

**„Potencjalny lek oraz metoda otrzymywania
nowych związków przeciwbólowych”,
numer umowy UDA-POIG.01.03.02-14-034/08-02**



***Raport dotyczący możliwości wykorzystania analogów peptydowych
chronionych patentem US 8551939
w rozwiązaniach komercyjnych
na rynku amerykańskim***



Wersja skrócona

Warszawa 2017

Wprowadzenie

Przedmiotem raportu jest analiza potencjału rynkowego innowacyjnych analogów peptydowych o zastosowaniu w zwalczaniu silnego bólu chronicznego. Opracowane związki chronione są patentem US 8551939. Niniejszy raport bada możliwość ich wykorzystania na rynku amerykańskim. Oprócz opisu samego wynalazku, analizie poddana zostanie przede wszystkim grupa docelowa w USA oraz uwarunkowania rynkowe, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej konkurencji. Opis grupy docelowej skupiał się będzie głównie na badaniu danych demograficznych i opracowań naukowych w zakresie odczuwania doznań bólowych oraz czynników mogących prowadzić do ich powstawania. Analiza uwarunkowań rynkowych z kolei dotyczyć będzie przede wszystkim występowania na rynku produktów mogących stanowić bezpośrednią konkurencję dla opracowanego związku peptydowego, a także czynników popytowych, opartych głównie na trendach konsumpcji silnych substancji przeciwbólowych.

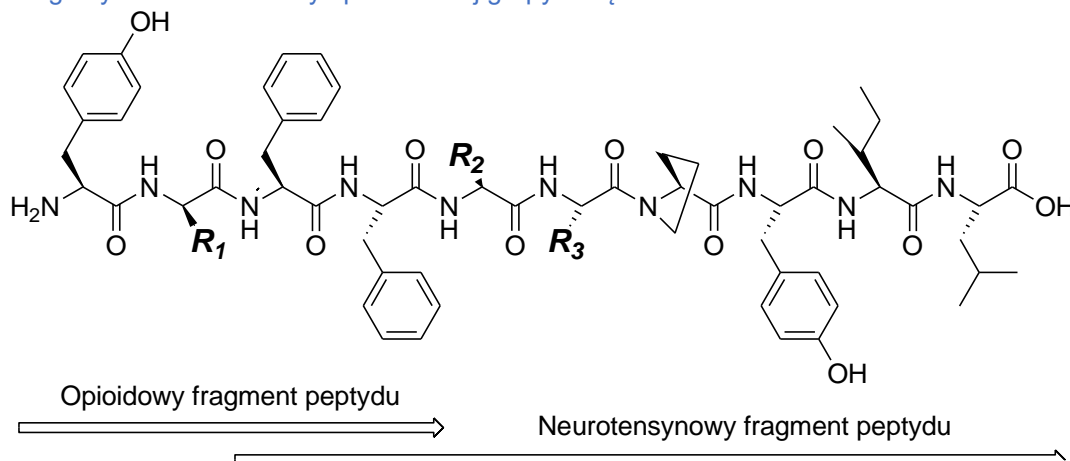
Charakterystyka opracowanego rozwiązania

Przedmiot wynalazku stanowią analogi peptydowe, wykazujące powinowactwo do receptorów opioidowych oraz neurotensynowych, biorących udział w przewodzeniu lub modulowaniu bodźców bólowych. Mogą być one aplikowane do obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego w postaci wlewów, zastrzyków lub implantów. Ze względu na swoje właściwości, opracowane związki mogą znaleźć szerokie zastosowanie w leczeniu silnych bólów przewlekłych w stanach reumatoidalnych lub neuropatycznych, związanych z osteoporozą lub powikłaniami powypadkowymi bądź pooperacyjnymi, oraz w zwalczaniu bólów nowotworowych.

Ogólny wzór strukturalny otrzymanych analogów peptydowych prezentuje Rys. 1, gdzie R_1 oznacza resztę aminokwasu wybranego spośród: D-alaniny, D-treoniny, D-seryny, D-lizyny lub D-argininy, a R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają resztę aminokwasu wybranego spośród lizyny lub argininy. Opisywane peptydy syntetyzowane były na fazie stałej według ogólnego schematu syntezy z zastosowaniem protokołu Fmoc. Syntezę rozpoczynano stosując Moc-Leucynę przyłączoną do żywicy typu Wang przez kolejne odblokowania ochrony Fmoc i przyłączaniu odpowiednich Fmoc-aminokwasów. Peptyd z nośnika polimerowego

odłączano stosując 99-procentowy kwas trifluorooctowy. Surowy peptyd oczyszczano dwuetapowo, stosując chromatografię sączenia molekularnego na Sephadex LH-20, a następnie chromatografię HPLC. Każdorazowo otrzymywano czyste peptydy w postaci soli chlorowodorowych o analizie aminokwasów i spektroskopii masowej odpowiadającej teoretycznym obliczeniom.

Rys. 1. Ogólny wzór strukturalny opracowanej grupy związków



Źródło: Lipkowski A., *Peptide analogues, particularly for the treatment of chronic pain*, United States Patent, US 8551939 B2.

Skuteczności opracowanych związków dowiodły badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych. Myszy, u których występowały stany zapalne wywołane podaniem adiuwantu Freund'a lub komórek czerniaka, wykazywały całkowitą niewrażliwość na ból spowodowany zanurzeniem ogona w gorącej wodzie. Ten sam efekt uzyskano w doświadczeniu z udziałem szczurów, którym wszczepiano kaniule do przestrzeni podpajęczynówkowej. Co więcej, podawanie peptydu w dawce przeciwbólowej przez okres tygodnia nie powodowało wystąpienia znaczących efektów tolerancji lekowej, jaką obserwuje się przy stosowaniu morfiny w dawkach powodujących pierwotnie odpowiednie efekty przeciwbólowe.

