

1.Félév

10. Szeminárium

Dr. Varga Balázs

DE ÁOK Farmakológia és Farmakoterápia tanszék

19-20-21-es Tételek

19.

- ▶ A gyógyszerhatást befolyásoló tényezők. (lásd előző szeminárium)
Gyógyszer kifejlesztésének preklinikai fázisa
- ▶ Szívglikozidák farmakológiája
- ▶ Prokinetikumok, hánytatók és hányáscsillapítók.
- ▶ A Pharmindex ismertetése

20.

- ▶ Gyógyszerinterakciók.
Biológiai termékek, biológiai terápia, speciális vonatkozások a gyógyszerfejlesztés során.
- ▶ Pozitív inotróp szerek a szívglikozidakon kívül
- ▶ A pankreasz, mint külsőelválasztású mirigy betegségeinek farmakoterápiája
- ▶ Kenőcs alapanyagok

21.

- ▶ Gyógyszer kifejlesztésének klinikai fázisai.
- ▶ Adrenerg neuron bénítók és a rezerpin. A béta blokkolók antihipertenzív hatásmechanizmusa.
- ▶ Növényi eredetű, gyógyhatású készítmények farmakológiája
- ▶ A TTS farmakokinetikai tulajdonságai

Gyógyszerinterakciók

The background of the slide features abstract, overlapping green geometric shapes, primarily triangles and polygons, in various shades of green, creating a modern and dynamic visual effect.

Gyógyszerinterakciók

- ▶ A gyógyszerinterakció:
 - ▶ Az a jelenség, amikor egy anyag (rendszerint egy másik gyógyszer) befolyásolja egy gyógyszer hatását, ha egyszerre adagolják vele
- ▶ Ez a hatás lehet:
 - ▶ **szinergista** (amikor a gyógyszer hatása nő) vagy
 - ▶ **antagonista** (amikor a gyógyszer hatása csökken) vagy
 - ▶ **Egy új hatás** jöhet létre, melyet önmagában egyik sem váltana ki
- ▶ Példák:
 - ▶ Gyógyszer-gyógyszer interakciók
 - ▶ Gyógyszer-táplálék interakciók
 - ▶ Gyógyszer-(gyógy)növény interakciók

Milyen gyakran találkozhatunk gyógyszerinterakciókkal?

- ▶ Statisztikailag, ha 6 különböző gyógyszert szedsz, 80% az esélye, hogy legalább 1 gyógyszerinterakció jelentkezik
- ▶ Idősek - polifarmácia



A gyógyszerinterakciók kimenetele

- ▶ Terápiás hatás elvesztése
- ▶ Toxicitás
- ▶ A farmakológiai aktivitás nemvárt növekedése
- ▶ Jótékony hatás pl. additív hatás v. potencírozás (szándékos) vagy antagonizmus (nem-szándékos)
- ▶ Kémiai vagy fizikai interakció

A káros interakciók kialakulását befolyásoló gazdasai faktorok

- ▶ Kor
- ▶ Nem
- ▶ Egészségügyi állapot
- ▶ Méret és zsírtömeg
- ▶ Kizárólagos diéták (pl. vegetáriánus diéta)
- ▶ Abúzus szerek használata
- ▶ Olyan egészségügyi állapotok, amelyek több specialistát és több féle gyógyszert igényelnek
- ▶ Magas rizikójú betegek
 - ▶ Olyan betegek, akiket egy bizonyos eü-i állapotuk miatt elővigyázatosan kell kezelni
 - ▶ pl., terhesek, daganatos betegek, diabéteszes betegek, máj- vagy vesebetegek, asztmás betegek, szívbetegek, több gyógyszert használó idős betegek (polifarmácia)...

Magas rizikójú gyógyszerek

Magas rizikójú gyógyszerek: a szűk terápiás indexűek

pl.,

- ▶ kortikoszteroidok,
- ▶ rifampin,
- ▶ Orális fogamzásgátlók,
- ▶ Antiaritmiás szerek
- ▶ digoxin
- ▶ véralvaságátlók
- ▶ savcsökkentők
- ▶ antiepileptikumok
- ▶ antidiabetikumok
- ▶ citosztatikumok
- ▶ szívglikozidok
- ▶ teofilin

A kardio-vaszkuláris gyógyszerek a lista élén vannak, mert:

- ▶ A szívbetegeknek gyakran több gyógyszert szükséges szedni
- ▶ Hosszan tartó használat
- ▶ Még több lehetséges interakció akut állapotokban használt szerekkel
- ▶ Nagyon súlyos mellékhatások fordulhatnak elő

A gyógyszerinterakciók mechanizmusai

- ▶ Gyógyszerészi (inkompatibilitások)
- ▶ Farmakokinetikai, ami az ADME-val van összefüggésben:
 - ▶ Abszorpció
 - ▶ Disztribúció
 - ▶ Metabolizmus
 - ▶ Exkréció
- ▶ Farmakodinámiás, ami a hatásmechanizmussal van összefüggésben

Gyógyszerészi interakciók

- ▶ Másnéven **farmakológiai inkompatibilitások**.
- ▶ Olyan interakciók, melyek a beadást megelőzően jelentkeznek
 - ▶ Ha két vagy több gyógyszert elegyítenek a szervezeten kívül, együttes adagolás céljából
 - ▶ Ide tartoznak, amikor a gyógyszerek kölcsönhatásba lépnek a tároló edényzet falával
 - ▶ Példa: egyes gyógyszereket nem lehet műanyag palackban forgalmazni, mert a palack falához kötődhetnek, ezáltal csökken a gyógyszerkoncentráció az oldatban
- ▶ Ezek az interakciók lehetnek:
 - ▶ Fizikai (pl. látható kicsapódással) vagy
 - ▶ Kémiai látható probléma nélkül
- ▶ **Példák:**
 - ▶ Penicillinek és aminoglikozidok elegyítése egy palackba, ami oldhatatlan csapadék kiválását eredményezi
 - ▶ vagy ciprofloxacin + furosemid

Farmakodinámiás interakciók

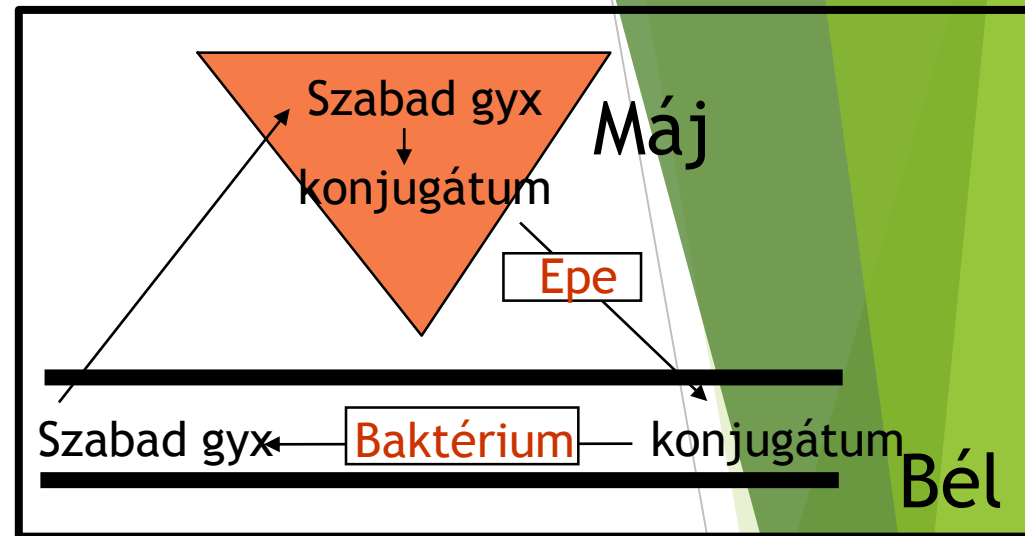
- ▶ Amikor két gyógyszer megváltoztatja egymás hatását.
 - ▶ Típusok:
 - ▶ Szinergista hatás
 - ▶ addíció: az együttes hatás a külön-külön létrehozott hatások összege
 - ▶ Potencírozás: az együttes hatás nagyobb, mint a külön-külön létrehozott hatások összege
 - ▶ Antagonista hatás: az együttes hatás kisebb, mint a külön-külön létrehozott hatások összege
 - ▶ Receptoriális antagonizmus
 - ▶ Reverzibilis, kompetitív antagonizmus
 - ▶ Irreverzibilis „nem-kompetitív” antagonizmus
 - ▶ Alloszterikus antagonizmus (nem-kompetitív)
 - ▶ Nem-receptoriális antagonizmusok
 - ▶ Jelátvitel gátlása (receptoron kívüli támadásponttal)
 - ▶ Funkcionális antagonizmus = Különböző receptoron, ellentétes hatás
 - ▶ A legtöbb esetben könnyebb megelőzni egy farmakodinámiás interakciót, mert nem adunk 2 jól-ismerten ellentétes hatású gyógyszert
 - ▶ A szinergista hatásokat még ki is lehet használni
- Lásd még: 3. Szeminárium - Kombinatív gyógyszerhatások

