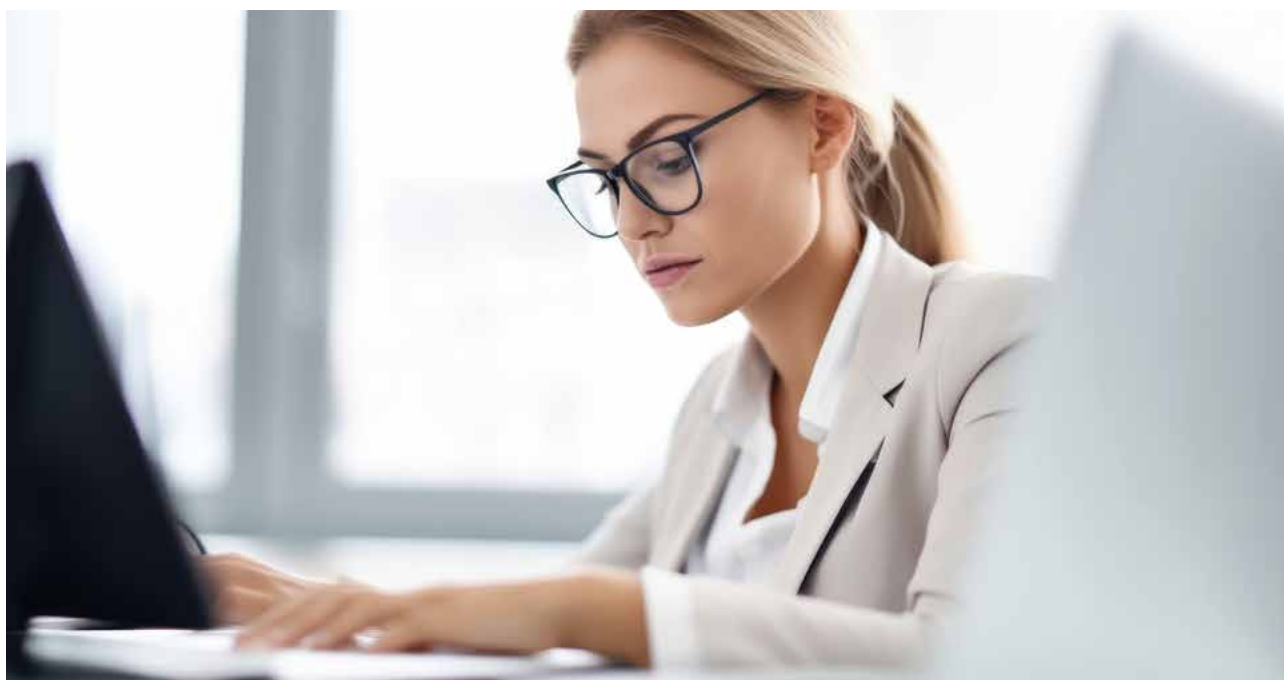
Regulamin zarządzania własnością intelektualną na UW zobowiązuje Twórcę do zgłoszenia Rezultatu Twórczego do CTTW\*. Jest to zasadne działanie, które zabezpiecza interesy Uczelni i Twórców. Można to zrobić poprzez elektroniczny formularz Zgłoszenia Rezultatu Twórczego.

Nawet jeśli nie uzyskano dotychczas Rezultatu Twórczego, ale występuje się o grant lub planuje badania w tym zakresie, można skonsultować się z zespołem CTTW w tematach dotyczących ochrony własności intelektualnej czy komercjalizacji. Nierzadko wnioski grantowe wymagają sformułowania planu komercjalizacji czy określenia wskaźników, wśród których mogą pojawić się zgłoszenia patentowe lub wdrożenie. W takich sytuacjach tym bardziej warto

skontaktować się z CTTW, by zwiększyć swoje szanse na uzyskanie grantu, lepiej zaplanować badania, ale też uniknąć zwrotów dotacji w przypadku, gdy deklarowane przez Twórców wskaźniki (z zakresu ochrony IP i komercjalizacji) okażą się nierealne.

Zespół CTTW w zakresie swoich kompetencji ma nie tylko obsługę procesu patentowego i komercjalizację. Centrum może pomóc Twórcom w skompletowaniu interdyscyplinarnego zespołu, udzielić wsparcia w przygotowaniu wniosku grantowego, jak również różnego rodzaju umów – o zachowaniu poufności (NDA), umów konsorcjum. Może też promować technologie czy też wspierać w nawiązywaniu współpracy naukowej z biznesem.

**UWAGA** Pamiętaj, opublikowanie wyników badań w formie pracy naukowej (lub poprzez inną formę ujawnienia informacji) przed wcześniejszym zabezpieczeniem praw własności intelektualnej (np. w formie zgłoszenia patentowego) w zasadzie uniemożliwia komercjalizację tych wyników.



\* Par. 5 ust. 1 pkt. 1 Regulaminu zarządzania własnością intelektualną na Uniwersytecie Warszawskim.