Powstawanie i oddziaływanie bólu

Ból to zjawisko nieodłącznie towarzyszące różnym chorobom i dolegliwościom, zarówno podczas ich rozwoju, jak i w czasie bądź po zakończeniu ich leczenia. Trwa przez różne okresy czasu i cechuje się różnym nasileniem. Jego źródłem mogą być rozmaite czynniki, zaś jego postrzeganie jest bardzo subiektywne.

Sygnal bólowy powstający na skutek uszkodzenia organów ciała lub choroby jest przekazywany do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie generuje odczucie bólu. Wielkość bodźca bólowego jest regulowana przez system receptorów nocycyptywnych i antynocycyptywnych, umieszczonych na błonie komórek nerwowych. Endogennie występujące peptydy opioidowe stanowią jeden z naturalnych czynników obniżających sygnał bólowy w wyniku aktywacji receptorów antynocycyptywnych. Receptory opioidowe również są aktywowane przez podawanie opioidowych leków analgetycznych, takich jak morfina lub fentanyl. Układ opioidowy jest tylko jednym z szerokiej gamy związków naturalnych i ich receptorów współzależnie zaangażowanych w przewodzenie i modulowanie bodźców bólowych. Plastyczność tego układu powoduje, że dłuższe podawanie dotychczas dostępnych opiatowych leków analgetycznych powoduje adaptacyjne przemodelowanie pierwotnego układu neuroregulacji przewodzenia bodźców bólowych, skutkiem czego jest powstawanie tolerancji na stosowane leki oraz lekozależność.

Ból przewlekły, definiowany jest jako ból trwający przez określony czas, zwykle co najmniej trzy miesiące (aczkolwiek American Society of Interventional Pain Physicians wskazuje na okres 6-miesięczny^{1 2}), to jedna z najczęstszych przyczyn konsultacji lekarskich³. Szacuje się, że dotyka on zwykle 20-35% populacji^{4 5 6}, jednak wskaźnik ten może niekiedy wynosić nawet 45%⁷; 1/4 tych osób odczuwać może ból neuropatyczny. W roku 2012 ok. 20% dorosłych Europejczyków doznawała przewlekłego bólu. Towarzyszące mu fizyczne i psychiczne obciążenia składały się na olbrzymią sumę kosztów generowanych przez doznania bólowe i towarzyszące im dolegliwości na poziomie 200 mld EUR rocznie⁸. Mniej niż 2% chorych podejmuje

¹ Manchikanti L., Singh V., Datta S., Cohen S. P., Hirsch J. A., American Society of Interventional Pain Physicians, *Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain*, "Pain Physician", 12(4)/2009, E35-E70.

² Manchikanti L., Boswell M. V., Singh V., Derby R., Fellows B., Falco F. J., Datta S., Smith H. S., Hirsch J. A., *Comprehensive review of neurophysiologic basis and diagnostic interventions in managing chronic spinal pain*, "Pain Physician", 12(4)/2009, E71-E120.

³ Mäntyselkä P., Kumpusalo E., Ahonen R., Kumpusalo A., Kauhanen J., Viinamäki H., Halonen P., Takala J., *Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care*, "Pain", 89(2-3)/2001, s. 175-180.

⁴ Manchikanti L., Boswell M. V., Singh V. i in., *Comprehensive review of neurophysiologic (...)*, op. cit.

⁵ Pizzo P. A., Clark N. M., *Alleviating suffering 101 – pain relief in the United States*, "New England Journal of Medicine", 366(3)/2012, s. 197-199.

⁶ Manchikanti L., Singh V., Datta S. i in., *Comprehensive review of epidemiology (...)*, op. cit.

⁷ Ohayon M. M., Schatzberg A. F., *Chronic pain and major depressive disorder in the general population*, "Journal of Psychiatric Research", 44(7)/2010, s. 454-461.

⁸ Tracey I., Bushnell M., *How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease?*, "Journal of Pain", 10/2009, s. 1113-1120.

szpitalne leczenie bólu⁹, zaś pozostałe 98%, jeśli w ogóle podejmuje jakiegokolwiek ukierunkowane na ten problem czynności, ogranicza się do działań w ramach podstawowej opieki medycznej¹⁰.

Zwalczanie bólu przewlekłego związane jest z szybkim rozwojem tolerancji na lek, co powoduje konieczność zwiększania dawek analgetyków, a to z kolei może powodować nasilenie się skutków ubocznych ich stosowania. Należy przy tym pamiętać, że w przypadku chorób nowotworowych około 75% pacjentów wymaga stałego leczenia przeciwbólowego¹¹. Ból przewlekły dotykający chorych (nie tylko na choroby nowotworowe) jest na tyle silny, że podporządkowuje sobie życie codzienne pacjentów – jak wykazuje ankieta *Pain in Europe*¹² przeprowadzona w 16 krajach europejskich na grupach po ok. 3000 dorosłych kobiet i mężczyzn wykazała, że 19% badanych cierpi na przewlekły ból; średnia wieku osób skarżących się na ból przewlekły wynosiła 50 lat, w tym 56% stanowiły kobiety, a 44% mężczyźni; 20% pacjentów skarżących się na ból straciło pracę, zaś osoby aktywne zawodowo brały średnio więcej niż 15 dni wolnych od pracy rocznie z powodu bólu; jeden na pięciu pacjentów miał zdiagnozowaną depresję, ponad 40% z powodu bólu zmieniło swoje codzienne aktywności, zaś 1 na 5 osób chciała wręcz umrzeć z powodu zbyt dużego bólu. Wyniki takie unaoczniają skalę problemu oraz podkreślają konieczność poszukiwania nowych, skuteczniejszych rozwiązań terapeutycznych.