Farmakodinámiás interakciók példák

- ▶ β 2-agonisták asthmában (pl. **salbutamol**) + nem-szelektív β -blokkolók (pl. **propranolol**) magasvérnyomásban, migrén-profilaxisban vagy aritmiában használva
- ▶ **MAO bénítók** + érlelt sajtok pl. Camembert (**tiramin**ban gazdag)/**efedrin**
 - ▶ A MAO bénítók növelik a raktározott noradrenalin mennyiségét a noradrenerg idegvégződéseken
 - ▶ Az efedrin vagy a tiramin raktározott NA-t szabadít fel
- ▶ **Warfarin/acenokumarol** + **táplálék** (magas K-vitamin tartalmú)
 - ▶ A warfarin/acenokumarol antikoaguláns hatása csökken
 - ▶ Pl.: kelkáposzta, spenót, karalábé, mángold, káposzta, brokkoli, kelbimbó, spárga, uborka stb.
- ▶ **Warfarin/acenokumarol** + **Aspirin**
 - ▶ Megnövelt vérzésidő
 - ▶ Szintén antikoaguláns hatás, csak más mechanizmus = az Aspirin thrombocyta aggregáció gátló
- ▶ **Sulfonamidok** + **Trimethoprim**
 - ▶ A folsav-ciklus különböző enzimeit gátolja → együtt szinergisták

Farmakokinetikai interakciók - Abszorpció

- ▶ Megváltozott gasztrointesztinális pH
 - ▶ Ketokonazol savas pH-t igényel a bélben
- ▶ Gyógyszer-megkötés a GI-traktusban
 - ▶ Tetraciklin + kalcium (tej)
 - ▶ Kloesztiramin + warfarin/digoxin
- ▶ Megváltozott gasztrointesztinális flóra
 - ▶ Orális fogamzásgátlók + antibiotikumok
 - ▶ Az orális fogamzásgátlók résztvesznek az enterohepatikus körforgásban
 - ▶ Warfarin/acenokumarol + antibiotikumok
 - ▶ Warfarin/acenokumarol K-vitamin antagonisták, megakadályozva különféle koagulációs faktor szintézisét a májban
 - ▶ Vastagbél baktériumok szintetizálják az emberi K-vitamin szükséglet jelentős részét
 - ▶ Az antibiotikumok megölhetik az intesztinális flórát → kevesebb K-vitamin → az antikoaguláns hatás megnő
 - ▶ Újszülöttek ezért kapnak K-vitamint születéskor, majd havonta, hogy átvészeljék azt az időt, amíg a vastagbélük kolonizálódik K-vitamin-termelő bacikkal (hozzátápláláskor)
- ▶ Megváltozott gasztrointesztinális motilitás
 - ▶ Metoclopramid serkenti a motilitást → számos gyógyszer abszorpciója csökken
- ▶ Ms gyógyszer okozta felszívódási zavar
 - ▶ Orlistat (Xenical) és zsírban oldódó vitaminok (nem-szándékos)
 - ▶ Adrenalin + lokál anaesztetikumok (szándékos)

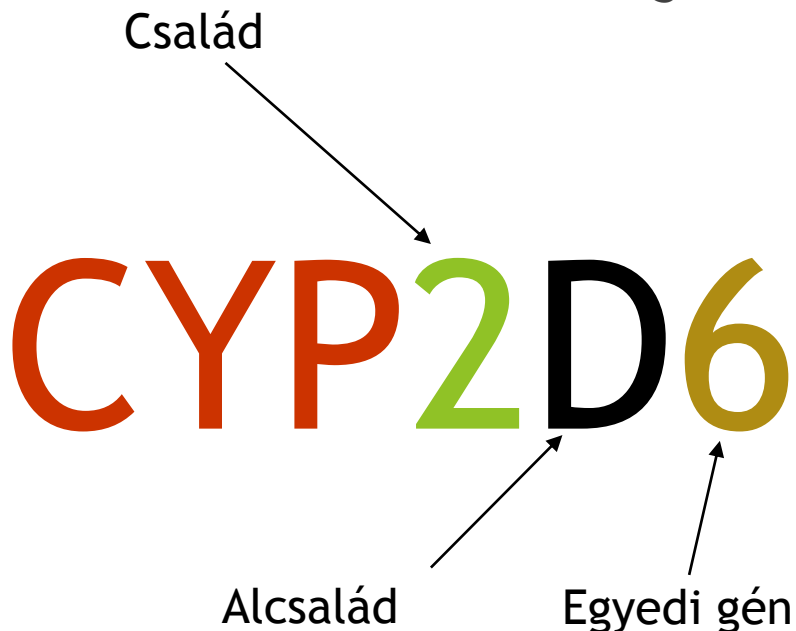


Farmakokinetikai interakciók - Disztribúció

- ▶ Az összes gyógyszerinterakció közül a fehérje-kötéses interakciók az egyik leggyakoribbak!
 - ▶ Csak a szabad gyógyszer fejt ki hatást
 - ▶ A fehérje-kötődés dinamikus folyamat
 - ▶ A legjelentősebb magas (>95%) fehérje-kötődésű gyógyszereknél, amelyek alacsony terápiás indexűek, mint pl.
 - ▶ warfarin + NSAIDok / szulfonamidok
 - ▶ digoxin + kinidin / amiodaron


Farmakokinetikai interakciók - Metabolizmus (biotranszformáció)

- ▶ A leggyakoribb gyógyszerinterakci típus
- ▶ A gyógyszerek több, mint 90%-a
7 CYP izoenzim által metabolizálódik: 3A4 (60%), 2D6 (25%), 1A2(15%),
2C9, 2C19, 2E1 & 3A5
- ▶ Élelmiszerek és táplálék-kiegészítők indukálhatják vagy gátolhatják ezen
enzimek aktivitását → Megváltoztathatják más gyógyszerek metabolizmusát




- ▶ Szubsztrát:
ezen enzimrendszeren
metabolizálódik
- ▶ Induktor:
serkenti a CYP450 enzimek
szintézisét
- ▶ Inhibitor
csökkenti a szubsztrát
metabolizmusát

