
Gyógyszerkutatás

**Zelkó Romána
Egyetemi Gyógyszertár
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
2015.04.20.**

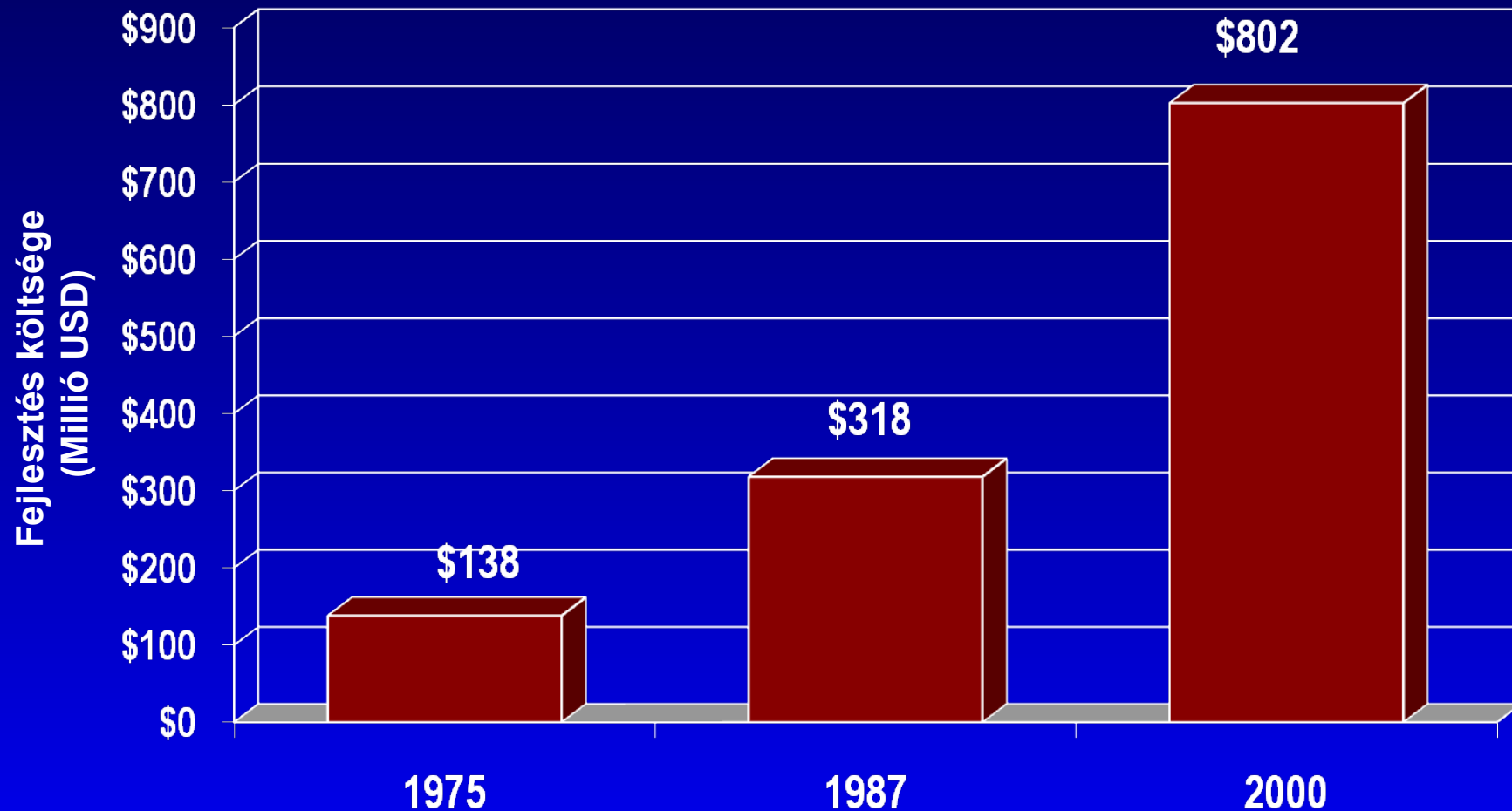
A gyógyszerkutatás-fejlesztés költsége és eredményessége

- A 30,000 szűrésbe bevont hatóanyagból csak 1 kerül forgalomba
- A 10 klinikai vizsgálatba bevont készítmény közül csak 1 kerül forgalomba
- 10-14 év
- Kb. 57 megkezdett projektből 1 forgalomba került vegyület
- Az 5 forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény közül csak 1 termeli meg a kutatás-fejlesztés költségeit

