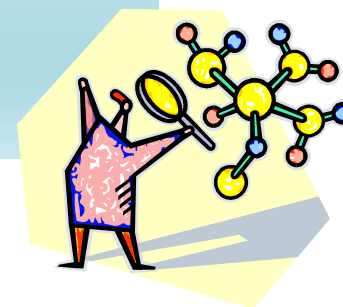


Gyógyszerkutatás és gyógyszerfejlesztés

Az új molekulától a gyógyszerig



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A gyógyszerkutatás idő-és költségigénye

- 10-14 évi kutató-és fejlesztő munka
- mintegy egy-két milliárd dollár ráfordítás
- alacsony a sikeres és eredményes fejlesztések aránya



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



- Kb. 50 ezer molekula előszűrése és néhány száz részletesebb vizsgálata eredményez **egy** fejlesztésre alkalmas vegyületet
 - A fejlesztésre kiválasztott gyógyszerjelölt molekulák 10 %-a esélyes a terápiás alkalmazásra
 - a preklinikai fejlesztésbe kerülő molekulák 3-5 %-a
 - a klinikai I. fázisba kerülők 10 %-a
 - a klinikai II. „ 30 %
 - a klinikai III. 60 %
- } kerül törzskönyvezésre
- Az innovatív nemzetközi gyógyszergyárak évi 0,5-7 milliárd dollárt fordítanak kutatás-fejlesztésre



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



- A szabadalom benyújtásától a forgalomba hozatalig eltelt idő átlagosan 10-12 év
- A 30,000 szűrésbe bevont hatóanyagból csak 1 kerül forgalomba
- A 10 klinikai vizsgálatba bevont készítmény közül csak 1 kerül forgalomba
- Kb. 57 megkezdett projektből 1 forgalomba került vegyület
- A várható éves bevételnek 50 – 100 millió \$-nak kell lennie
- Az 5 forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény közül csak 1 termeli meg a kutatás-fejlesztés költségeit



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



Gyógyszerkészítmények

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



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A kutatási-fejlesztési költségek csökkentésére irányuló törekvések

- Az iparág tevékenységének globalizációja (az új készítmények egyidejű bevezetése az USA, az EU és Japán gyógyszerpiacán)
- Új kutatási stratégiák
 - in vivo helyett in vitro vizsgálatok
 - a kombinatorikus kémia és gyógyszertervezés új lehetőségei
 - a törzskönyvezési hatóságok a gyártókkal együttműködve 1991 óta harmonizációs tárgyalásokon egységesítik a követelményeket
 - **Ha a molekula esélytelen, az derüljön ki mielőbb!**



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A gyógyszerkutatás eszköztára

- A korábbi idők véletlen felfedezéseinek ideje már rég lejárt.
- A szerkezet és hatás összefüggéseinek ismeretében folyik a gyógyszermolekulák megtervezése.
- a molekuláris biológia
- a humán genom projekt
- a kombinatorikus kémia
- a racionális gyógyszertervezés
- a kismolekulák kémiája



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A gyógyszerkutatás folyamata

1. Preklinikai fejlesztés

- Kémiai fejlesztés
 - szintézisút keresés
 - méretnövelhető eljárás kidolgozása
 - polimorfia vizsgálat
 - sóképzés
 - A gyártási eljárás kockázatelemzése
 - hatóanyag előállítása klinikai vizsgálatra



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



• Készítményfejlesztés

- a megfelelő gyógyszerforma kidolgozása
- minőségi követelmények rögzítése
- kompatibilitás vizsgálata
- a *gyógyszerészeti hozzáférhetőség* meghatározása (a hatóanyag felszabadulása, kioldódása – ha túl kicsi, akadálya lehet a fejlesztésnek)
- törekednek napi egyszer alkalmazandó gyógyszerforma kifejlesztésére



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



Analitikai fejlesztés a hatóanyag esetén:

- a hatóanyag, kiindulási anyagok, intermedierek, oldószeres minőségi követelményeinek rögzítése
- a lehetséges szennyezők maximális mennyiségének meghatározása
- a hatóanyag stabilitásának vizsgálata (hő, fény, nedvesség, pH, oxidáció hatása)
 - bomlás-specifikus módszer kidolgozása
 - gyorsított stabilitási vizsgálat
 - tartam stabilitási vizsgálat (a lejáratási idő meghatározása az adott ország klimatikus viszonyai alapján)



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



Analitikai fejlesztés a gyógyszerforma esetén:

- Rögzíteni kell az alkalmazott segédanyagok és a gyógyszerforma minőségi követelményeit.
- A gyógyszerforma stabilitásának vizsgálatánál a formázott termékkel is el kell végezni a gyorsított és tartam stabilitási vizsgálatokat.