Liczba dotkniętych bólem osób rośnie wraz z wiekiem, jako że trudności i ograniczenia funkcjonalne powszechniejsze są u seniorów¹³. W rezultacie w ostatnich latach drastycznie zwiększyła się ilość leków opioidowych przepisywanych przez specjalistów¹⁴ osobom cierpiącym zarówno na ból nowotworowy, jak i nienowotworowy^{15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27}. Trend ten po

⁹ Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D., *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment*, "European Journal of Pain", 10/2006, s. 287-333.

¹⁰ Smith B., Torrance N., *Management of chronic pain in primary care*, "Current Opinion in Supportive and Palliative Care", 5/2011, s. 137-142.

¹¹ Hiliger M., *Bóle przebijające w chorobie nowotworowej*, „Współczesna onkologia”, 5(4)/2001, s. 168-174.

¹² Breivik H., *Assessing chronic pain in Europe*, PainEurope, dostępny pod adresem: <http://www.paineurope.com/articles/assessing-chronic-pain-in-europe>

¹³ Mailis-Gagnon A., Nicholson K., Yegneswaran B., Zurowski M., *Pain characteristics of adults 65 years of age and older referred to a tertiary care pain clinic*, "Pain Research and Management", 13(5)/2008, s. 389-394.

¹⁴ Schwarzer A., Maier C., *Opiates in the treatment of non-cancer-related pain*, "MMW - Fortschritte Der Medizin", 153/2011, s. 51-53.

¹⁵ Pergolizzi J. V., Ben-Joseph R., Chang C.-L., Hess G., *Predicting medication persistence to buprenorphine transdermal system*, "Pain Practice", 15(2)/2015, s. 140-149.

części związany jest z próbami lepszego zarządzania bólem, jednakże szacunki wskazują, że nawet połowa pacjentów nowotworowych doświadczać może niekontrolowanych doznań bólowych^{28 29 30}. Co więcej, mimo iż opioidy dowiodły swojej skuteczności w zwalczaniu nawet wyjątkowo intensywnego bólu nowotworowego, obniżenie doznań bólowych więcej niż o połowę stwierdza się

¹⁶ Gordon A., Cone E. J., DePriest A. Z., Axford-Gatley R. A., Passik S. D., *Prescribing opioids for chronic noncancer pain in primary care: risk assessment*, "Postgraduate Medicine", 126(5)/2014, s. 159-166.

¹⁷ Joranson D. E., *Improving availability of opioid pain medications: testing the principle of balance in Latin America*, "Journal of Palliative Medicine", 7(1)/2004, s. 105-114.

¹⁸ Manchikanti L., Vallejo R., Manchikanti K. N., Benyamin R. M., Datta S., Christo P. J., *Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain*, "Pain Physician", 14(2)/2011, s. E133-E156.

¹⁹ Chevalier P., Smulders M., Chavoshi S., Sostek M., LoCasale R., *A description of clinical characteristics and treatment patterns observed within prescribed opioid users in Germany and the UK*, "Pain Management", 4(4)/2014, s. 267-276.

²⁰ Okie S., *A flood of opioids, a rising tide of deaths*, "New England Journal of Medicine", 363(21)/2010, s. 1981-1985.

²¹ Gallagher A. M., Leighton-Scott J., van Staa T. P., *Utilization characteristics and treatment persistence in patients prescribed low-dose buprenorphine patches in primary care in the United Kingdom: a retrospective cohort study*, "Clinical Therapeutics", 31(8)/2009, s. 1707-1715.

²² Dhalla I. A., Mamdani M. M., Sivilotti M. L., Kopp A., Qureshi O., Juurlink D. N., *Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone*, "Canadian Medical Association Journal", 181(12)/2009, s. 891-896.

²³ Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K., Dahan A., Erdine S., Hans G., Kress H. G., Langford R., Likar R., Raffa R. B., Sacerdote P., *Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)*, "Pain Practice", 8(4)/2008, s. 287-313.

²⁴ Leong M., Murnion B., Haber P. S., *Examination of opioid prescribing in Australia from 1992 to 2007*, "Internal Medicine Journal", 39(10)/2009, s. 676-681.

²⁵ Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog C. C., Benyamin R. M., Boswell M. V., Brown K. R., Bruel B. M., Bryce D. A., Burks P. A., Burton A. W., Calodney A. K., Caraway D. L., Cash K. A., Christo P. J., Damron K. S., Datta S., Deer T. R., Diwan S., Eriator I., Falco F. J., Fellows B., Geffert S., Gharibo C. G., Glaser S. E., Grider J. S., Hameed H., Hameed M., Hansen H., Harned M. E., Hayek S. M., Helm S. II, Hirsch J. A., Janata J. W., Kaye A. D., Kaye A. M., Kloth D. S., Koyyalagunta D., Lee M., Malla Y., Manchikanti K. N., McManus C. D., Pampati V., Parr A. T., Pasupuleti R., Patel V. B., Sehgal N., Silverman S. M., Singh V., Smith H. S., Snook L. T., Solanki D. R., Tracy D. H., Vallejo R., Wargo B. W., *American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – guidance*, "Pain Physician", 15(3)/2012, s. 67-116.

²⁶ Trescot A. M., Helm S., Hansen H., Benyamin R., Glaser S. E., Adlaka R., Patel S., Manchikanti L., *Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines*, "Pain Physician", 11(2)/2008, s. 5-62.

²⁷ Furlan A. D., Sandoval J. A., Mailis-Gagnon A., Tunks E., *Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects*, "Canadian Medical Association Journal", 174(11)/2006, s. 1589-1594.