A gyógyszerkutatás-fejlesztés költsége és eredményessége

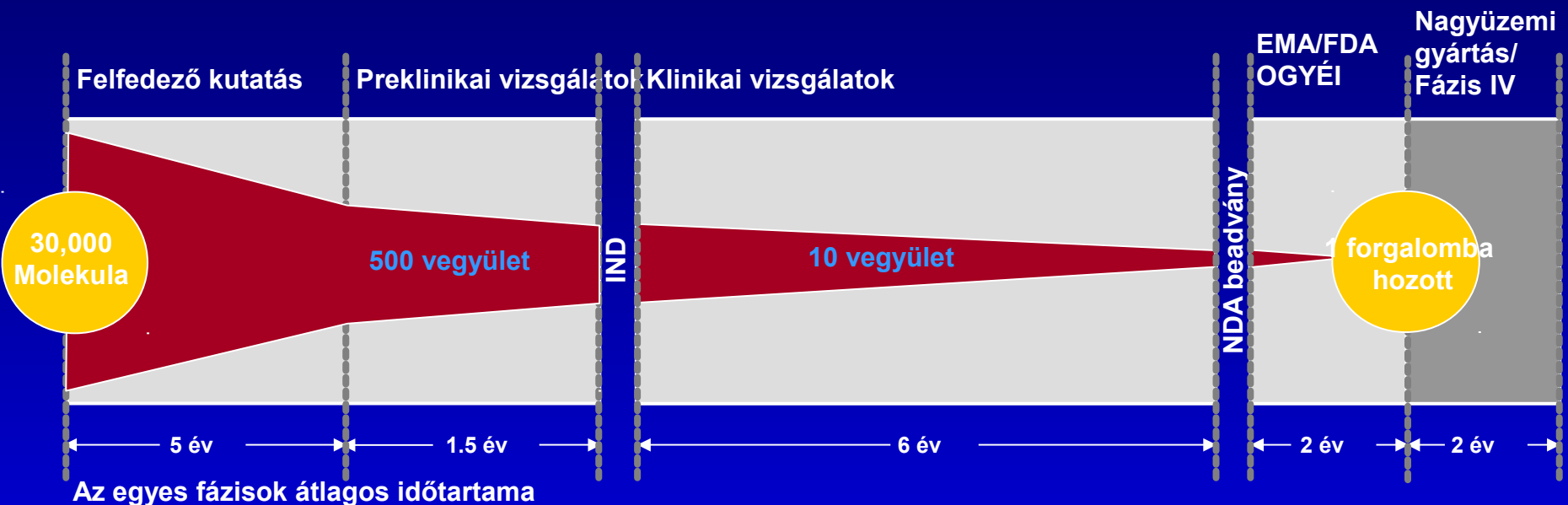
- 1,2 milliárd USD (sikertelen kutatások költsége)
- A szabadalom benyújtásától a forgalomba hozatalig eltelt idő átlagosan 10-12 év
- A várható éves bevételnek 50 – 100 millió \$-nak kell lennie
- Fókuszban a “blockbuster” készítmények

A gyógyszerkutatás növekvő költsége



Forrás: J.A. DiMasi, R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics* 22 (2003): 151-185

A hatóanyagtól a betegig



IND = investigational new drug (vizsgálati készítmény)

NDA = new drug application (új gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali beadvány)

Forrás: Pharmaceutical Industry Profile, 2005, PhRMA

A 10 legnagyobb gyógyszergyár 2014-ben

1. **Pfizer, USA**
2. **Novartis, Svájc**
3. **Sanofi, Franciaország**
4. **Roche Holding, Svájc**
5. **Merck & Co., USA**
6. **GlaxoSmithKline, UK**
7. **AstraZeneca, UK**
8. **Eli Lilly & Co., USA**
9. **Abbott Laboratories, USA**
10. **McKesson, USA**

A 10 legnagyobb gyógyszergyár eredményei 2013-ban

	Értékesítés (mrd \$)	Profit (mrd \$)
1. Pfizer, USA	52,67	22,0
2. Novartis, Svájc	57,9	9,2
3. Sanofi, Franciaország	43,75	4,9
4. Roche Holding, Svájc	50,46	12,0
5. Merck & Co., USA	44,09	4,4
6. GlaxoSmithKline, UK	41,43	8,5
7. AstraZeneca, UK	25,69	2,6
8. Eli Lilly & Co., USA	23,11	4,7
9. Abbott Laboratories, USA	21,85	2,6
10. McKesson, USA	130,09	1,2

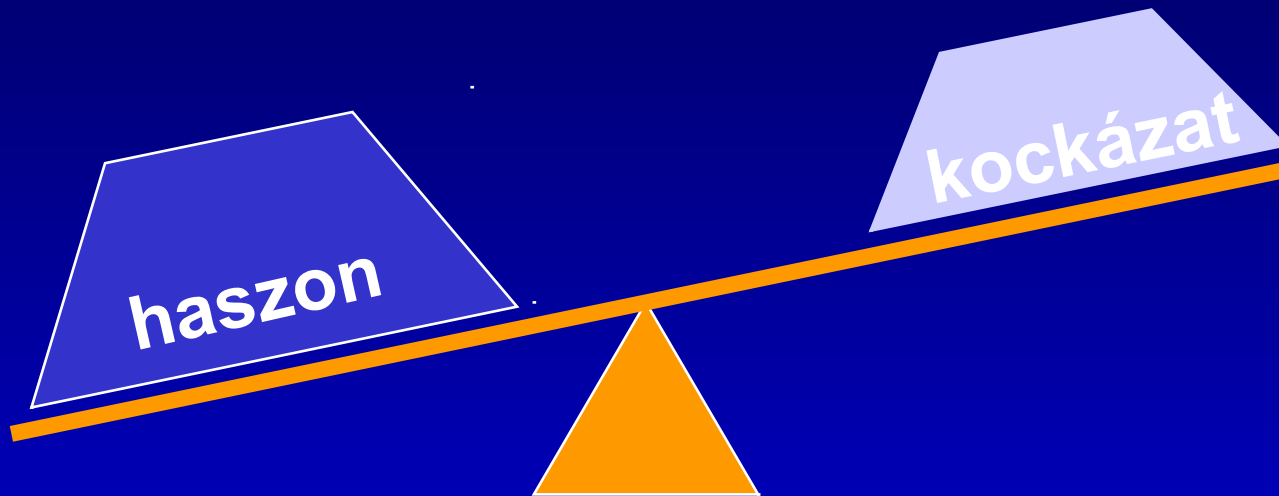
A gyógyszerkutatás szereplőinek célja

- **Fogyasztók** – gyors hozzáférés a hatékony, elérhető és biztonságos gyógyszerekhez
- **Ipar** – profittermelés
- **Hatóság (FDA, EMA, nemzeti)** – tévedés nélküli
- **Akadémia** - hírnév