CYP enzim-induktorok

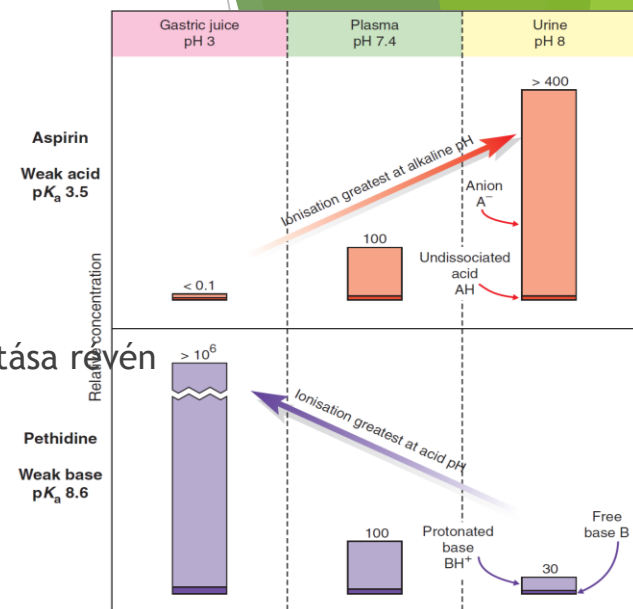
- ▶ Alkohol
 - ▶ Barbiturátok
 - ▶ Karbamazepin
 - ▶ Grizeofulvin
 - ▶ Meprobamát
 - ▶ Fenobarbitál
 - ▶ Fenilbutazon
 - ▶ Fenitoin
 - ▶ Rifampicin
 - ▶ Szulfinpirazon
- ▶ Magsabb enzim-aktivitás
 - ▶ Együtt adott szerek gyorsabban metabolizálódnak
- 
- ▶ Terápiás hatás-csökkenés

CYP enzim-inhibítorok

- ▶ INH
 - ▶ Amiodaron
 - ▶ Cimetidin
 - ▶ Diltiazem
 - ▶ Diszulfirám
 - ▶ Eritromicin
 - ▶ Imipramin
 - ▶ Ketokonazol
 - ▶ Metronidazol
 - ▶ Propranolol
 - ▶ Ritonavir
 - ▶ Fluorokinolonok
 - ▶ Grapefruit lé
- ▶ Alacsonyabb enzim -aktivitás
 - ▶ Együtt adott szerek lassabban metabolizálódnak
- 
- ▶ Nagyobb hatás, több mellékhatás vagy akár toxicitás

Farmakokinetikai interakciók - Exkréció

- ▶ Az elimináció egyik fő útvonala a vese exkréció
- ▶ Interakciók pl.:
 - ▶ Megváltozott vizelet pH
 - ▶ Egy szer a vizeletbe kényszerít egy másikat a pH megváltoztatása révén
 - ▶ ➔ kihasználják forszírozott diurézisben
 - ▶ Aktív szekréciós mechanizmus telítődése
 - ▶ Az aktív szekréciós mechanizmusok limitált kapacitásúak.
 - ▶ pl. egy sav telíti az OAT-t
➔ egy másik savas gyógyszer kisebb hatékonysággal szekretálódik
 - ▶ Megváltozott vese-vérátáramlás
 - ▶ Metotrexát és NSAIDok
 - ▶ NSAIDok csökkenthetik a vese vérátáramlását a vesei prosztaglandinok gátlásával
 - ▶ MTX és aktív (toxikus) metabolitjának csökkent clearance-e
 - ▶ Tiazidok + Lítium
 - ▶ A tiazidok diuresis-t okoznak és kezdetben nátrium-vesztést
 - ▶ Kompenzatórikus nátrium-retenció a proximális tubulusokban
 - ▶ A proximális tubulusok nem tesznek különbséget nátrium és lítium közt
 - ▶ A lítium szintén visszatartódik és feldúsul



Hogyan kerüljünk el nem-kívánatos gyógyszer-gyógyszer interakciókat a klinikai gyakorlatban

- ▶ Teljes, részletes gyógyszer-anamnézis felvétele (ideértve az OTC és gyógynövényi készítményeket is)
- ▶ A farmakodinámiás gyógyszer-gyógyszer interakciók megjósolhatók a farmakológiai tudásunk alapján
- ▶ A farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciókat nehezebb megjósolni, de
- ▶ Ismerjük fel a legfőbb farmakokinetikai interakciókat okozó gyógyszereket
- ▶ Ismerjük fel a szűk terápiás indexű gyógyszereket
- ▶ Írjunk fel inkább kevesebb gyógyszert, és azokat ismerjük jól
- ▶ Ezek segítenek, hogy a legtöbb interakciót megelőzzük

**Biológiai termékek, biológiai terápia, speciális
vonatkozások a gyógyszerfejlesztés során.**

Biológiai termékek, biológiai terápia

- ▶ Szinoníma: Biogyógyszerek
- ▶ Olyan gyógyszerek, melyeket nem kombinatorikus kémia (gyógyszerészi kémia) állít elő, hanem biológiai eredetű: genetikai anyag manipulálásával
- ▶ Típusok:
 - ▶ Genetikusan módosított/tervezett fehérjék
 - ▶ Receptorok
 - ▶ Monoklonális antitestek
 - ▶ Rekombináns hormonok
 - ▶ Rekombináns enzimek
 - ▶ Oligonukleotidok
 - ▶ siRNS
 - ▶ DNS/RNS ← úgy is nevezik Génterápia
- ▶ Az első-generációs biogyógyszerek főleg az endogén fehérjék vagy antitestek másolatai, melyeket rekombináns DNS-technológiával gyártottak
- ▶ A második generációs biogyógyszerek mérnöki tervezés eredményei, hogy a teljesítményt növeljük

Elsőgenerációs fehérje-gyógyszerek

- ▶ Fehérjék használata terápiás szerként, nem új ötlet;
 - ▶ **inzulin**, állat hasnyálmirigyből izolálva és
 - ▶ **Humán- növekedési hormon**, emberi tetemből eltávolított agyalapi mirigyből

Korai problémák :

- ▶ Kitermelési nehézségek és a alacsony hozma
- ▶ Állati hormonok alkalmazása emberi szervezetben immunválaszhoz vezethet
- ▶ És mindig is veszély volt a fertőzés átvitele fajok között vagy emberek között

Második generációs, mesterséges fehérjék

Számos módon módosíthatók a fehérjék még expresszió előtt

1. A farmakokinetikai tulajdonságok módosítása:

▶ Szerkezet változtatások

- ▶ Pl. a humán inzulin egy formája nem csapzódik spontán össze tárolás közben → ezáltal gyorsabb hatású

▶ PEG-iláció

- ▶ Polietilén-glikol hozzákapcsolása a molekulához
- ▶ A fehérjék féléletideje a vérben PEG-ilációval gyakran megnövelhető

Második generációs, mesterséges fehérjék

2. Új fúziós fehérjék előállítása:

- ▶ A fúziós fehérjék két vagy több fehérjéből mesterségesen összeállított fehérjék, melyek egy polipeptid láncként expresszálódnak, esetleg egy rövid kapocs-szakasz (linker) köti össze a részeket.
- ▶ Egy példa az **etanercept**, ami egy gyulladásgátló gyógyszer rheumatoid arthritis és más állapotok kezelésére
 - ▶ Ez egy *TNF α -receptor ligand-kötő doménjéből*, és a hozzákapcsolt humán immunoglobulin G (*IgG*) antitest *Fc doménjéből* áll
 - ▶ Utóbbi The latter csoport növeli a vérben való tartózkodási idejét
- ▶ Egy másik példa az **aflibercept** (Eylea®) ami egy érújdonképződést gátló anyag, egy anti-VEGF fúziós fehérje melyet diabéteszes retinopáthiában használnak.
 - ▶ Ez a *VEGF receptor ligand-kötő doménjéből* és a hozzákapcsolt humán immunoglobulin G (*IgG*) antitest *Fc doménjéből* áll