²⁸ Arthur J., Yennurajalingam S., Nguyen L., Tanco K., Chisholm G., Hui D., Bruera E., *The routine use of the Edmonton Classification System for Cancer Pain in an outpatient supportive care center*, "Palliative & Supportive Care", 13(5)/2015, s. 1185-1192.

²⁹ Holtan A., Aass N., Nordøy T., Haugen D. F., Kaasa S., Mohr W., Kongsgaard U. E., *Prevalence of pain in hospitalised cancer patients in Norway: a national survey*, "Palliative Medicine", 21(1)/2007, s. 7-13.

³⁰ Torvik K., Hølen J., Kaasa S., Kirkeveld O., Holtan A., Kongsgaard U., Rustøen T., *Pain in elderly hospitalized cancer patients with bone metastases in Norway*, "International Journal of Palliative Nursing", 14(5)/2008, s. 238-245.

zaledwie u co czwartego pacjenta doznającego bólu nienowotworowego³¹. Najczęstszą przyczyną bólu nienowotworowego jest uraz (np. ból będący następstwem wypadku drogowego) lub choroba (np. zwyrodnienie kręgosłupa, przepuklina dysku itp.) w przypadku osób młodych³², oraz zapalenie kości i stawów, a także neuropatia cukrzycowa wśród osób starszych³³. Niejednokrotnie ból przewlekły wywiera również wpływ psychiczny lub psychologiczny; dotknięta nim osoba doświadczać może depresji, stanów lękowych bądź problemów z zasypianiem^{34 35 36 37}. Osoby regularnie zażywające opioidy odznaczają się ponadto wyższymi wskaźnikami występowania zaburzeń psychiatrycznych czy niepokoju psychicznego, przez co wymagają one wzmożonej opieki i wyższej alokacji zasobów służby zdrowia^{38 39 40 41 42}.

Dodatkowym aspektem związanym z występowaniem bólu przewlekłego jest fakt, iż wywiera on silny wpływ nie tylko na osoby bezpośrednio nim dotknięte, lecz także na całe społeczności. Generuje on bowiem znaczące obciążenia i koszty społeczne, finansowe, pracownicze czy państwowe (służba zdrowia)^{43 44 45}. Duże, międzynarodowe badanie (National Health and Wellness Survey) na grupie ponad 53,5 tys. osób zamieszkujących Francję, Hiszpanię, Niemcy, Wielką Brytanię i Włochy dowiodło znaczącego, negatywnego wpływu bólu na jakość życia. Silny ból

³¹ Sorgatz H., Hege-Scheuing G., Kopf A., Maier C., Sabatowski R., Schafer M., Stein C., Tolle T. R., Willweber-Strumpf A., *Consensus building on "Long-term opioid administration and non-tumor pain"*, "Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen", 96(5)/2002, s. 317-323.

³² Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K. i in., *Opioids and the management (...)*, op. cit.

³³ Gallagher A. M., Leighton-Scott J., van Staa T. P., *Utilization (...)*, op. cit.

³⁴ Stevenson E., Cole J., *Associations between chronic non-cancer pain and medication assisted treatment outcomes for opiate addiction*, "American Journal on Addictions", 24(2)/2015, s. 138-143.

³⁵ Savage S. R., *Opioid therapy of chronic pain: assessment of consequences*, "Acta Anaesthesiologica Scandinavica", 43(9)/1999, s. 909-917.

³⁶ Reinecke H., Weber C., Lange K., Simon M., Stein C., Sorgatz H., *Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses*, "British Journal of Pharmacology", 172(2)/2015, s. 324-333.

³⁷ Arthur J., Yennurajalingam S., Nguyen L. i in., *The routine use of (...)*, op. cit.

³⁸ Braden J. B., Zhang L., Fan M.-Y., Unützer J., Edlund M. J., Sullivan M. D., *Mental health service use by older adults: the role of chronic pain*, "American Journal of Geriatric Psychiatry", 16(2)/2008, s. 156-167.

³⁹ Pergolizzi J. V., Ben-Joseph R., Chang C.-L. i in., *Predicting medication (...)*, op. cit.

⁴⁰ Arthur J., Yennurajalingam S., Nguyen L. i in., *The routine use of (...)*, op. cit.

⁴¹ Sullivan M. D., Edlund M. J., Zhang L., Unützer J., Wells K. B., *Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use*, "Archives of Internal Medicine", 166(19)/2006, s. 2087-2093.

⁴² Reinecke H., Weber C., Lange K. i in., *Analgesic efficacy of opioids (...)*, op. cit.

⁴³ Open Mind Initiative, *The White Paper on opioids and pain: a pan-European challenge: the European White Paper on the use of opioids in chronic pain management*, "Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy", 20(3)/2006, s. 79-87.

⁴⁴ Pergolizzi J. V., Ben-Joseph R., Chang C.-L. i in., *Predicting medication (...)*, op. cit.

⁴⁵ Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K. i in., *Opioids and the management (...)*, op. cit.

zwiększał o ponad 100% liczbę wizyt na pogotowiu, zaś liczbę hospitalizacji o ponad 250%⁴⁶. Wskaźniki te są dużo wyższe od analogicznych wskaźników dotyczących czynników socjodemograficznych, chorobliwej otyłości, obecności chorób współwystępujących czy wiodących czynników zagrażających zdrowiu⁴⁷. Co więcej, osoby odczuwające na co dzień silny ból odznaczały się o połowę mniejszym prawdopodobieństwem znalezienia pełnoetatowej pracy w stosunku do osób nieodczuwających bólu⁴⁸.