A gyógyszerfejlesztés alapelvei

- Evidencia alapú
- Különböző fázisokból áll
- Gyógyszerfejlesztés gazdasági háttere
- Szabályozási környezet

Hatóanyagok – haszon és kockázat egyensúlya



“Poisons in small doses are the best medicines; and useful medicines in too large doses are poisonous”

William Withering 1789

Készítmény-fejlesztés

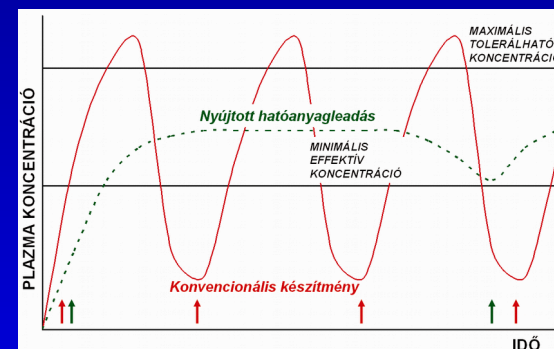
generikus piac
teltődése

originális készítmények
fejlesztésének
költség- és időigénye

IR készítmények
adagolásának hátrányai



„szupergenerikus”
fejlesztési vonalak
előtérbe kerülése



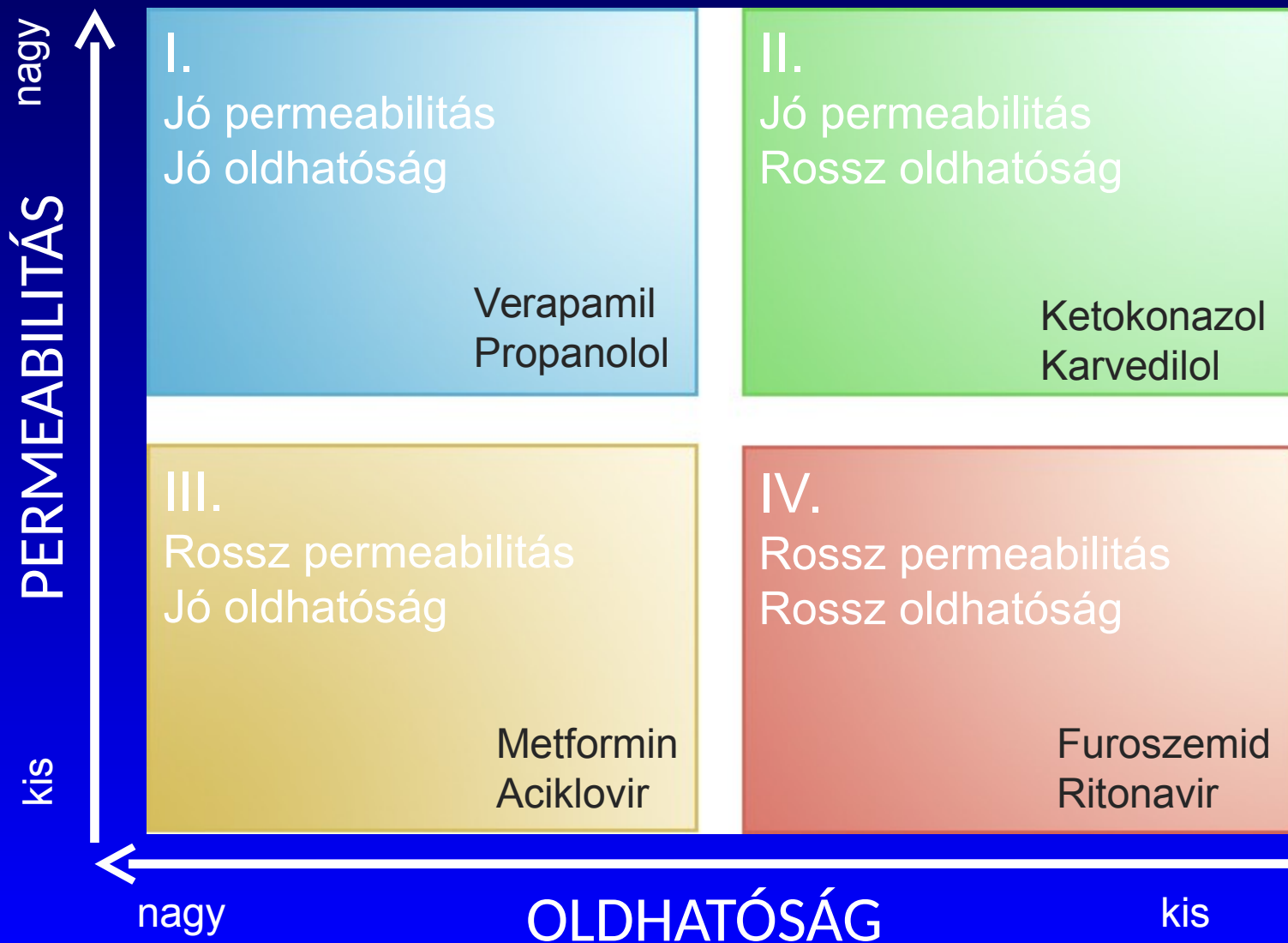
Mi jellemzi az új hatóanyagokat?