Második generációs, mesterséges fehérjék

3. Az antitestek immunogenitásának csökkentése

- ▶ Monoklonális antitestek használata (poliklonális helyett)
 - ▶ Poliklonális antitestek = az antigén prezentáció után a vérben jelenlévő összes plazma-sejt klontól származó antitestek keveréke
 - ▶ Monoklonális antitestek = egy konkrét limfocita klón által termelt antitestek;
A monoklonális antitestek kötik a legspecifikusabban az antigént (és csak azt)
 - ▶ monoklonális antitestek legkönnyebben immortalizált hybridoma sejtekkel termeltethetők;
hybridoma sejtek = egy konkrét limfocita klón fúzionáltatva egy immortalizált tumor sejttel
- ▶ Második-generációs, mesterséges monoklonális antitestek
 - ▶ Az első-generációs monoklonális antitestek = alapvetően egér eredetűek
 - ▶ Mint egér fehérjék, 50-75%-ban immunválaszt provokáltak
 - ▶ Rövid féléletidejük volt
 - ▶ Egyesek képtelenek voltak aktiválni a humán komplement rendszert
 - ▶ Második-generáció (humanizálás): a teljes Fc és Fab régiók lecserélése a humán megfelelőjükkel, kivétel csak az ún. hipervariábilis régiók (= az egér antitest antigén-kötőhelye)
 - ▶ A tumorellenes monoklonális trastuzumab (Herceptin®) egy példa egy ilyen, terápiásan hasznos antitestre.

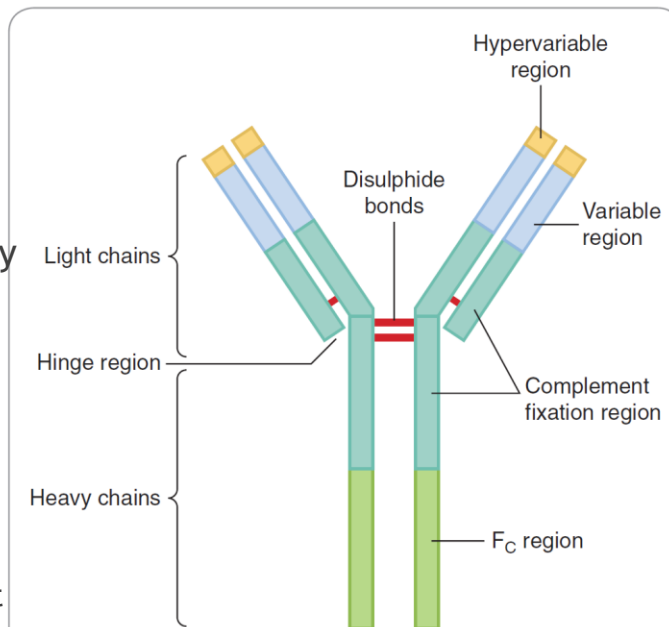


Fig. 59.1 Production of engineered 'chimeric' and 'humanised' monoclonal antibodies. The Y-shaped antibody molecule consists of two main domains: the F_c (constant) domain and the Fab (antibody-binding) domain. At the tip of the Fab regions (on the arms of the 'Y') are the hypervariable regions that actually bind the antigen. Chimeric antibodies are produced by replacing the murine F_c region with its human equivalent by altering and splicing the gene. For humanised antibodies, only the murine hypervariable regions are retained, the remainder of the molecule being human in origin. (After Walsh, 2004.)

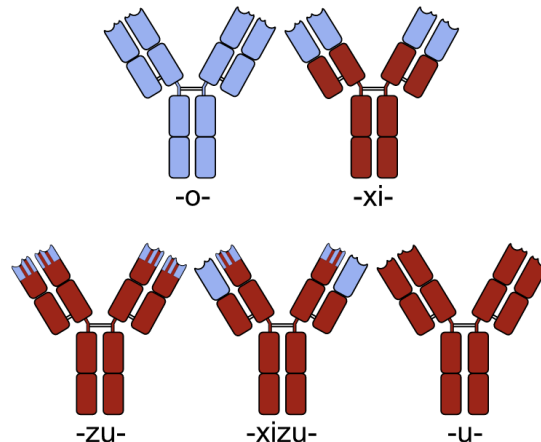
Néhny példa „második generációs” biogyógyszerekre

Változtatás típusa	Fehérje	Indikáció	Változtatás oka
Megváltoztatott aminosav-sorrend	<ul style="list-style-type: none"> •Inzulin •Szöveti plazminogén aktivátor analóg •Interferon analóg •VIII-as faktor analóg •Diphtheria toxin-interleukin-2 fúziós fehérje •Tumor necrosis factor receptor- humán-immunoglobulin G Fc fúziós fehérje 	<p>Diabetes Thrombolysis</p> <p>Antivirális Haemophilia</p> <p>T-sejt limfóma</p> <p>Reumás betegségek</p>	<p>Hosszabb hatású hormon Hosszabb keringési féléletidő Kiválóbb antivirális hatás Kisebb molekula, jobb aktivitás A toxint a megfelelő sejtekhez vezérli</p> <p>Megnövelt féléletidő</p>
Megváltozott szénhidrát oldallánc	<ul style="list-style-type: none"> •Glükocerebrozidáz enzim •Eritropoietin analóg 	<p>Gaucher-kór</p> <p>Anaemia</p>	<p>Elősegíti a fegociták felvételét Megnövelt féléletidő</p>
Polietilén-glikol (PEG) kovalens kapcsolása	<ul style="list-style-type: none"> •Interferon •Humán növekedési hormon 	<p>Hepatitis C Acromegalia</p>	<p>Megnövelt féléletidő Megnövelt féléletidő</p>

Még néhány példa „második generációs” biológyszerekről

Antibody	Type	Target	Use
Infliximab	Chimeric Mab	Tumour necrosis factor	Crohn's disease, rheumatoid disease
Adalimumab	Humanised Mab	Tumour necrosis factor	Rheumatoid disease
Etanercept	Fusion protein	Tumour necrosis factor	Rheumatoid disease
Trastuzumab	Humanised Mab	HER2 epidermal growth factor receptor	Breast cancer
Palivizumab	Humanised Mab	Respiratory syncytial virus	Respiratory infections in young children
Omalizumab	Humanised Mab	Immunoglobulin E	Immunoglobulin E-mediated asthma
Abatacept	Fusion protein	B7 epitope on antigen presenting cells	Rheumatoid disease

Mab, monoclonal antibody. Therapeutic monoclonal antibody names all end in ‘-mab’, prefixed by an indication of their species: -umab (human), -omab (mouse), -ximab (chimera), -zumab (humanised).



Génterápia

Génterápia = génekkel való kezelés

Rekombináns nukleinsav bevitele célsejtekbe

Cél:

- ▶ Új gén beépítése a sejtbe
 - ▶ Tumor sejtek érzékenyítése a tumorellenes terápiára
 - ▶ Betegségek megelőzése/kezelése
 - ▶ Immunizáció
- ▶ Hibás gének kijavítása, cseréje, helyettesítése
(Genetikus (metabolikus)-betegségek, autoimmun betegségek)

Génterápia

- ▶ Rekombináns nukleinsav bevitele célsejtekbe
- ▶ *Bevitel:*
 - ▶ *In vivo stratégia,*
 - ▶ A terápiás gént hordozó vektort a betegbe injektálják
 - ▶ Vagy intravénásan (ebben az esetben valamilyen szerv/szövet-célzás szükséges) → Vektorok használata (lásd köv dia)
 - ▶ Vagy közvetlenül a célszervbe/szövetbe (pl. egy rosszindulatú tumorba).
 - ▶ *Az ex vivo stratégia, hogy*
 - ▶ A betegből eltávolítják a sejteket (pl. csontvelő őssejtjei vagy keringő vér vagy myoblastok egy vázizom biopsziából),
 - ▶ A vektorral kezelik
 - ▶ És visszainjektálják a betegbe a genetikailag megváltozott sejteket.