Epidemiologia doznań bólowych

Szczegółowe informacje i dane epidemiologiczne dotyczące bólu (w tym bólu przewlekłego) są bardzo trudno dostępne. Po pierwsze, dolegliwość ta jest ciężko mierzalna, gdyż zależy od subiektywnych doznań i ocen osób, które jej doświadczają. Po drugie, gromadzenie danych stanowi poważne wyzwanie nie tylko z uwagi na subiektywny charakter postrzegania bólu, lecz również ze względu na brak konsensusu w zakresie metod diagnozy czy definiowania określonych warunków bądź czynników. Statystyki dotyczące bólu opracowywane są zwykle przez organizacje krajowe, a z powodu braku standaryzacji w tym obszarze ich wykorzystanie, analizy zbiorcze, porównywanie itp. jest często niemożliwe. Po trzecie wreszcie, wiele osób samodzielnie podejmuje próby leczenia, przez co liczne przypadki występowania tego schorzenia nie zostają w ogóle odnotowane.

Badanie przeprowadzone przez R. L. Nahim'a wskazuje, że z bólem zmagać może się ok. 56% Amerykanów. Badacz opiera swoje analizy na danych zebranych przez organy rządowe w ankiecie z udziałem niemal 9 tys. osób. Respondentom zadano pytanie o występowanie doznań bólowych w ciągu trzech miesięcy poprzedzających badanie. 44,3% z nich nie odczuwała bólu, ponad 1/3 doznawała bólu sporadycznie (kilka razy w okresie obejmującym analizy), ponad 6% często, zaś aż 11,1% ankietowanych deklarowało występowanie bólu każdego dnia (Wyk. 1). Odnosząc uzyskane wyniki do populacji państwa uzyskuje się ogromną grupę liczącą

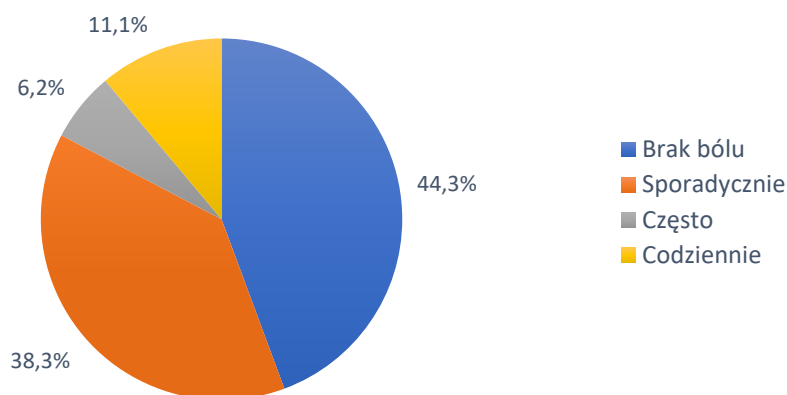
⁴⁶ Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolaou A., Liedgens H., Pergolizzi J., Varrassi G., *The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization*, "Journal of Medical Economics", 13(3)/2010, s. 571-581.

⁴⁷ Ibidem.

⁴⁸ Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolaou A., Liedgens H., Pergolizzi J., Varrassi G., *The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union*, "Journal of Medical Economics", 13(4)/2010, s. 662-672.

126,1 mln Amerykanów, zmagających się z bólem, z czego 25,4 mln to osoby doznające bólu przewlekłego.

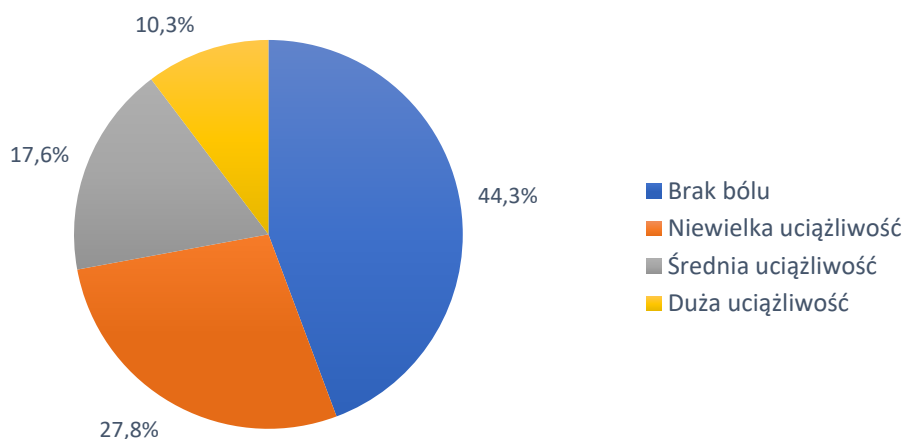
Wyk. 1. Częstotliwość odczuwania bólu przez Amerykanów



Źródło: Nahin R. L., *Estimates of Pain Prevalence and Severity in Adults: United States, 2012*, "Journal of Pain", 16(8)/2015, s. 769-780.

Spytani o uciążliwość doznań bólowych, postrzeganą przez pryzmat intensywności bólu i jego wpływu na jakość ich życia, co dziesiąty respondent stwierdził, że odczuwane dolegliwości cechowały się dużą uciążliwością (Wyk. 2); odnosząc ten odsetek do populacji USA otrzymuje się ponad 23 mln osób doznających silnego bólu. Średnią uciążliwość deklarowało ok. 18% badanych (prawie 40 mln osób w ujęciu krajowym), zaś 28% niską (63 mln osób).