## KIEDY INFORMOWAĆ BIZNES?

Najważniejszą kwestią jest wstrzymanie się z kontaktem z przemysłem farmaceutycznym i przedstawicielami biznesu przynajmniej do czasu zabezpieczenia własności intelektualnej. Znamy zbyt wiele przykładów, w których biznes wykorzystał dobre intencje naukowca i przywłaszczył jego technologię. Kontakt z biznesem powinien odbywać się za pośrednictwem brokerów technologii CTTW, którzy są uczuleni na to, że biznes nie zawsze gra czysto i fair.

Nie jest jednak tak, że firmy farmaceutyczne z zasady są złe. Nie należy bać się współpracy z biznesem, ale należy postępować uważnie w takim sensie, by nie narażać się niepotrzebnie na ryzyko utraty praw do opracowanych wyników badań naukowych. To kolejny argument za tym, by korzystać ze wsparcia pracowników CTTW.

Jeśli zespołowi naukowemu zależy na obiecujących relacjach z BigPharmą, najlepiej jest uzyskać gotowość technologiczną badanych związków do ukończenia TRL3, czyli do etapu, na którym posiada się już wybrane LEADy. W przypadku HITów nie można oczekiwać od biznesu zainteresowania, bo ten nie może ich należycie chronić. Technologia na etapie wybranych LEADów powinna mieć bogatą bibliotekę przeprowadzonych testów i badań. Dla biznesu powinno być wystarczające ujawnienie wyników osiągniętych w badaniach właściwości cząsteczki, natomiast nie powinno się jeszcze ujawniać struktury samych cząsteczek - przynajmniej do momentu podpisania umowy o zachowaniu poufności, a może nawet licencyjnej. Pokazanie wyników badań może przyjąć formę prezentacji lub [onepagera](#)<sup>1</sup>.

**UWAGA** We wszystkich materiałach, prezentacjach czy wykresach przekazywanych zewnętrznym podmiotom należy bezwzględnie zanonimizować cząsteczki, nadając im własne identyfikatory, by uniknąć niezamierzonego ujawnienia informacji.

Sytuacją idealną jest doprowadzenie technologii do zoptymalizowanych LEADów. W tym celu można rozważyć powołanie spółki spin-off wspólnie z partnerem biznesowym (na przykład [aniołem biznesu](#)<sup>2</sup> lub farmaceutycznym funduszem branżowym). Na rynku Europy Środkowowschodniej niewiele jest startupów farmaceutycznych, które skutecznie rozwijają technologie farmaceutyczne. Sukces na tym polu jest pochodną dobrego interdyscyplinarnego zespołu, właściwego kolejowania badań dostosowanego elastycznie do wymagań rynkowych, dopasowania się do procedur i wymagań koncernów farmaceutycznych oraz do regulacji, skutecznego zdobywania

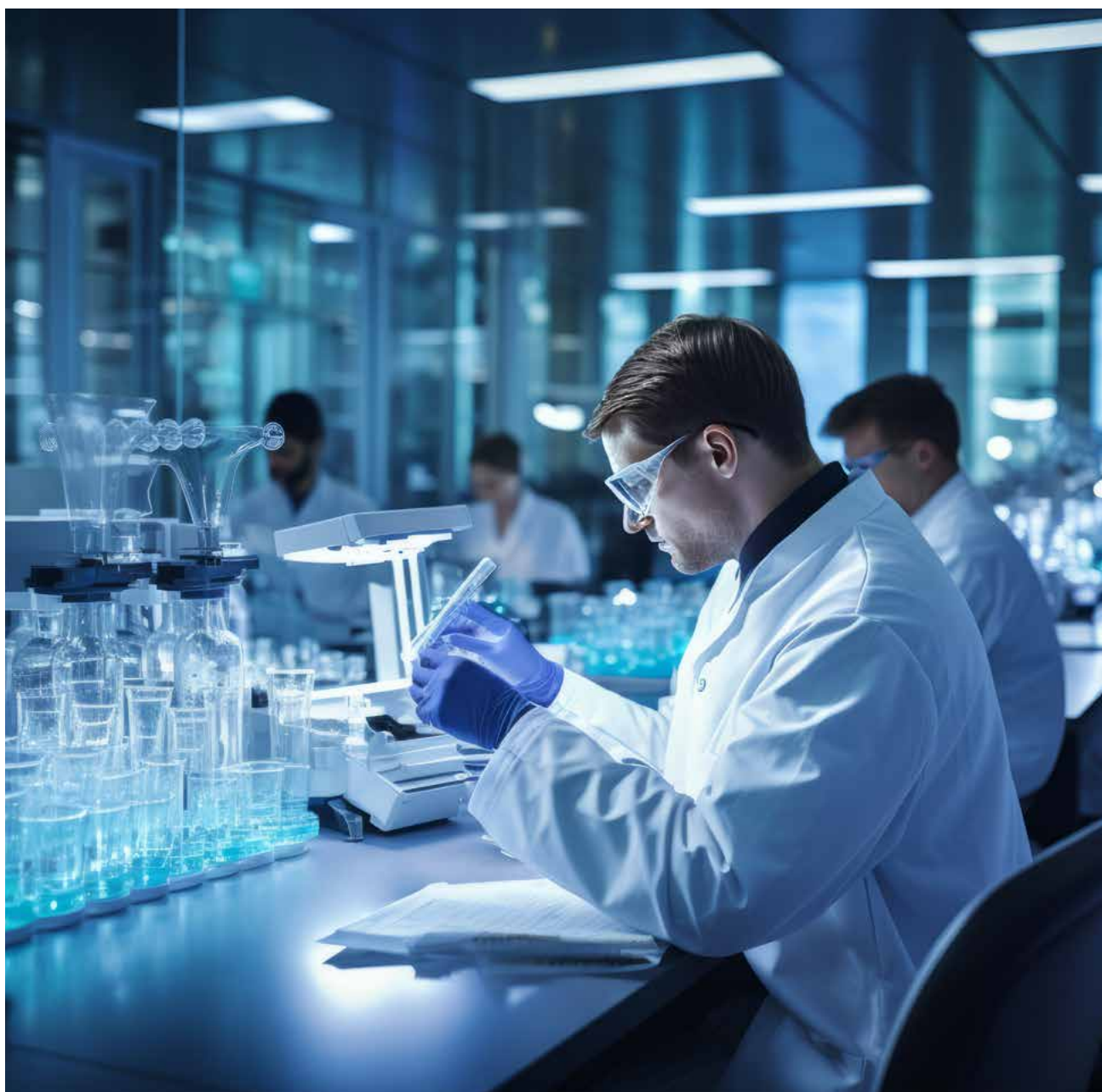
finansowania rozpisane na odpowiednie kamienie milowe. Im bardziej zespół naukowy jest świadomy wymagań stawianych przez firmy farmaceutyczne, tym większą ma szansę powodzenia i udanej komercjalizacji. Ogromne znaczenie ma przy tym zaangażowanie zespołu – motywacja oraz gotowość do poświęceń. Przy spełnieniu przesłanek merytorycznych zdeterminowany czynnik ludzki jest tym, co najbardziej przekonuje koncerny farmaceutyczne do współpracy. Zespoły wykazujące wysokie zaangażowanie mają znacznie większe szanse na powodzenie w porównaniu do zespołów, które może nawet dysponują lepszą technologią, ale za to wykazują słabszą motywację.