Génterápiás vektorok

Table 59.3 Characteristics of some delivery systems for gene therapy

Vector	Advantages	Disadvantages
Liposomes	Virus-free, cheap to produce	Low efficiency, sometimes cytotoxic
DNA cassettes	Virus-free	Low efficiency, expression temporary
Herpes simplex virus type I	Highly infective, persistent expression	No integration with host DNA, cytotoxic, difficult to handle
Adenovirus	Highly infective in epithelia	Immunogenic and transient, requires readministration
Adeno-associated virus	Stable	Low capacity
Retrovirus	Efficient, permanent	Low capacity, unstable, must integrate into host DNA, requires dividing cells

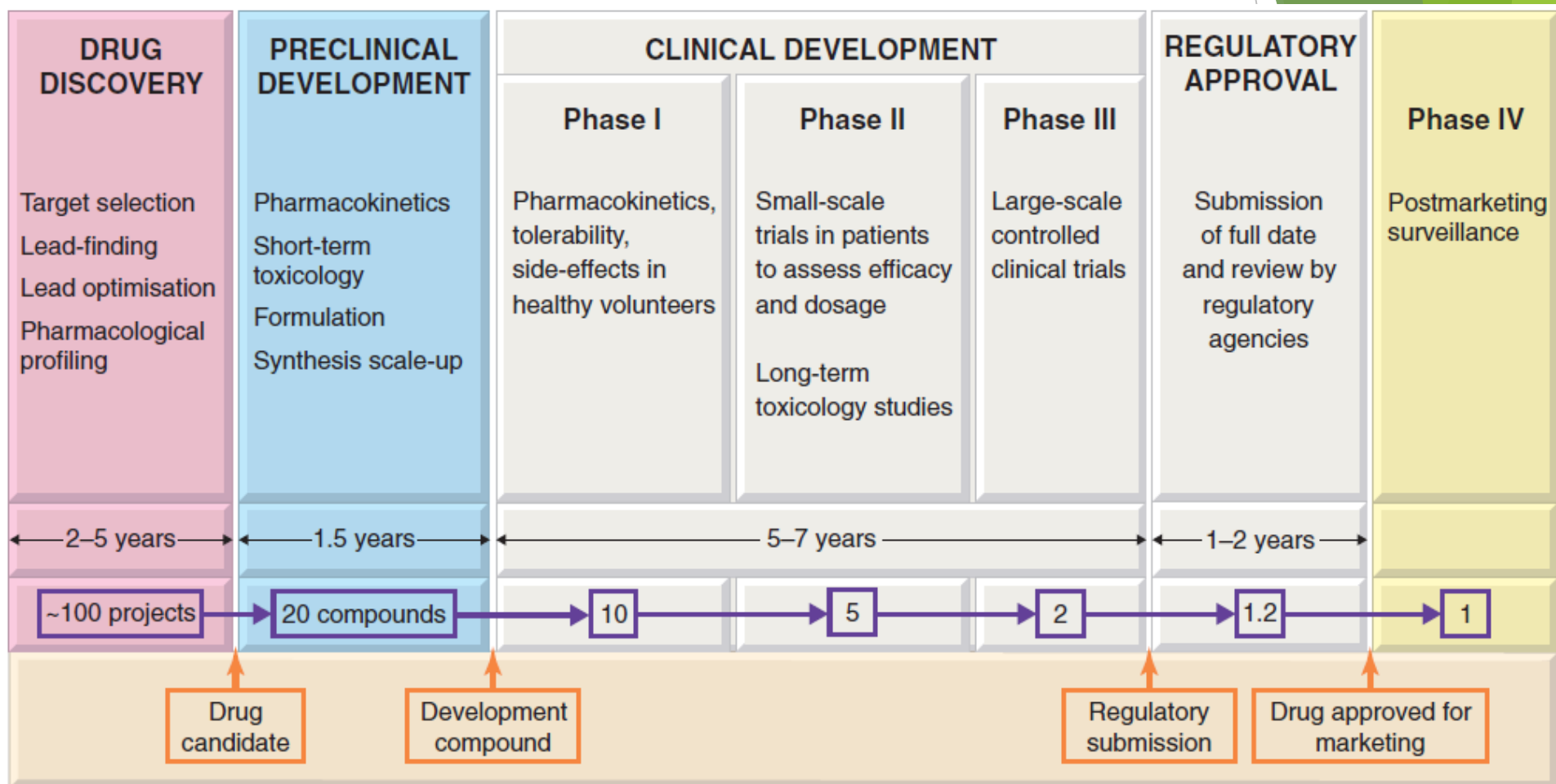
After Wolf & Jenkins, 2002.

A gyógyszerek kifejlesztésének preklinikai és klinikai fázisai

Gyógyszer felfedezés és fejlesztés

- ▶ Piacképes gyógyszer gyártásának három fő folyamata:
 - ▶ 1. Gyógyszer felfedezés,
ami során gyógyszer jelölt molekulákat választanak ki
farmakológiai tulajdonságaik alapján.
 - ▶ 2. Preklinikai fejlesztés,
amely alatt egy sor nem-humán vizsgálatot végeznek el
(pl. toxicitás-vizsgálat, farmakokinetikai elemzés és
formuláció) are performed.
 - ▶ 3. Klinikai fejlesztés,
amely során tesztelik a kiválasztott anyag hatékonyságát,
mellékhatásait és esetleges veszélyeit önkénteseken és
betegeken.
- ▶ Ezek a fázisok nem mindig követik szigorúan egymást,
általában átfednek.

Egy tipikus új gyógyszer kifejlesztésének állomásai



Gyógyszer felfedezés - célpont választás

- ▶ A múltban a gyógyszer felfedezés azon alapult - sikeresen - , hogy komplex válaszokat mértek *in vivo*
 - ▶ (pl. kísérletesen kiváltott görcsrohamok megelőzését,
 - ▶ vércukorszint csökkentését, vagy
 - ▶ gyulladásos válasz elmaradását)
 - ▶ → nem volt szükség először a gyógyszer célpontjának azonosítására,
 - ▶ de manapság ritka, hogy egy meghatározott célpont fehérje nélkül kezdenék, az első lépés a célpont meghatározása
- ▶ Tegyük fel, egy új gyógyszert fejlesztenénk, nem egy már használatban lévő gyógyszer kissé feljavított 'me too' verzióját, először választani kell egy új molekuláris célpontot („target”).
- ▶ A gyógyszer célpontok - kevés kivétellel - funkcióképes fehérjék (pl. receptorok, enzimek, transzport fehérjék)



- ▶ A bölcs választáshoz alapismeretek, biológiai tudás szükséges (pl. betegségek mechanizmusának ismerete és kémiai jelátviteli útvonalak)
Igazi kihívás *valódi és gyógyszerelhető* célpontot találni a számtalan potenciális közül

Gyógyszer-felfedezés - Vezérmolekula-keresés

- ▶ Ha megvan a biokémiai célpontunk és a projekt megvalósíthatóságát felmértük, a következő lépés a vezérmolekula („lead”) keresése.
- ▶ A vezérmolekula-keresés lépései:
 - ▶ 1. célpont fehérje klónozása
 - ▶ 2. mérő módszer kifejlesztése a célpont molekula funkcionális aktivitásának mérésére (célszerűen „nagy áteresztő képességű szűrővizsgálat” pl. miniaturizált többlyukú plate-formátum)
 - ▶ 3. nagy molekula-könyvtárak létrehozása az előbbi mérő módszeren való tesztelésre
 - ▶ Molekulakönyvtárak létrehozására manapság kombinatorikus kémiát használnak amely szimultán képes hasonló molekulák százait létrehozni. („nagy-sebességű kémia”)
 - ▶ 4. nagy áteresztő képességű random szűrővizsgálatok (értelmetlen, de így is sikeres)
 - ▶ sok molekulát hoz létre, amelynek nem-kívánatos tulajdonságai lennének
 - ▶ Az elsődleges szűrési találatok („hit”-ek) alapul szolgálnak a kombinatorikus kémiának további homológok készítéséhez így biztosíthatóak a célpont-hoz való szelektív kötődés kritikus szerkezeti feltételei