Wyk. 2. Uciążliwość doznań bólowych odczuwanych przez Amerykanów

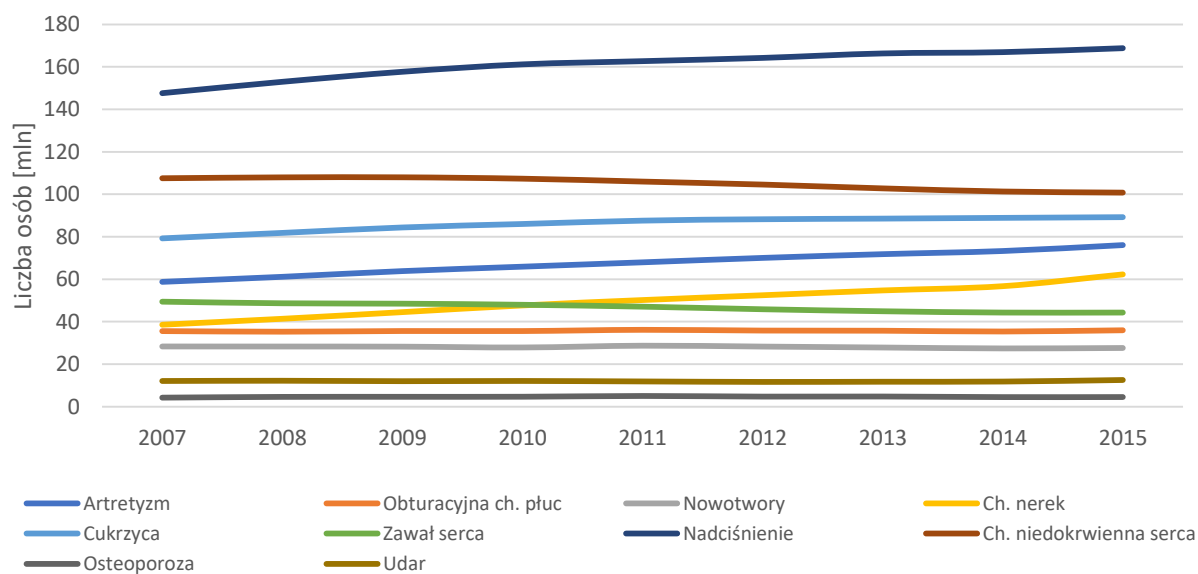


Źródło: Nahin R. L., *Estimates of Pain Prevalence and Severity in Adults: United States, 2012*, "Journal of Pain", 16(8)/2015, s. 769-780.

Jak już wcześniej powiedziano, najczęstszą przyczyną powstawania bólu są choroby przewlekłe, nowotwory oraz urazy spowodowane wypadkami. Dane

U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services wskazują, że mieszkańcy Stanów Zjednoczonych często cierpią na choroby o charakterze przewlekłym, którym mogą towarzyszyć doznania bólowe. W przypadku obu płci najczęściej występującą dolegliwością chroniczną jest nadciśnienie, dotykające w 2015 r. niemal 352 mln Amerykanów, przy czym ostatnie lata przynoszą ciągły wzrost liczby chorych. Szybkim wzrostem zachorowalności odznaczają się także choroby nerek oraz artretyzm; zaledwie w ciągu 8 lat (okres 2007-2015) liczba osób, u których zdiagnozowano te dolegliwości zwiększyła się kolejno o 61,5% i 29,5% w przypadku mężczyzn (Wyk. 3) i o 77,6% i 19,4% w grupie kobiet (Wyk. 4). Wśród Amerykanów płci męskiej przybywa osób chorych na osteoporozę, cukrzycę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz ofiar udarów. Trendami wzrostowymi w obszarze zachorowalności na te choroby (za wyjątkiem udarów) odznaczają się również Amemrykanki.

Wyk. 3. Występowanie wybranych chorób przewlekłych wśród mężczyzn w USA w latach 2007-2015

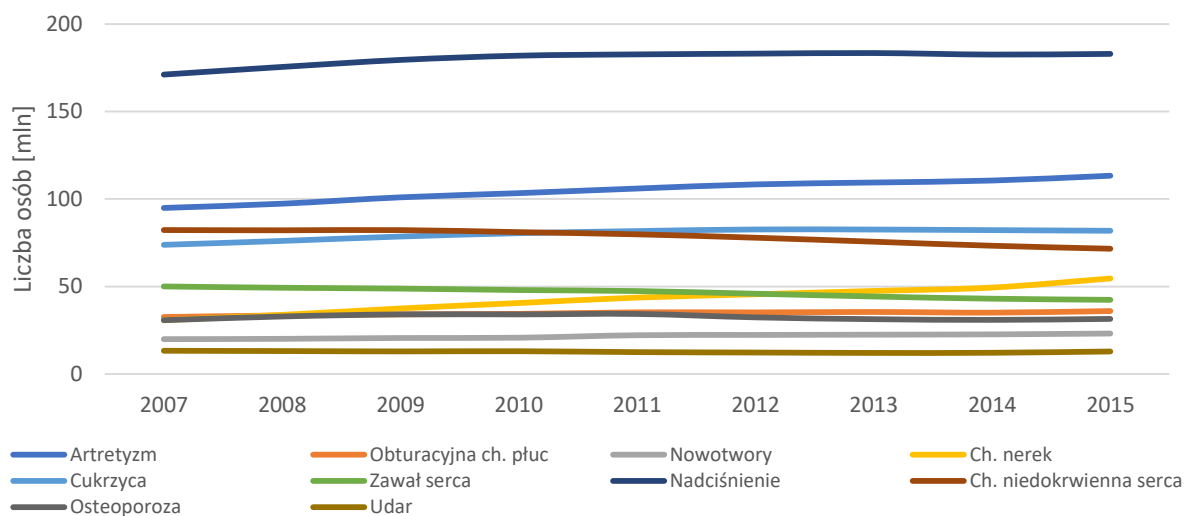


Źródło: *Chronic Conditions*, U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services, dostępny pod adresem: https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/CC_Main.html

Wśród mężczyzn powoli spada liczba osób chorych na nowotwory, podczas gdy grupa chorych kobiet szybko rośnie (+16,2% w okresie 2007-2015). Należy przy tym pamiętać, że bóle nowotworowe często są bardzo silne, ich całkowite uśmierzenie jest niekiedy wręcz niemożliwe, zaś ulgę pacjentowi przynieść może dopiero aplikacja najsilniejszych leków opioidowych. Szacunki wskazują, że ból odczuwać może od 30% do 94% pacjentów nowotworowych, przy czym wartości progowe różnią się w zależności od rodzaju guza (przykładowo, w przypadku raka głowy bądź

szyi może to być 67-91%, podczas gdy w przypadku nowotworu trzustki odsetek ten wynieść może 72-85%)⁴⁹.