1. Zwięzy, najczęściej jednostronicowy dokument typu ulotka, zawierający wszystkie niezbędne informacje do tego, by wywołać zainteresowanie potencjalnego inwestora / partnera technologicznego. W dokumencie mogą się znaleźć: ogólny opis działania, poziom gotowości technologicznej, tabele z wynikami, kontekst rynkowy, kluczowe korzyści itd.
2. Osoba lub inwestor, która inwestuje swoje prywatne środki w startupy, aby pomóc im w zakresie rozwoju organizacji, technologii, potencjału i ekspansji rynkowej.

## PODSUMOWANIE

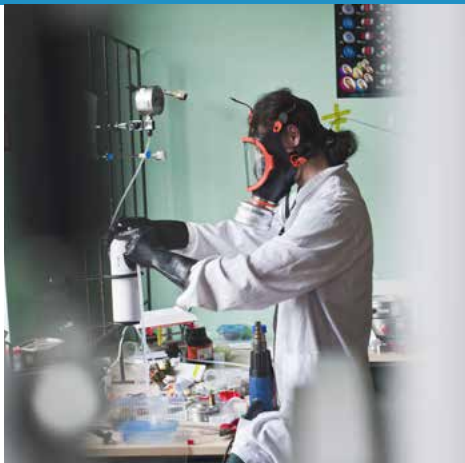
Obecnie koncerny farmaceutyczne są wręcz zarzucane ofertami nowych technologii medycznych. Wśród tych zgłoszeń znajdują się setki potencjalnych leków. Mając jednak świadomość ogromnego ryzyka, wysoce regulowanego rynku, odpowiedzialności za zdrowie i życie pacjentów, inwestorzy wybierają technologie niezwykle ostrożnie. Oczekują oni przede wszystkim dwóch rzeczy: zaangażowanego, profesjonalnego i zdeterminowanego zespołu oraz cząsteczek, które spełniają wymagania dotyczące ochrony IP, skuteczności i bezpieczeństwa w sposób co najmniej satysfakcjonujący.

Praca nad lekami jest bardzo złożona, wymaga kompetencji, interdyscyplinarnego zespołu, zaangażowania, znajomości procesów i ich kolejności oraz otwartości naukowców na wsparcie w obszarach zarządzania relacjami z biznesem i zarządzania własnością intelektualną. Odpowiednie zrozumienie specyfiki branży farmaceutycznej daje większe szanse zespołom naukowym na komercjalizację, wdrożenia i wprowadzenie realnych zmian w życiu ludzi.





# WYKORZYSTAJ POTENCJAŁ NAJLEPSZEJ UCZELNI W POLSCE



## NALEŻYMY DO:



## Centrum Transferu Technologii i Wiedzy

ul. Żwirki i Wigury 101, 02-089 Warszawa

Tel. (+48 22) 55 40 730, e-mail: CTTW@CTTW.uw.edu.pl

www.CTTW.uw.edu.pl