Jónéhány ciklus

Vezérmolekulák

Gyógyszer-felfedezés - Vezérmolekula-optimalizáció

► A cél

- Növelni a hatóanyag hatáserősségét a célmolekulán
- És optimalizálni egyéb tulajdonságait, mint szelektivitás és metabolikus stabilitás



- Szélesebb körű szűréseket végeznek különböző teszt rendszereken

- Pl.: a klinikai állapotot modellező állatmodellek; nem-kívánt hatások ellenőrzése állatokban; genotoxicitás ellenőrzése



- Gyógyszer jelöltek („candidate”)
(csak 5-ből 1 projektnek sikerül gyógyszerjelöltet állítania)



- Preklinikai fejlesztés

Pre-klinikai fejlesztés

- ▶ A munka négy fő kategóriába esik:

- ▶ 1. *Biztonsági farmakológia*

Farmakológiai tesztelés annak ellenőrzésére hogy a gyógyszer nem okoz semmi nyilvánvalóan káros akut hatást (mint pl bronchoconstrictio, szívritmus-zavarok, vérnyomás változások és mozgászavarok)

- ▶ 2. *Előzetes toxikológiai tesztelések („akut toxikológia”)*

- ▶ Cél a genotoxicitást kizárni és
- ▶ Meghatározni a gyógyszer maximális nem-toxikus dózisát (általában naponta adva 28 napig és két fajon vizsgálva).
- ▶ A súlyvesztést és más tömegváltozást ellenőrizni,
- ▶ postmortem vizsgálat a kísérlet végén sejtkárosodás szövettani és biokémiai tüneteinek keresésére/kizárására.

- ▶ 3. *Farmakokinetikai mérések* (ADME vizsgálatok) laborállatokon.

- ▶ 4. *Kémiai és gyógyszerészi fejlesztések*

- ▶ Nagy-üzemi szintézis megvalósíthatóságának felmérése
- ▶ Tisztítás megvalósíthatóságának felmérése,
- ▶ Az anyag stabilitásának felmérése különböző körülmények között
- ▶ És a klinikai vizsgálatokra alkalmas gyógyszerforma kifejlesztése

A gyógyszerjelöltek fele megbukik a pre-klinikai fázisban

- ▶ A nyertesekről egy részletes dosszié készül a gyógyszerengedélyező hatóság számára, mint például a European Medicines Evaluation Agency (EMA) vagy az amerikai Food and Drugs Administration (FDA), amelyek engedélye szükséges a humán vizsgálatokhoz.

„*krónikus/hosszú-távú toxikológia*” (2-3 év)
folytatódik a klinikai vizsgálatok ideje alatt (teratogenicitás, mutagenicitás, karcinogenicitás, termékenységi vizsgálatok)

Alkalmazott módszerek:
in silico vizsgálatok, in vitro kísérletek (molekuláris módszerek, sejtmembrán-mérések, sejtkultúrás mérések), állatkísérletek (egészséges/beteg modellek) stb. ebben a sorrendben.)

GLP

- ▶ A preklinikai fejlesztési munka java, különösen a biztonsági kérdésekkel kapcsolatos része, egy **hivatalos műveleti szabályzat** szerint zajlik, melynek a neve *Good Laboratory Practice* (GLP) („helyes laboratóriumi gyakorlat”), ami lefedi a következő szempontokat
 - ▶ Jegyzőkönyvezési gyakorlat,
 - ▶ Adatelemzés,
 - ▶ Műszer kalibráció és
 - ▶ Személyzet képzése

- ▶ A GLP célja

- ▶ Az emberi hiba kizárása amennyire lehetséges és
 - ▶ Az engedélyező hatóság számára elküldött adatok megbízhatóságának biztosítása



- ▶ A laboratóriumokat rendszeresen ellenőrzik, hogy megfelel-e a GLP szabványainak.
- ▶ A **kreatív kutatást**, ami a gyógyszer fejlesztés korai szakaszaihoz elengedhetetlen, **hátráltatja** az a szigorú fegyelem, amit ez a szabályzat megkövetel, ezért a GLP szabványokat nem alkalmazzák, amíg projekt túl nem halad a felfedezési fázison, vagyis pre-klinikai fázisba ér.

Klinikai fejlesztés

- ▶ A klinikai fejlesztés 3+1 elkülönülő fázist foglal magába

I. fázis

- ▶ Az I. fázis vizsgálatokat **kis számú** (rendszerint 20-80) **egészséges önkéntesen** végzik és
- ▶ céljuk
 - ▶ Esetlegesen *veszélyes hatásokra* utaló jelek ellenőrzése, (pl kardiovaszkuláris, légzési, máj vagy vese funkciók)
 - ▶ *tolerálhatóság*
(okoz-e a gyógyszer valami kellemetlen tünetet, például fejfájás, hányinger, álmoság?); és
 - ▶ *Farmakokinetikai tulajdonságok*
(jól felszívódik a gyógyszer? Milyen a plazmakoncentráció időbeni lefutása? Van akkumulációra utaló bizonyék vagy nem-lineáris kinetika?)
 - ▶ I. fázis vizsgálatokban **lehet** tesztelni *farmakodinámiás hatást* is önkénteseken
(pl. kísérletesen-okozott fájdalmat csökkenti-e az új fájdalomcsillapító emberekben? Hogyan változik a hatás a dózis függvényében?).

Klinikai fejlesztés

II. fázis

- ▶ II. fázis vizsgálatokat **közepes méretű betegcsoportokon** végzik (rendszerint 100-300)
- ▶ Céljuk
 - ▶ Tesztelni a *hatékonyságot* klinikai szituációkban, és ha ez alátámasztott,
 - ▶ *Megállapítani a dózist*, amit majd a végső, III. fázisban használnak
 - ▶ *Lehetséges terápiás javallatok azonosítása* és ezen indikációkban szükséges dózis meghatározása
- ▶ Ha új gyógyszer-célpontokat vizsgálnak, egészen a II. fázis vizsgálatok végéig nem derül ki, hogy a kezdeti feltételezésük helyes volt-e...
...és a várt hatás elmaradása gyakori ok a bukásra.
- ▶ A II. fázis alatt érnek véget a hosszú-távú toxikológiai (állat)kísérletek is.

Klinikai fejlesztés

III. fázis

- ▶ A III. fázisban zajlanak a végső, kettős-vak, randomizált vizsgálatok, melyeket általában több ezer betegen több centrumban (multicentrikus) végeznek
- ▶ Céljuk
 - ▶ *Összehasonlítani* az új gyógyszert az általában használt alternatívákkal.
 - ▶ A lehetséges mellékhatások azonosítása
 - ▶ *Gyógyszer-gazdaságossági elemzések* végzése, az új kezelésnek nem csak a klinikai, hanem a gazdasági hasznát is felméri
- ▶ Ezek rendkívül költségesek, nehéz őket megszervezni, és gyakran évekbe telik befejezni, különösen, ha a kezelés egy krónikus betegség progresszióját hivatott elnyújtani
- ▶ Nem ritka, hogy egy olyan gyógyszer, amely kisszámú beteganyagon igen hatékony volt a II. fázisban, kevésbé hatásos a III. fázis szigorú feltételei mellett.