Wyk. 4. Występowanie wybranych chorób przewlekłych wśród kobiet w USA w latach 2007-2015



Źródło: *Chronic Conditions*, U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services, dostępny pod adresem: https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/CC_Main.html

W samych tylko wypadkach drogowych w ostatnich latach urazów doznaje 2,2-2,3 mln Amerykanów rocznie⁵⁰. Jest to kolejna grupa osób potencjalnie wymagających stosowania silnych leków dla uporania się z bólem towarzyszącym następstwom tych wypadków.

Rynek przeciwbólowych związków peptydowych

Od lat trwają wyężone prace nad możliwością wykorzystania potencjału tkwiącego w peptydach. Używane są one głównie w kosmetykach i suplementach diety, jednak podejmowane są też próby ich zastosowania w lekach. Odznaczają się one bowiem bardzo szerokim spektrum bioaktywności. Badania dowiodły ich kluczowej dla ludzkiej fizjologii roli, obejmującej m.in. działanie hormonów, czynników wzrostu, neurotransmiterów, ligand kanału jonowego czy substancji

⁴⁹ *Epidemiology of Cancer Pain*, International Association for the Study of Pain, dostępny pod adresem: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/CancerPainFactSheets/Epidemiology_Final.pdf

⁵⁰ *Road accidents*, OECD Data, dostępny pod adresem: <https://data.oecd.org/transport/road-accidents.htm#indicator-chart>

przeciwważnych^{51 52 53 54}. Leki peptydowe odnosiły już duże sukcesy na światowych rynkach. Za przykład może tu posłużyć Lupron™ od Abbott Laboratories, dedykowany leczeniu raka prostaty, którego sprzedaż w 2011 r. przekroczyła 2,3 mld USD. Do roku 2015 amerykańska Food and Drug Administration zatwierdziła ponad 60 leków opartych na peptydach, podczas gdy kolejne 140 znajdowało się na etapie badań klinicznych, zaś ponad pół tysiąca w trakcie badań przedklinicznych. Szacuje się, że do roku 2024 wartość światowego rynku leków peptydowych wynieść może 46,6 mld USD, co stanowić będzie wzrost względem roku 2015 aż o 119%⁵⁵.

Mimo dużego zainteresowania środowisk naukowych terapeutycznym potencjałem związków peptydowych, ich wykorzystanie nie jest jednak łatwe. Są to bowiem z natury związki o niskiej stabilności fizycznej i chemicznej, odznaczające się skłonnością do agregacji, krótkim okresem półtrwania czy niską przenikalnością przez bariery organizmu ludzkiego; mogą odznaczać się immunogennością, zaś proces ich wytwarzania może być kosztowny i mało wydajny. Wszystko to sprawia, że peptydy są surowcem trudnym do osiągnięcia rentownej produkcji, efektywnego przetwórstwa czy długiego przechowywania.

Głównym obszarem terapeutycznego zastosowania peptydów są leki przeciwnowotworowe. Coraz popularniejsze jest również poszukiwanie dróg wykorzystania potencjału peptydów w terapii chorób rzadkich, a także zakaźnych i zapalnych. Preparaty przeciwbólowe oparte na związkach z tej grupy są z kolei zagadnieniem wręcz niszowym. Nie zidentyfikowano bowiem jak dotąd wielu peptydów o właściwościach analgetycznych. W bazie NeuroPep, której obszar badawczy ograniczony jest wyłącznie do neuropeptydów, wśród ponad 6 tys. opisanych substancji zaledwie 175 (ok. 2,9%) to peptydy przyporządkowane do

⁵¹ Robinson S. D., Safavi-Hemami H., McIntosh L. D., Purcell A. W., Norton R. S., Papenfuss A. T., *Diversity of conotoxin gene superfamilies in the venomous snail, Conus victoriae*, "PLOS ONE", 9(2)/2014, e87648.

⁵² Giordano C., Marchiò M., Timofeeva E., Biagini G., *Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets*, "Frontiers in Neurology", 5/2014, s. 63.

⁵³ Buchwald H., Dorman R. B., Rasmus N. F., Michalek V. N., Landvik N. M., Ikramuddin S., *Effects on GLP-1, PYY, and leptin by direct stimulation of terminal ileum and cecum in humans: implications for ileal transposition*, "Surgery for Obesity and Related Diseases", 10(5)/2014, s. 780-786.

⁵⁴ Padhi A., Sengupta M., Sengupta S., Roehm K. H., Sonawane A., *Antimicrobial peptides and proteins in mycobacterial therapy: current status and future prospects*, "Tuberculosis", 94(4)/2014, s. 363-373.