- 40%-a a gyógyszerjelölt molekuláknak nem kerül piacra kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonsága miatt

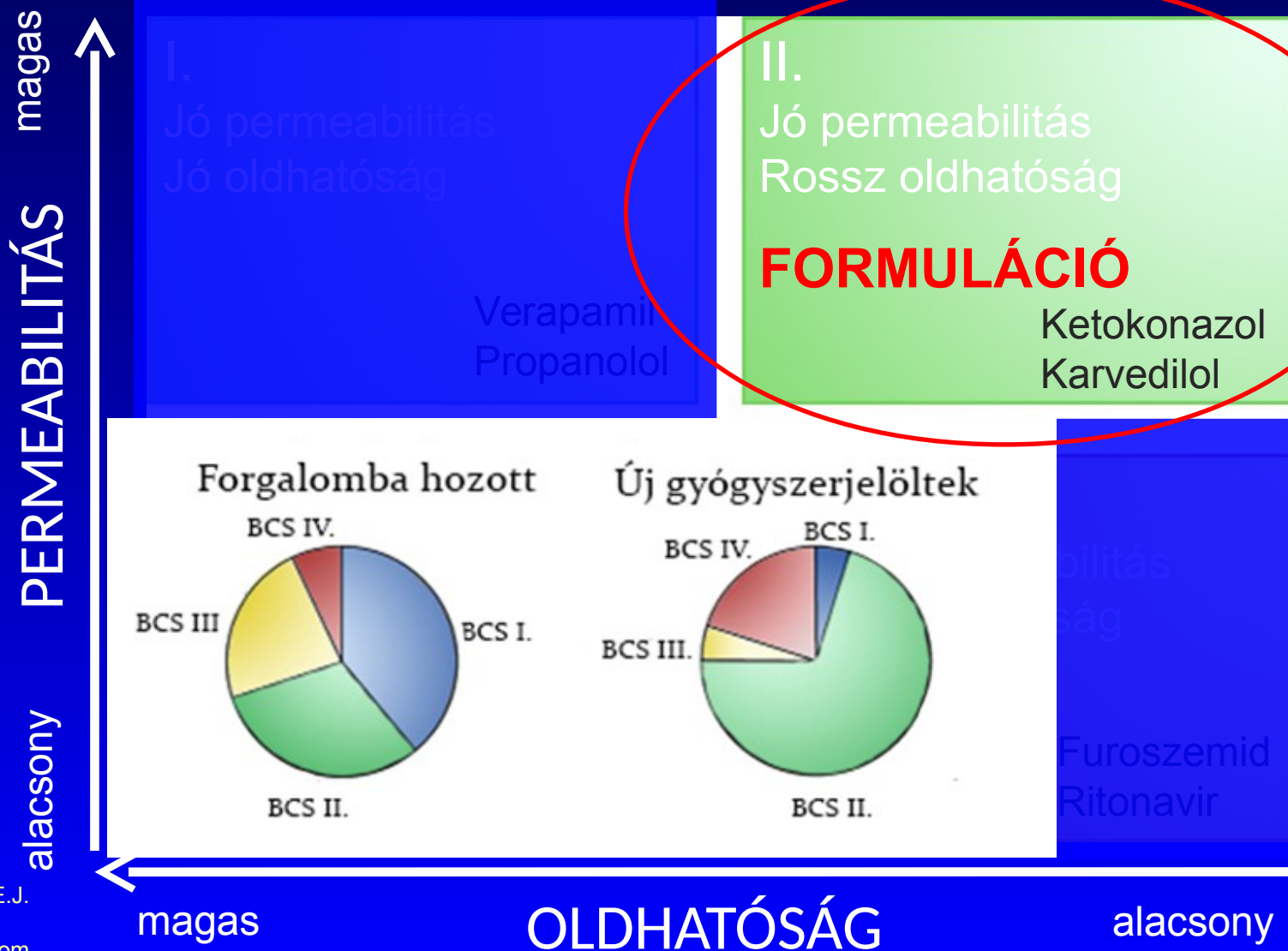
- Rossz oldhatóság
- Rossz permeabilitás
- Alacsony lipofilitás
- Gyenge metabolikus stabilitás



Biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS)



Biofarmáciai osztályozási rendszer (BCS)



Az alaptulajdonságok együtt-változása

Minél ionizáltabb a molekula, annál jobb a vízdoldhatósága, de romlik a permeabilitása



Kihívások a formulálásban

III. osztály problémás hatóanyagai:

Egyre több biológiai hatóanyag (peptidek, proteinek, oligonukleotidok, DNS)

II. osztály problémás hatóanyagai:

Alacsony molekulatömegű hatóanyagok körében gyakori a kristályos polimorfizmus és a rossz vízoldhatóság.

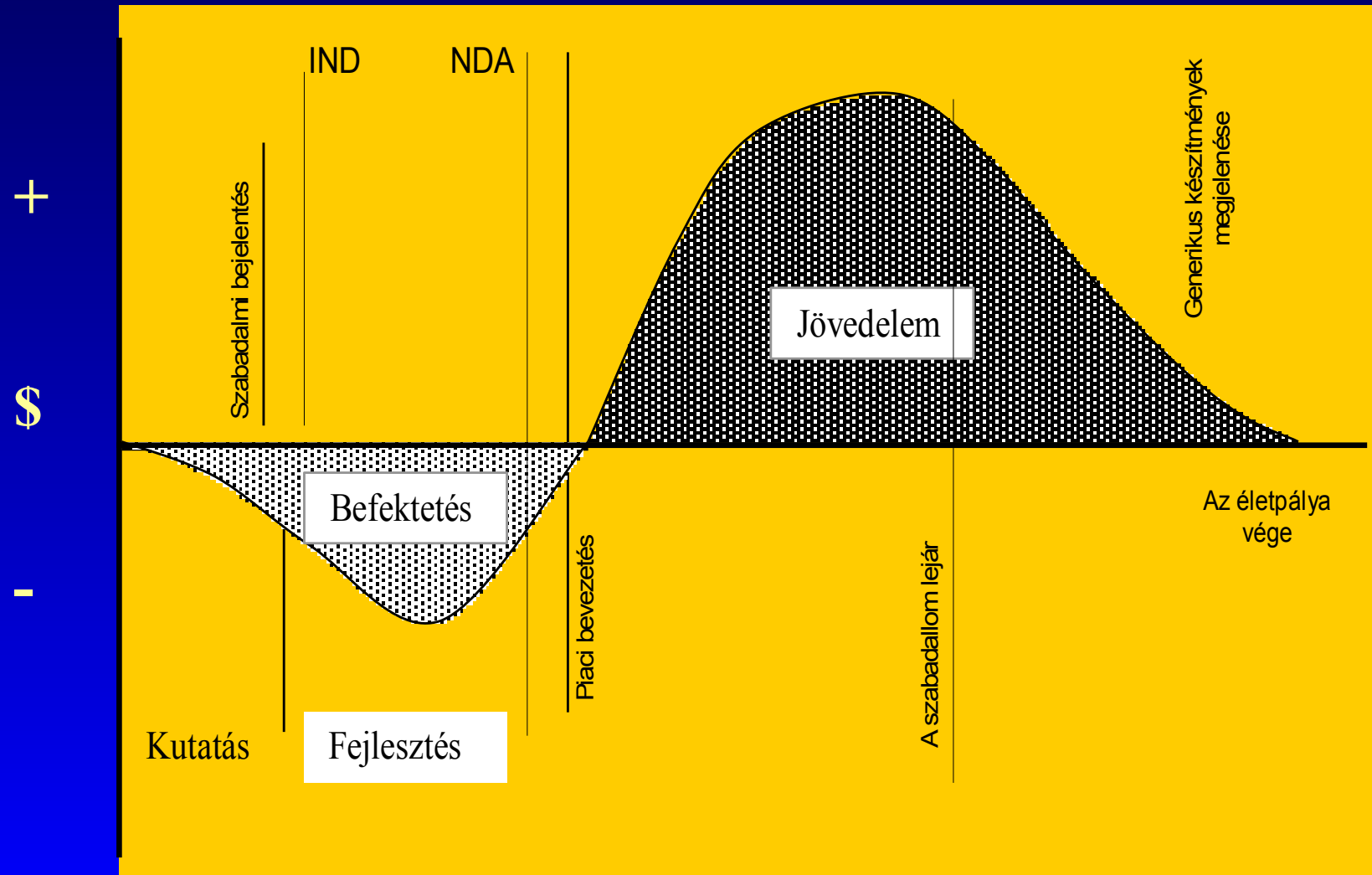
A gyógyszerkutatás kockázata

Nagy kockázat



Kis kockázat

Egy gyógyszer élettartam görbéje



Gyógyszerkészítmények

- **Originális (innovatív)** - termékszabaddalommal védett, a szabadalom lejártáig az originátor monopol jogokat élvez
- **Generikus** - szabadalommal már nem védett, az originátor innovációjára építő saját fejlesztésű készítmény

Adat-kizárólagosság

Az originátor törzskönyvi anyaga számára meghatározott ideig kizárólagosságot biztosít.

Ez idő alatt az EU-ban bioekvivalencián alapuló gyorsított generikus törzskönyvezés nem végezhető el. (65/65, 87/21 sz. EEC rendelet és 2001/83/EC Direktíva)

A gyógyszerkutatás folyamata

- **Felfedező kutatási szakasz**
 - a biológiai célpont (protein) és a vezérmolekula kiválasztása
- **Kutatás-fejlesztési szakasz**

Új hatóanyag kutatás

1. Molekuláris célpont kiválasztása
2. Szűrővizsgálati módszer kidolgozása
3. Találatok
4. Vezérmolekulák szintézise

Fejleszthető vegyületek

- Hatékony (nmol koncentrációban, reverzibilis kapcsolódás)
- Szelektív
- Kémiaailag “jó”
- Stabil
- Jól felszívódó
- Jó terápiás indexű
- Relatív ártalmatlanságú

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái

- Meglévő hatóanyagok fejlesztése különböző kémiai átalakításokkal (“me too” terápiás másolatok)
- Szisztematikus szűrés
- Nagy áteresztőképességű szűrés (High Throughput Screening)
- Biológiai információ kiaknázása
- Tervezett kutatás és racionális megközelítés

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái I.

- **Meglévő hatóanyagok fejlesztése különböző kémiai átalakításokkal (“me too” terápiás másolatok)**
 - nagyobb hatékonyság
 - nagyobb specificitás
 - kisebb toxicitás (nagyobb biztonság)
 - könnyebb kezelhetőség/formulálás
 - Captopril (Enalapril - Merck, Ramipril - Hoechst, Perindopril - Servier, Cilazapril - Hoffmann-La Roche, Delapril-Takeda, Lisinopril-Merck)
 - Pl. Penicillinek - Új antibiotikumok - szelektívebb
 - Új tulajdonság kerül előtérbe, új vezérmolekulát eredményezhet pl. Klórpromazin (antipszichotikus)→ Imipramin (antidepresszív)

Me-too készítmények követési ideje

Terápiás csoport	Hatóanyag	Év
β -blokkolók	propranolol, metoprolol	10
H ₂ receptor-antagonisták	cimetidin, ranitidin	6
lipidszint csökkentők	lovastatin, pravastatin	4
gombaellenes szerek	fluconazol, itraconazol	2

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái II.

- **Szisztematikus szűrés**
 - Sok új természetes vagy szintetikus eredetű molekula szűrése a farmakológiai, terápiás potenciál meghatározására **előzetes hipotézis nélkül**
 - Tesztek: kötődési vizsgálatok, enzimgátlási mérések, izolált szerv vagy sejtkultúrán aktivitásmérés

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái III.

- **Nagy áteresztőképességű szűrés (High Throughput Screening)**
 - Robotok
 - In vitro tesztek miniaturizálása
 - HTS: 1. Radioligandumok elhelyezése
2. Enzimgátlás
 - **Eredmény: sok ezer molekula 30-50 teszten naponta**
 - **Vegyületforrások:**
 - Gyárak vegyületkönyvtárai
 - Kereskedelmi forgalomban levő gyűjtemények
 - Növényi kivonatok
 - Fermentációs folyadékok

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái IV.

- **Biológiai információ kiaknázása**

- **Megfigyelések emberen**

- **Óshonos növények (népgyógyászat)**

- » Az összes hatóanyag 30%-a (magisztrális receptekben 50%) Pl. kurare, szívglikozidok, opiátok, atropin, kokain, pilokarpin, efedrin, nikotin, teofillin

- **Mellékhatások klinikai megfigyelése**

- » Mellékhatás fő hatássá válik pl. izoniazid (tuberkulosztatikum) → antidepresszív

- » **Nagy előnyük: megfigyelések közvetlenül emberen történtek**

- **Ipari kémiai termékek szerencsés felfedezése**

- » Pl. nitroglicerín, disulfiram

- **Megfigyelések állatokon**

- » Pl. Vinca rosea - Patkányok akut szeptikémiája, leukocitopénia következtében

- » vinblasztin, vinkrisztin (tumorelles hatás)

- **Megfigyelések növényeken és a mikrobiológiában**

- » **Növények:** indolecetsav: növényi növekedési hormon → klofibrát

- » **Mikrobiológia:** penicillin, kloramfenikol, tetraciklinek, rifampicin, cefalosporinok, streptomycin

Új vezérmolekulák vagy eredeti munkahipotézis keresésének stratégiái V.

- **Tervezett kutatás és racionális megközelítés**
 - **H₂-receptor antagonisták (Black, 1960)**
 - Ismert antihisztamin-vegyületek (H₁-receptor antagonisták) nem antagonizálják a hisztamin által kiváltott gyomorsavszekréciót → másik hisztamin receptor H₂ megalkotása, antagonisták keresési program
 - **Számítógépes molekulatervezés (Computer assisted Drug Design)**

A klinikai gyógyszervizsgálatok fázisai

- Fázis 0
- Fázis 1 (általában egészséges önkénteseken)
- Fázis 2 (betegeken)
- Fázis 3 (nagy méretben, multicentrikus)
- Fázis 4 (forgalomba hozatal utáni monitorozás)

Preklinikai gyógyszerfejlesztés

- Hatékonyság és hatásmód (farmakodinámia)
- Toxikológia (beleértve a teratogenitást és karcinogenitást)
 - MABEL (minimal anticipated biological effect level -az a dózis, amely emberben kiváltja a várt minimális biológiai hatást)
 - NOAEL (no observed adverse effect level - a legmagasabb dózis, mely nem okoz jelentős mellékhatás-emelkedést a kontroll csoporthoz viszonyítva)
- Farmakokinetika/ADME
 - **A**bszorpció, **D**isztribúció, **M**etabolizáció, **E**xkréció
- Gyógyszerészeti (beleértve a formuláció fejlesztését)

A gyógyszervizsgálatok szintjei

IN VITRO TESZTEK

- Izolált sejteken, szöveteken van-e hatás
- Veszélyt hordoz a sejtekre történő közvetlen hatás
- A legígéretesebb vezérmolekula kiválasztása

ÁLLATKÍSÉRLETEK

- Megmutatja mi történik a vegyülettel egy teljes élő rendszerben
- Mely vegyületek a legvalószínűbb, hogy hatékonyak az emberben
- Segít meghatározni, hogy vajon a vegyület biztonságosan adható-e embernek, és milyen kezdő dózisban

HUMÁN VIZSGÁLATOK

- Hatékony-e és milyen dózisban emberben
- Ismert mellékhatások megerősítése és azok elfogadhatóságának eldöntése
- Korábbi vizsgálatokból nem ismert potenciális veszélyt hordozó hatás azonosítása

KORLÁTOK

A várt hatás van-e a teljes élő rendszerben

- Van-e veszélye a teljes élő rendszerre

-Abszolút biztonsággal nem jelezhető előre, hogy mi történik emberben

-Nem bizonyítható minden gyógyszert szedőn a hatás

-Nem határozható meg minden lehetséges kockázat minden betegen (genetikai különbségek, körlefolyás változatossága)

Potenciálisan nagy kockázatú anyagok humán vizsgálata

EMA/CHMP/SWP/28367/2007

- Bizonytalan a preklinikai adatok humán relevanciája
 - teljesen új vagy kellőképpen nem tisztázott hatásmechanizmusú anyag
 - nem ismert pontosan a célszerv reakciójának intenzitása és tartama
 - a hatóanyag hatása fajspecifikus
 - a dózis-hatás görbe nem lineáris, stb.
- Biológiai gyógyszerek esetén bizonytalan az extrapoláció analóg hatóanyagok tulajdonságaira, mivel a fehérje hatóanyag szerkezetét nem ismerjük oly pontosan, mint a kémiai hatóanyagok esetén

Potenciálisan nagy kockázatú anyagok preklinikai vizsgálata

EMA/CHMP/SWP/28367/2007

- A preklinikai modellek megválasztása a fejlesztés egyik legkritikusabb pontja
- Az egyes fajokban eltérő lehet a célmolekulák vagy -receptorok szerkezete, a célmolekula más jelátviteli rendszert aktiválhat
 - Ezekre az eltérésekre már az *in vitro* állati és emberi sejtvonalak eltérő válaszadása is utalhat. Azonos *in vitro* válasz azonban nem garantálja az azonos *in vivo* aktivitást
 - A preklinikai vizsgálatokhoz az emberhez hasonló módon reagáló állatfajt kell alkalmazni
 - Javasolt transzgenikus állatmodelleket kifejleszteni, melyek a humán receptort expresszálják
 - A fehérje hatóanyagok állatban és emberben különböző immunogenitással rendelkeznek, az ellenanyagok megjelenése a hatásvizsgálatok és a farmakokinetikai mérések eredményeit egyaránt torzíthatják

Fázis 0 vizsgálat

- Minél előbb információszerzés a molekula humán farmakokinetikájáról
- Humán vizsgálatot előbbre hozzák, miközben még nem fejezték be a Fázis I-hez a maximálisan tolerálható dózis meghatározásához az adatgyűjtést
- Mikrodózis: terápiás dózis 1/100-ad része, vagy kevesebb, nem lépheti túl a 100 µg-ot (fehérjéknél kb. 30 nanomol)
- Farmakológiai hatás ritka
- Általában egyszeri alkalmazásról van szó
- Nem célja a maximálisan tolerálható dózis megállapítása

A klinikai vizsgálatok fázisai

Fázis	Vizsgált személyek	Mintaszám	Vizsgálat célja
I	18-50 év, egészséges férfi, önkéntes	20-80	Feltáró: farmakológiai hatások, tolerancia (legnagyobb dózis), felszívódás, eloszlás, kiválasztás
II	Betegek	100-300	Feltáró: hatásosság, optimális dózis, MH
III	Betegek	1000 -5000	Bizonyító: kedvező klinikai hatások, MH gyakoriság
IV	Betegek	Változó	Több információ (MH figyelés, mortalitás, morbiditás), alkalmazhatóság, promóció

Fázis 1 klinikai vizsgálatok

- Első humán alkalmazás
- Fekvőbeteg ellátó intézményben
- Cél: rövid-tartamú biztonságosság, tolerálhatóság, farmakokinetika & farmakodinámia
- Dózismeghatározás/ dóziseszkalációs vizsgálatok
- Vizsgálatban résztvevők: általában egészséges önkéntesek
- Mintaméret: tízes
- Időtartam: napok vagy hetek

Fázis 2 klinikai vizsgálatok

- Célkitűzés: közepes időtartamú biztonságosság és hatékonyság & a kedvező hatás első evidenciája
- Vizsgálati terv: általában kisméretű randomizált klinikai vizsgálat
- Vizsgálatban résztvevők: általában betegek
- Mintaméret: százak
- Időtartam: hetek vagy hónapok
- A klinikai vizsgálatok sikertelenségének leggyakoribb fázisa

Fázis 3 klinikai vizsgálatok

- Célkitűzés: Biztonságosság és tolerálhatóság & klinikai hatékonyság (a forgalomban levő 'gold standard' terápiához hasonlítva)
- Vizsgálati terv: randomizált, kontroll-csoportos, multicentrikus
- Vizsgálatban résztvevők: betegek
- Mintaméret: ezres
- Időtartam: évek
- Sikeres lezárás után a forgalomba hozatali engedélyhez a dosszié benyújtható