GCP

- ▶ A GLP-hez hasonlóan, a klinikai vizsgálatoknak eleget kell tenniük egy bonyolult szabályrendszernek, melynek a neve Good Clinical Practice (GCP) (helyes klinikai gyakorlat),
- ▶ Ez lefedi a következőket:
 - ▶ A betegcsoportok minden adatának helyes kezelése,
 - ▶ Adatgyűjtési módszerek,
 - ▶ Információ rögzítése,
 - ▶ Statisztikai elemzés és
 - ▶ Dokumentáció

III. Fázis után - Hatósági engedélyezés

- ▶ A III. fázis végén, a gyógyszer anyagát elküldik az illetékes engedélyező hatósághoz törzskönyvezésre.
- ▶ Az ehhez szükséges iratok a részletes preklinikai és klinikai adatok egész halma.
- ▶ Az engedélyezés a hatóságok által rendszerint **egy évet vesz igénybe** vagy még többet is, és **további késések** is felmerülhetnek, ha a beadvány egyes részei tisztázásra szorulnak vagy újabb adatok szükségesek.
- ▶ Végül, körülbelül a beadványok két harmada kap forgalomba hozatali engedélyt. Összesítve, az I. fázisba kerülő hatóanyagoknak csak 11.5%-át engedélyezik.
- ▶ A gyógyszeripar nagy kihívása, hogy ezt az arányt már a laboratóriumi szinten a hatóanyagok jobb kiválasztásával növeljék.

III. Fázis után-

IV. fázis

- ▶ **A IV. fázis vizsgálatok a forgalomba hozatalt követő kötelező felügyeletet foglalják magukba**
- ▶ **idetartoznak**
 - ▶ Bármilyen *ritka vagy hosszú-távú mellékhatás* észlelése (ekkor már a gyógyszert klinikai körülmények között több ezer betegen használják → több mellékhatás jelentkezhethet)
 - ▶ Ilyen események szükségessé tehetik a gyógyszer *alkalmazásának korlátozását* egyes betegcsoportok számára, vagy akár *forgalomból való visszavonásra* is sor kerülhet
 - ▶ Néha egy mellékhatás előnyös is lehet és *új terápiás indikációhoz* is vezethet

A gyógyszer kutatás és fejlesztés (R&D) anyagi vonzata

- ▶ A kulcsfontosságú üzenetek:
 - ▶ (1) nagy kockázatú üzlet, kb 50 fejlesztésből 1 gyógyszer kerül a piacra
 - ▶ (2) nagyon hosszú időt vesz igénybe – körülbelül átlagosan 12 évet
 - ▶ (3) nagyon sok pénzbe kerül 1 gyógyszer kifejlesztése (2008-ban \$3,9 milliárd)
Minden egyes projektnél a költségek gyorsan emelkednek ahogy a fejlesztés halad előre, a III. fázis vizsgálatok és a hosszú-távú toxicitási vizsgálatok különösen költségesek
- ▶ Az idő tényező döntő fontosságú, mert az új gyógyszert **már a felfedezési fázis után szabadalmaztatni kell**, és a kizárólagossági időszak (a legtöbb országban **20 év**) - amely alatt a cég versenytől mentes a piacon - ekkor kezdődik
- ▶ A 20 év után, a szabadalom lejár, és más cégek, amelyek nem támogatták a fejlesztési költségeket, szabadon gyárthatják és árulhatják a gyógyszert sokkal olcsóbban, így az originális gyártó bevételei innentől gyorsan csökkenek.
- ▶ A gyakorlatban, 3 piacra került gyógyszerből csak 1 hoz annyi bevételt, ami fedezi a fejlesztés költségeit. A gyártó sikere ezen az egyen múlik: hogy hozzon elég nyereséget, hogy fedezze többi költségeit.

Kenőcs alapanyagok

Kenőcsök (Unguentum) (ismétlés)

- ▶ A kenőcsök bőr és nyálkahártya kezelésére szánt
plasztikus gélek, melyek a szilárd vagy folyékony
hatóanyagot rendszerint zsírnemű alapanyagban oldva
vagy egyenletesen elosztatva tartalmazzák.
- ▶ Állományukat az alkotórészek tulajdonságai és aránya
szabja meg. → linimentum-cremor-unguentum-pasta
- ▶ A kenőcsök helyi hatást fejtenek ki (pl.: szárító,
összehúzó, érzéstelenítő, hűsítő, antimikrobiális stb.)
- ▶ Rossz penetráció a bőr mélyebb rétegeibe,
emulgensekkel javítható.
- ▶ Pl.: Unguentum haemorrhoidale

UNGUENTUM HAEMORRHOIDALE (Ung. haemorrhoid.)

I. Lidocainum	2,0	g
II. Unguentum oleosum	16,0	g
III. Clioquinolum	0,50	g
IV. Ephedrinium chloratum	0,30	g
IV. Aluminium aceticum tartaricum solutum	1,0	g
V. Aetheroleum chamomillae	III	gtt

Kenőcs alapanyagok - készítményalapok

- ▶ szénhidrogén gélek (Vaselinum album, Unguentum simplex) → elsősorban, ha a hatóanyag bőrizgató hatású és/vagy csak felületi hatás elérése a kezelés célja.
- ▶ lipogélek (Unguentum oleosum) → elsősorban ha a hatóanyag zsíradékokban oldódik és/vagy mélyhatás elérése kívánatos
- ▶ v/o típusú emulziós kenőcsök (Unguentum hydrosum, Unguentum emolliens) → ha a hatóanyag vízben vagy lipoidokban oldódik és lassú, de tartós hatás kívánatos.
- ▶ o/v típusú emulziós kenőcsök (krémek) (Unguentum hydrophilicum nonionicum és anionicum) → ha a hatóanyag vízben oldódik és nagy testfelület vagy hajás fejbőr kezelése szükséges
- ▶ makrogol kenőcsök (Unguentum macrogoli) → ha a hatóanyag ebben az alapon jól oldódik, ill. ha lipoidokkal szemben érzékenység mutatkozik
- ▶ hidrogélek (Hydrogelum methylcellulosi). → ha a hatóanyag vízben jól oldódik és/vagy ha lipoidokkal szemben érzékenység mutatkozik és/vagy ha könnyű eltávolíthatóság a cél