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



• Farmakokinetikai vizsgálatok

- in vitro vizsgálatok, in vivo állatkísérletek (a humán plazmafehérjékhez való kötődés vizsgálata)
- a szervezetbeli eloszlás, a kiválasztás útjainak vizsgálata (pl. izotóppal jelzett hatóanyag segítségével)
- a hatóanyag és metabolitjai (bomlástermékei) vérszintjének meghatározása
- a dózis és a vérszint összefüggésének vizsgálata
- az első humán dózisok megválasztása



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszer-tar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



• Biztonsági és toxikológiai vizsgálatok

- a gyógyszerjelölt ártalmatlanságának és esetleges mellékhatásainak vizsgálata állatkísérletekkel
- általános farmakológiai vizsgálatok: szívre, keringésre, központi idegrendszerre, légzésre, stb. gyakorolt hatás, ezek dózis-függései
- toxikológiai vizsgálatok: cél a mellékhatást nem okozó és a biztosan toxikus dózisok megállapítása
- mutagén (génkárosító), karcinogén (rákkeltő) teratogén (utódkárosító) hatás vizsgálata in vitro és in vivo
- a szervezetbeli kumuláció vizsgálata



SEMMELWEIS EGYETEM

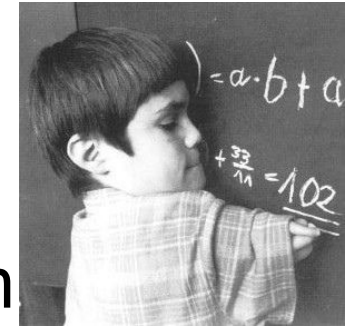
semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A Contergan-tragédia



- A Contergan-t 46 országban forgalmazták nem vényköteles nyugtatóként, várandósoknak is ajánlva
- 1960-as évek eleje: mintegy 12 000 újszülött jött a világra végtaghiánnyal-vagy fejlődési rendellenességgel
- Ok: a thalidomid hatóanyag, ami a fejlődő erek kialakulását gátolta
- A teratogén hatást végül állatkísérletek is igazolták
- A Grünenthal cég mintegy 500 millió Euro kártérítést fizetett, bár felelősségét nem ismerte el



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



A thalidomid története az USA-ban

- A Richardson-Merrell cég engedélyeztetni akarta a thalidomid tartalmú készítményt
- **Frances Oldham Kelsey** (1914-2015), az FDA illetékes farmakológusa nem adott engedélyt a forgalmazásra, 6-szor utasította vissza a beadványt. Indok: a beadvány nem tartalmaz elegendő kísérleti eredményt
- Következetességét számos kitüntetéssel honorálták
- A Contergan későbbi története:
 - daganatgátló szer, a daganat vaszkularizációját gátolja
 - lepra
 - AIDS teápiája



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszer-tar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



2. Klinikai vizsgálatok

- **Klinikai Fázis I.:** biztonsági vizsgálat egészséges önkénteseken, a maximálisan tolerálható dózis meghatározása (10-100 fő) Bizonyos veszélyes szerek nem vizsgálhatók egészségeseken
- **Klinikai Fázis II. :** hatásvisszaigazolás szelektált betegcsoporton (200-600 fő)
- **Klinikai Fázis III. :** hatásvizsgálat széleskörű heterogén betegcsoporton (300-4000 fő) - Adatok gyűjtése a betegtájékoztató összeállításához
- **Törzskönyvezési kérelem - Forgalomba hozatali engedély**
- **Klinikai Fázis IV. :** forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatok



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszerter

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



Gyógyszer-forgalomba hozatal

- **Gyógyszertörzskönyv:** hatósági nyilvántartás, amely a magisztrális gyógyszerek kivételével a gyógyszerkészítmény elnevezését és jogszabályban meghatározott adatait tartalmazza.
- **Forgalomba hozatali engedély:** A gyógyszer-forgalomba hozatal engedélyezése államigazgatási eljárás, melynek keretében a készítmény **minőségét – ártalmatlanságát - hatékonyságát** igazoló szakmai értékelés alapján az engedélyezésre illetékes hatóság megadja a gyógyszer embergyógyászati célra történő alkalmazhatóságát engedélyező hatósági határozatot, vagyis a forgalomba hozatali engedélyt.
- A hazai gyógyszerhatóság az **Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI)**



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszertar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet



- A gyógyszer-engedélyezési hatóságok csak olyan készítmények törzskönyvezését és forgalomba hozatalát engedélyezik, amelyek fejlesztése során dokumentált módon betartották
 - a GMP (Good Manufacturing Practice = Helyes Gyártási Gyakorlat) irányelveit,
 - a laboratóriumi vizsgálatoknál a GLP (Good Laboratory Practice = Helyes Laboratóriumi Gyakorlat) irányelveit
 - és a klinikai kipróbálásnál a GCP (Good Clinical Practice = Helyes Klinikai Gyakorlat) elveit.
- Hazánkban és számos más országban is a forgalomba hozatali engedély alapján a gyógyszer még nem forgalmazható. Ehhez tisztázni kell az ár és a társadalombiztosítási támogatás kérdését is és ez utóbbiakat hivatalosan ki kell hirdetni.



SEMMELWEIS EGYETEM

semmelweis.hu/gyogyszeretar

Egyetemi Gyógyszertár

Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