Fázis 4 klinikai vizsgálatok

- Célkitűzés: Post-marketing surveillance, új indikáció felfedezése, speciális betegcsoportokon végzett vizsgálat, “real world” hatékonyság és toxicitás tanulmányozása
- Vizsgálatban résztvevők: betegek
- Mintaméret: több (tíz)ezres (általában)
- Időtartam: Gyakran retrospektív (évek)
- Célja: a ritka, és a tartós alkalmazás során keletkező mellékhatások feltárása
- A forgalomba hozatali engedély visszavonásához vezethet (rofecoxib)

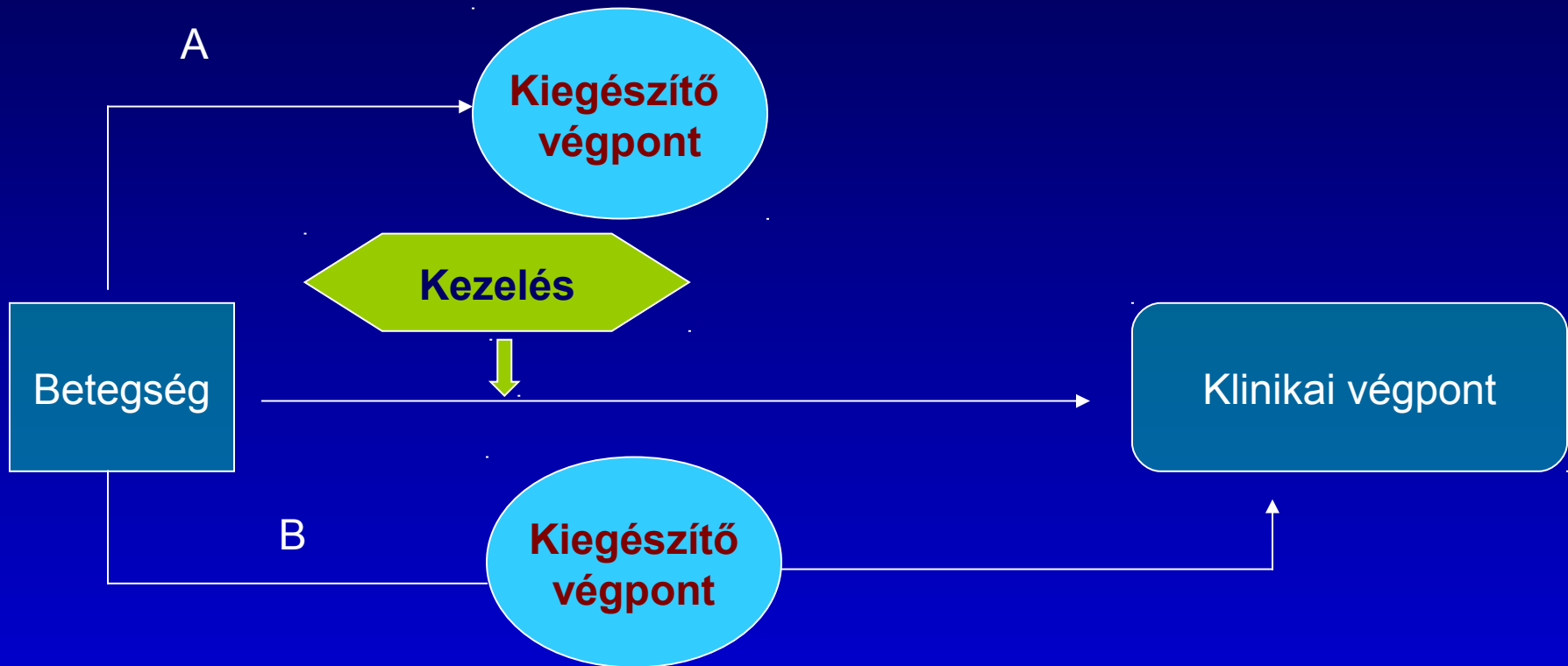
Ideális kiegészítő végpont – klinikai végponthoz kapcsolódik azonos mechanizmuson keresztül



Nehezen mérhető, lassan kialakuló klinikai hatásprofil esetén kiegészítő végpont meghatározása

Kiegészítő végpont:	Gyomorsavtermelés csökkenése 24 óra után
Klinikai végpont:	Gyomorfekély

Nem megfelelő kiegészítő végpont



A: Kiegészítő végpont független a klinikai kimenetet befolyásoló mechanizmustól

B: A kiegészítő végpont kapcsolódik a klinikai végponthoz, de nem a terápia beavatkozáson keresztül

A világ gyógyszereladásának megoszlása ATC kódok szerint

- NO: központi idegrendszerre ható készítmények
- AO: tápcsatorna és anyagcsere készítményei
- LO: daganatellenes és immunomoduláns szerek
- BO: vér és vércépzőszerek
- GO: urogenitális rendszer és nemi hormonok
- Egyéb
- CO: kardiovaszkuláris készítmények
- JO: szisztémás fertőzés ellenes szerek
- RO: légzőrendszer készítményei
- MO: váz és izomrendszer készítményei
- DO: bőrgyógyászati készítmények