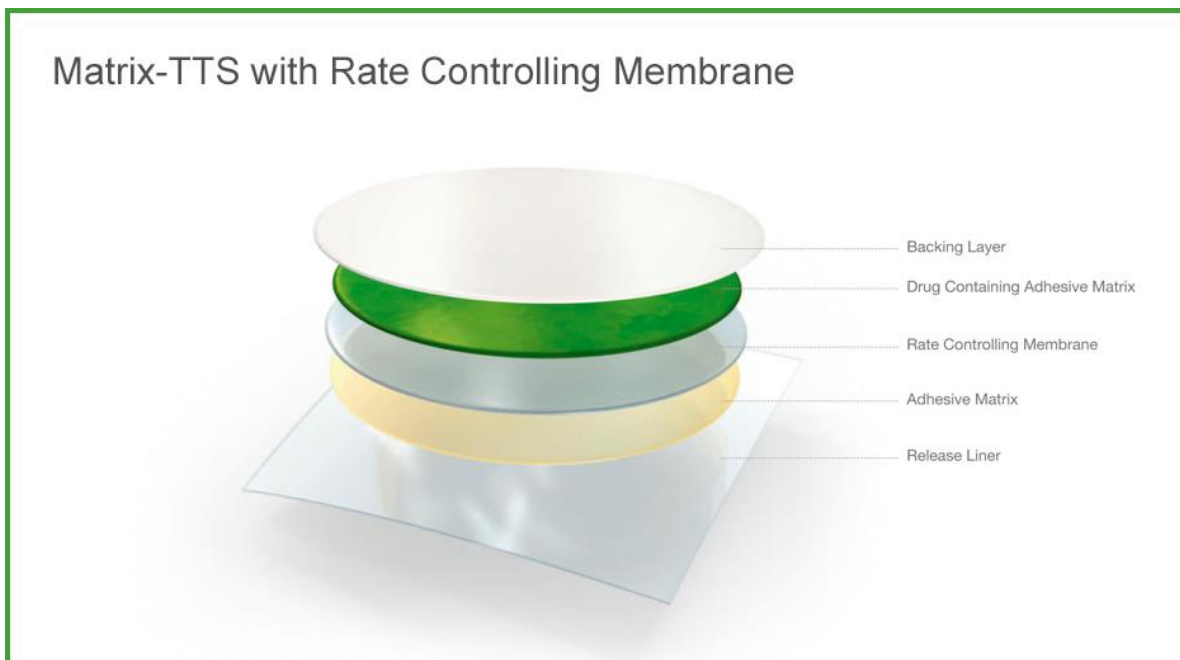
A TTS farmakokinetikai tulajdonságai

Szabályozott hatóanyagleadás

- ▶ Az 1970-es évek végén, 80-as évek elején indult meg erőteljesen az un. szabályozott vagy programozott gyógyszerleadás technológiai lehetőségeinek kutatása.
- ▶ A szabályozott hatóanyag leadás = gyógyszerforma képes a terápiás hatás szabályozására.
- ▶ Ez a szabályozás kiterjedhet
 - ▶ a hatás idejének,
 - ▶ a hatás helyének
 - ▶ vagy mindkettőnek a szabályozására.
- ▶ Lehetnek szisztémás vagy helyi hatású szerek.
- ▶ Példák:
 - ▶ transzdermális tapaszok (TTS),
 - ▶ infúziós rendszerek
 - ▶ per os rendszerek
 - ▶ Egyéb pl. szemészeti hatóanyagleadó rendszerek

A TTS farmakokinetikája

- ▶ A transdermalis gyógyszerformákból a hatóanyag bevitele molekuláris diffúzió útján történik.
- ▶ A hatóanyag leadása a tapasz bőrre helyezésétől indul meg, és rövid idő alatt relatíve nagy mennyiségű hatóanyag kerül a bőrbe, amivel az exponált felület telítődik.
- ▶ A felszívódó hatóanyag mennyiségét tehát az exponált bőrfelszín döntően befolyásolja. Ezt követően a hordozóból a hatóanyag egyenletesen szabadul fel.
- ▶ A tapasz eltávolítása után a plazmakoncentráció a hatóanyag kinetikai tulajdonságainak megfelelően csökken.



A transzdermalis rendszerek előnyei és hátrányai

Előnyei

- ▶ a gyomor-bél traktus és a máj kikerülése
- ▶ a szűk terápiás indexű farmakonok szabályozott bevitele
- ▶ a rövid biológiai felezési idejű hatóanyagok bevitele
- ▶ a keringésbe jutás nem pulzáló, hanem folyamatos
- ▶ ép bőrfelület esetén minimális az alul- vagy túladagolás veszélye, mivel a felszabadulás folyamata szabályozott
- ▶ a gyógyszerhatás - a készítmény eltávolításával - egyszerűen megszüntethető
- ▶ a betegek alkalmazkodása ehhez a terápiás megoldáshoz általában jó.

Hátrányok:

- ▶ nagy molekulák számára ez a beviteli út nem járható
- ▶ a tapaszok nem minden bőrtípushoz tapadnak megfelelő módon
- ▶ számos betegen tapasztaltak bőr-irritációt, melyet a tapasz ragasztó rétege váltott ki.

A bőrön történő áthatolás ún. 500 Dalton-os szabálya

- ▶ a bőrön át történő optimális abszorpció csupán kis molekulatömeg esetén valósulhat meg →
- ▶ normál bőrön csak 500 Daltonnál kisebb molekulatömegű anyagok képesek áthatolni.

Vegyület	Molekulatömeg
Nitroglicerín	227
Nikotin	162
Fentanil	336
Ösztradiol	272
Tesztoszteron	288
Lidokain	234
Szkopolamin	305

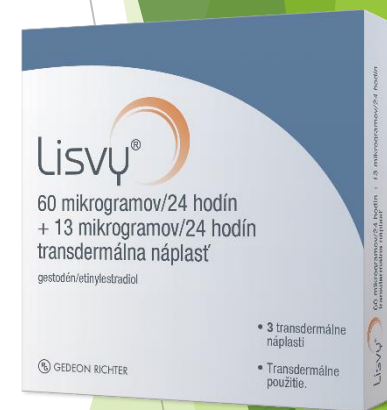
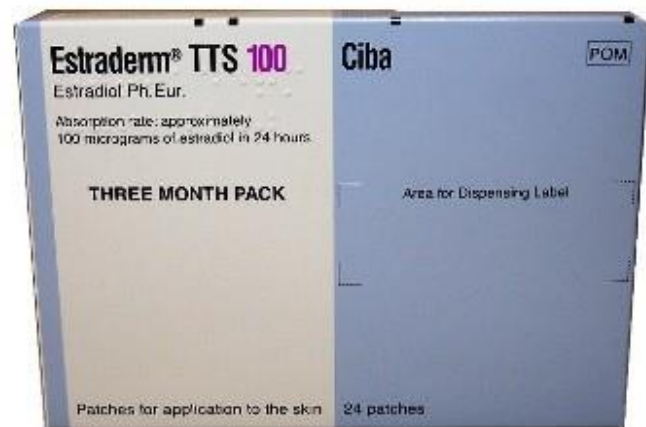
Nitroglicerín

- ▶ Az egyik legszélesebb körben alkalmazott transzdermalis hatóanyag;
- ▶ Hatóanyagtartalom: 5/10/15 mg 24óra alatt (0,2/0,4/0,6 mg/ó)
- ▶ Indikációk:
 - ▶ a coronaria keringés → ischaemiás szívizom oxigénellátásának javítására alkalmazzák.
 - ▶ Off-label: a koraszülés megakadályozására, azaz tocolysis céljára fenyegető abortusban,
 - ▶ Off-label: progresszív systemas sclerosisban a perifériás keringés javítására



Ösztradiol/progeszteron

- ▶ **Hatóanyagtartalom:**
 - ▶ 50-150mg/óra indikációtól függ
- ▶ **Indikációk:**
 - ▶ (Menopausalis) hormonpótlás
 - ▶ Fogamzásgátlás
- ▶ Ezeket a tapaszokat ugyanis 3 naponta/hetente váltják a betegek.



Fentanil

- ▶ Hatóanyagtartalom: 12-100ug/óra
- ▶ Indikációk:
 - ▶ Súlyos, daganatos fájdalom csillapítás
- ▶ a stratum corneumban depót képez
- ▶ Az alkalmazás helye nem befolyásolja a hatást
- ▶ az alkalmazás ideje alatt egyenletes plazmaszint érhető el
- ▶ azonban felhelyezést követő rövid időn belül az elérhető plazmakoncentráció nagy egyéni variabilitást mutat.
- ▶ A tapasz eltávolítása után a plazma-felezési idő 16-17 óra.



Nikotin

- ▶ Hatóanyagtartalom: 7-14-21 mg/óra (24óraig)
- ▶ Indikációk:
 - ▶ Dohányzás leszoktatás
 - ▶ Off-label: agított dementiában
- ▶ Előny:
 - ▶ jobb a compliance, mint más leszoktatásmódoknál
 - ▶ De a terápiás siker a nikotin-tapasznál így is csak 20%