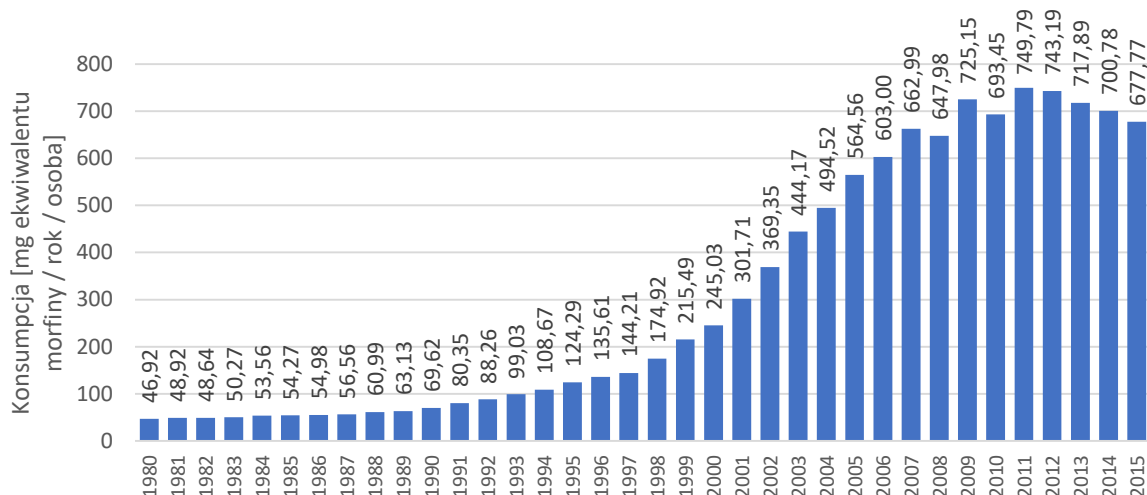
⁵⁵ *Peptide Therapeutics Market – Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast 2016-2024*, Transparency Market Research, dostępny pod adresem: <http://www.transparencymarketresearch.com/peptide-therapeutics-market.html>

grupy opioidów⁵⁶; w ogólnej liczbie peptydów będzie to wręcz niewielki ułamek procenta. Wśród nich substancje o faktycznym potencjale praktycznego wykorzystania należeć będą do rzadkości.

Konsumpcja silnych substancji przeciwbólowych

Konsumpcja opioidów w USA od 2011 r. wykazuje delikatne tendencje spadkowe, jednak wcześniej odnotować można było gwałtowne trendy wzrostowe, zwłaszcza od końca lat 90-tych XX w. (Wyk. 5). W ciągu dwóch dekad (okres 1995-2015) zużycie opioidów wyrażonych ekwiwalentem morfiny (EM) zwiększyło się w Stanach Zjednoczonych aż o 445,3%, osiągając najwyższą wartość w roku 2011 (749,8 mg EM na osobę rocznie).

Wyk. 5. Konsumpcja opioidów w USA w latach 1980-2015 r. wyrażona ekwiwalentem morfiny

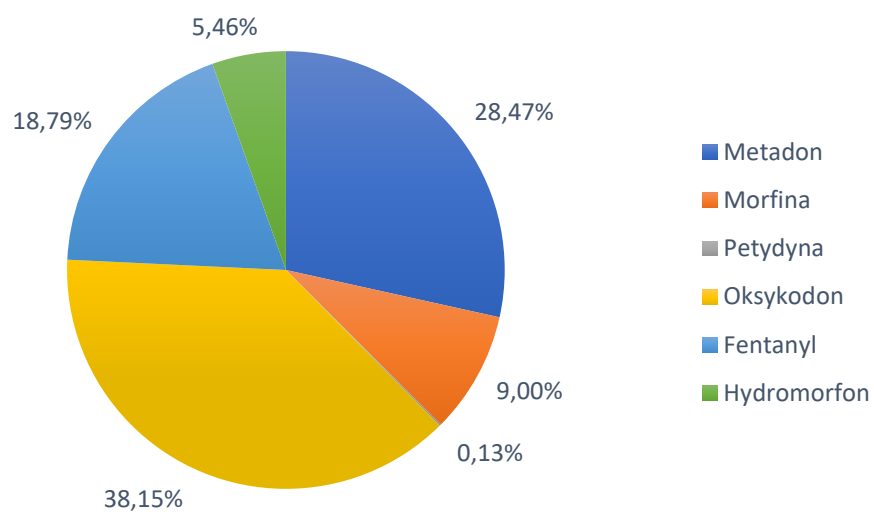


Źródło: *United States of America, Pain & Policy Studies Group*, dostępny pod adresem: <http://www.painpolicy.wisc.edu/country/profile/united-states-america>

Biorąc pod uwagę konsumpcję wyrażoną ekwiwalentem morfiny, największym zużyciem odznacza się w USA oksykodon (38,2% ogółu zużycia opioidów) i metadon (28,5%). Fentanyl, związek niemal 100-krotnie silniejszy od morfiny, w wielu krajach wiodący przez to pod względem wielkości konsumpcji wyrażonej ekwiwalentem morfiny, w Stanach Zjednoczonych plasuje się dopiero na trzeciej pozycji, odpowiadając za 18,8% krajowego zużycia najsilniejszych substancji przeciwbólowych (Wyk. 6). Nieco mniejszą popularnością cieszy się morfina (9%) i hydromorfon (5,5%); sporadycznie wykorzystywana jest petydyna (0,13%).

⁵⁶ *Family Distribution, NeuroPep*, dostępny pod adresem: <http://isyslab.info/NeuroPep/statistics.jsp>

Wyk. 6. Konsumpcja opioidów w USA w 2015 r. wyrażona ekwiwalentem morfiny z podziałem na wiodące substancje



Źródło: *United States of America*, Pain & Policy Studies Group, dostępny pod adresem: <http://www.painpolicy.wisc.edu/country/profile/united-states-america>

OPRACOWANE PRZEZ:

