

Innovatív gyógyszerfejlesztés

A szupramolekuláris rendszerek jelentősége a gyógyszerkutatás és a kurrens terápiák területén

Süle András

Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet

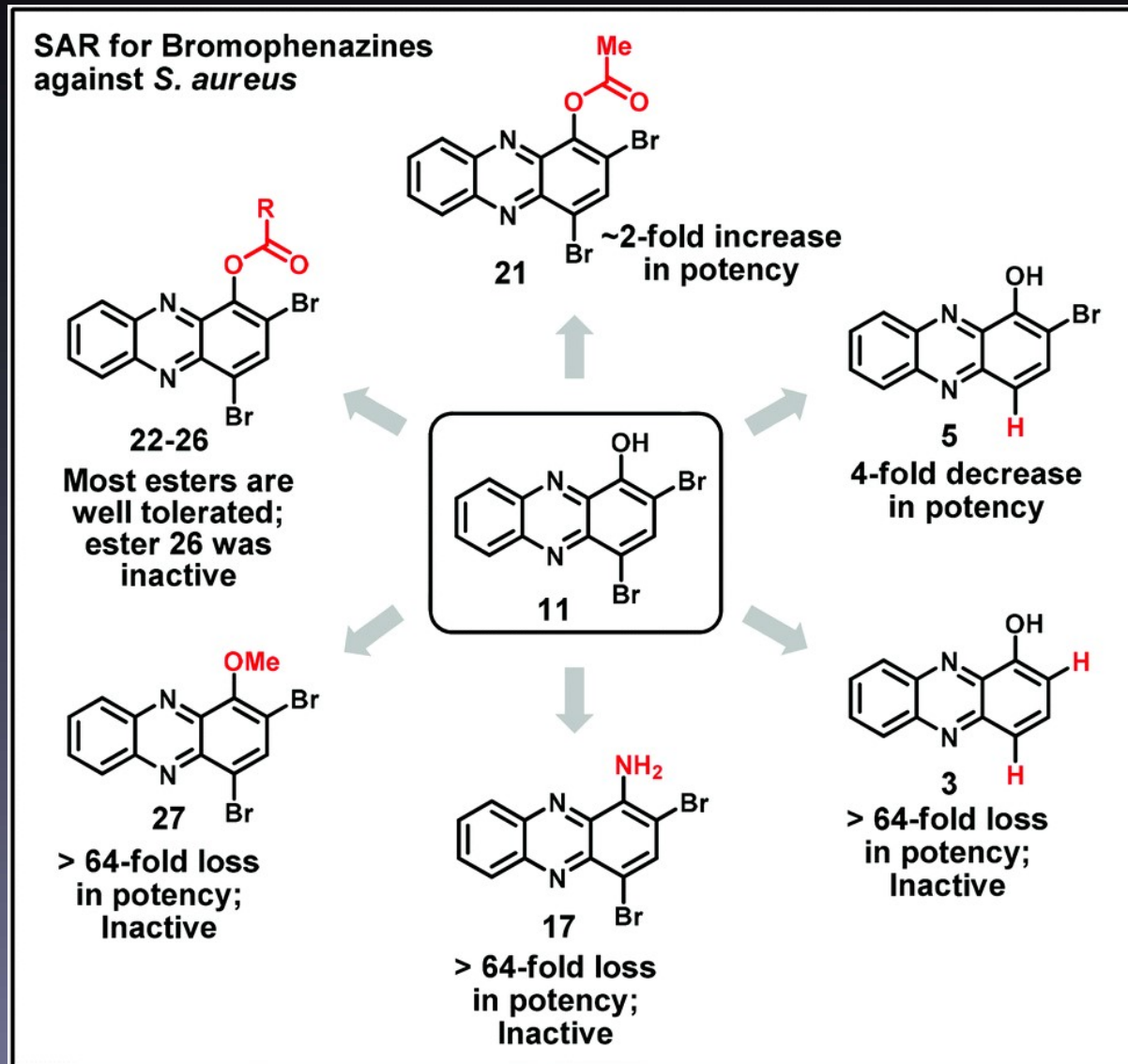
European Association of Hospital Pharmacists

2022. október 10.

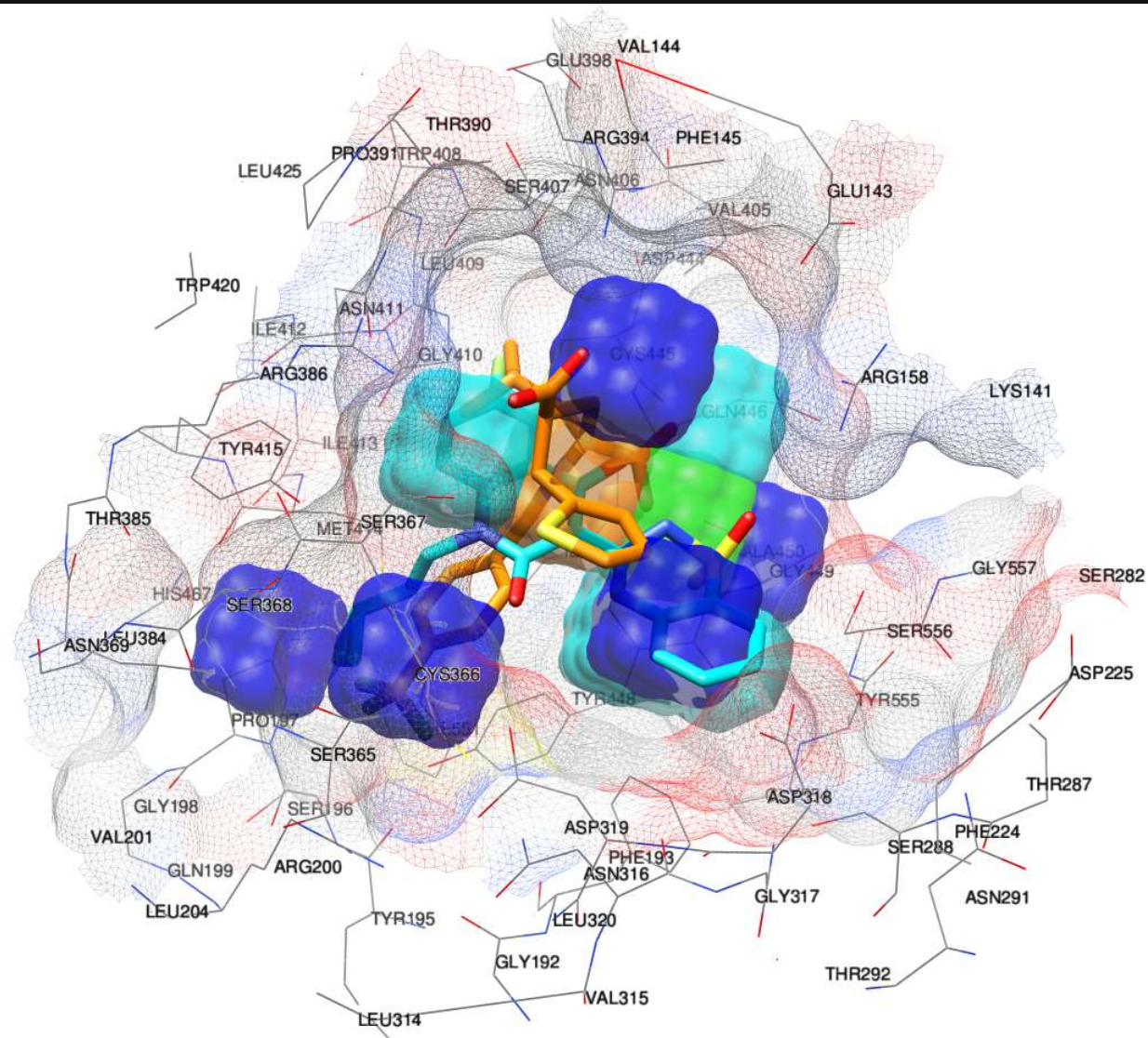
Farmakodinámia: a gyógyszer molekuláris működése

- Kémiai struktúrák élő szervezetekre kifejtett hatásai, (Q)SAR
- Molekuláris célpont:
 - ritkán egyszerű, kismolekulák, ionok:
 - HCl, Pb^{2+} , stb.
 - zömmel makromolekulák:
 - proteinek (enzim, ioncsatorna, transzportfehérje, receptor)
 - DNS
- Kovalens, koordinációs, ionos, van der Waals
- *Biológiai terápia? Immunterápia? Génterápia? (ATMP)*

Klasszikus SAR-interpretáció

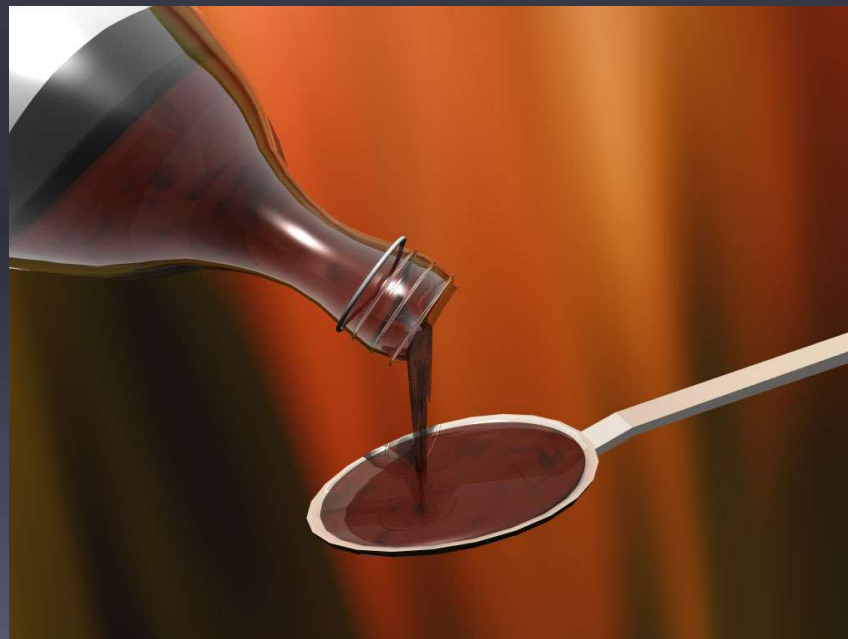


3D-QSAR modell



Farmakokinetika: a gyógyszer útja a szervezetben

- Liberation - felszabadulás
- Absorption - felszívódás
- Distribution - eloszlás
- Metabolism - lebomlás,
átalakulás
- Elimination - kiválasztás
- Response - biológiai válasz
 - TOXicity?



Biohasznosíthatóság

Definíció:

A terápiásan aktív hatóanyag szisztémás keringésben megjelenő hányada (iv. adagoláshoz viszonyítva).

Cél:

Minimális variabilitás!

$$F = \frac{AUC^A}{AUC^B} \times \frac{Dose^B}{Dose^A}$$

Befolyásoló tényezők:

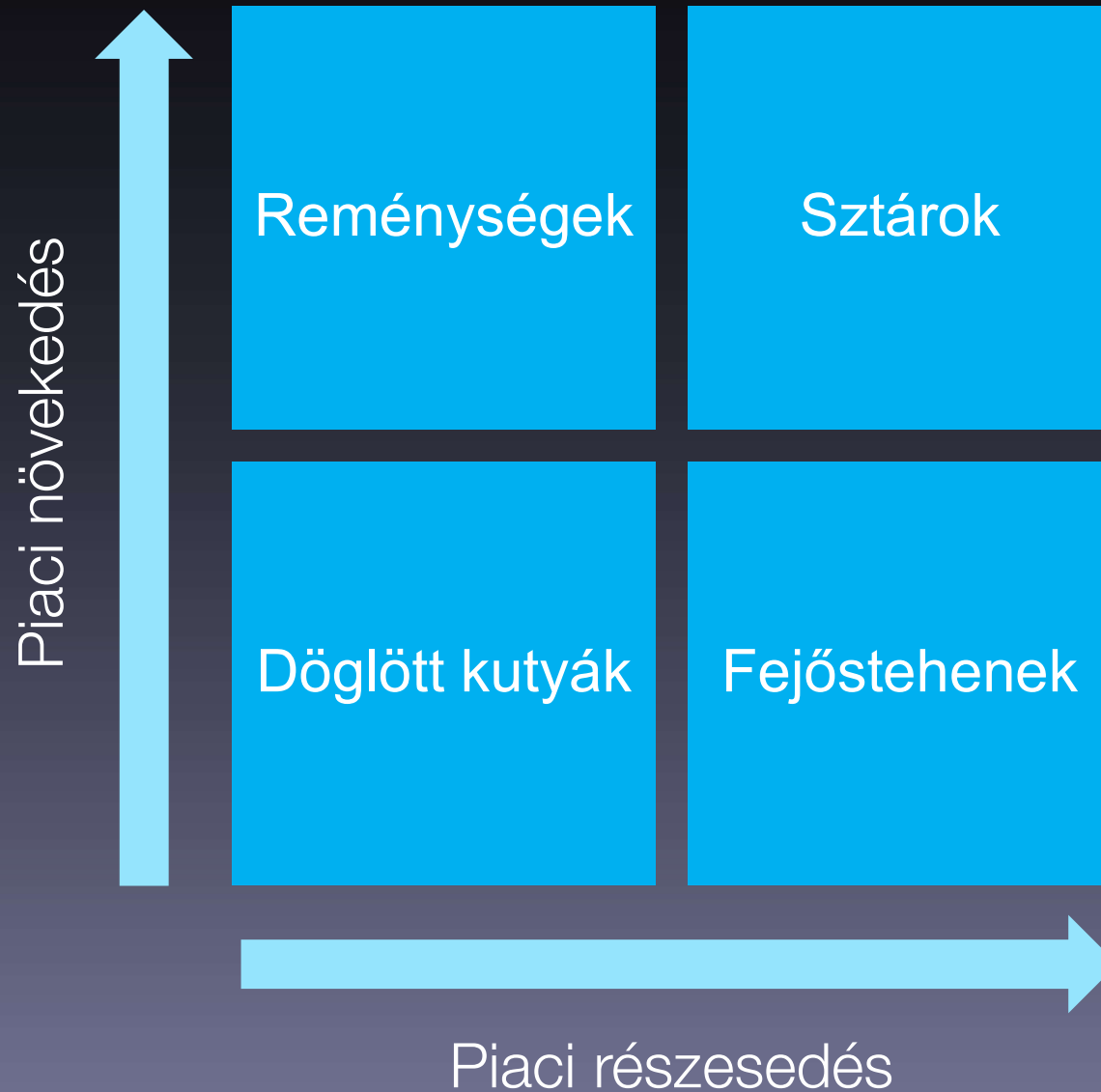
- a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságai
- farmakokinetika (LADMER), étel interakciók
- élettani tényezők (metabolizmus, **GI-státusz**, tápláltsági állapot)

A gyógyszer bejuttatása

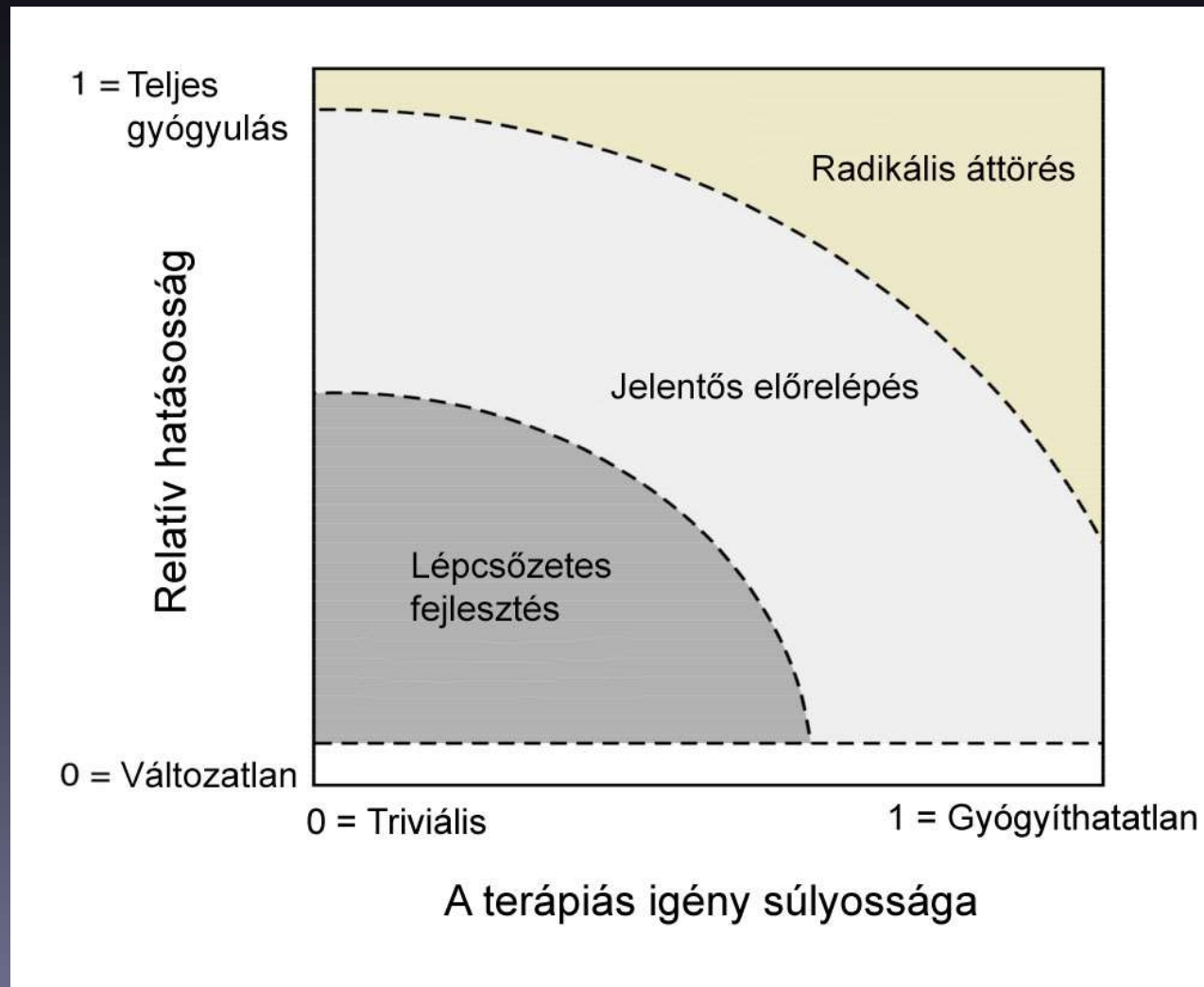
- ◉ Perorális (per os, szájon át) adagolás
 - + kényelmes, egyszerű
 - nyelés, felszívódás, interakció és bomlás, first-pass metabolizmus, enterohepatikus recirkuláció
- ◉ Parenterális:
 - intravénás, intramuszkuláris, szubkután, intraartikuláris, intraokuláris, retrobulbáris, stb.
 - + gyors, pontos, zavartalan
 - kellemetlen, fájdalmas, legtöbbször szakembert igényel
- ◉ Külsőleges: bőrön, nyálkahártyán keresztül
 - + célzott terápia, legtöbbször fájdalommentes, kényelmes
 - felszívódás(?)
- ◉ Testüregben alkalmazott: rectalis, vaginalis, egyéb implantátumok
 - + speciális esetekben, lokális, vagy elhúzódó hatás
 - gyakran kellemetlen, fennáll az alacsony compliance veszélye

Gyógyszerfejlesztés napjainkban

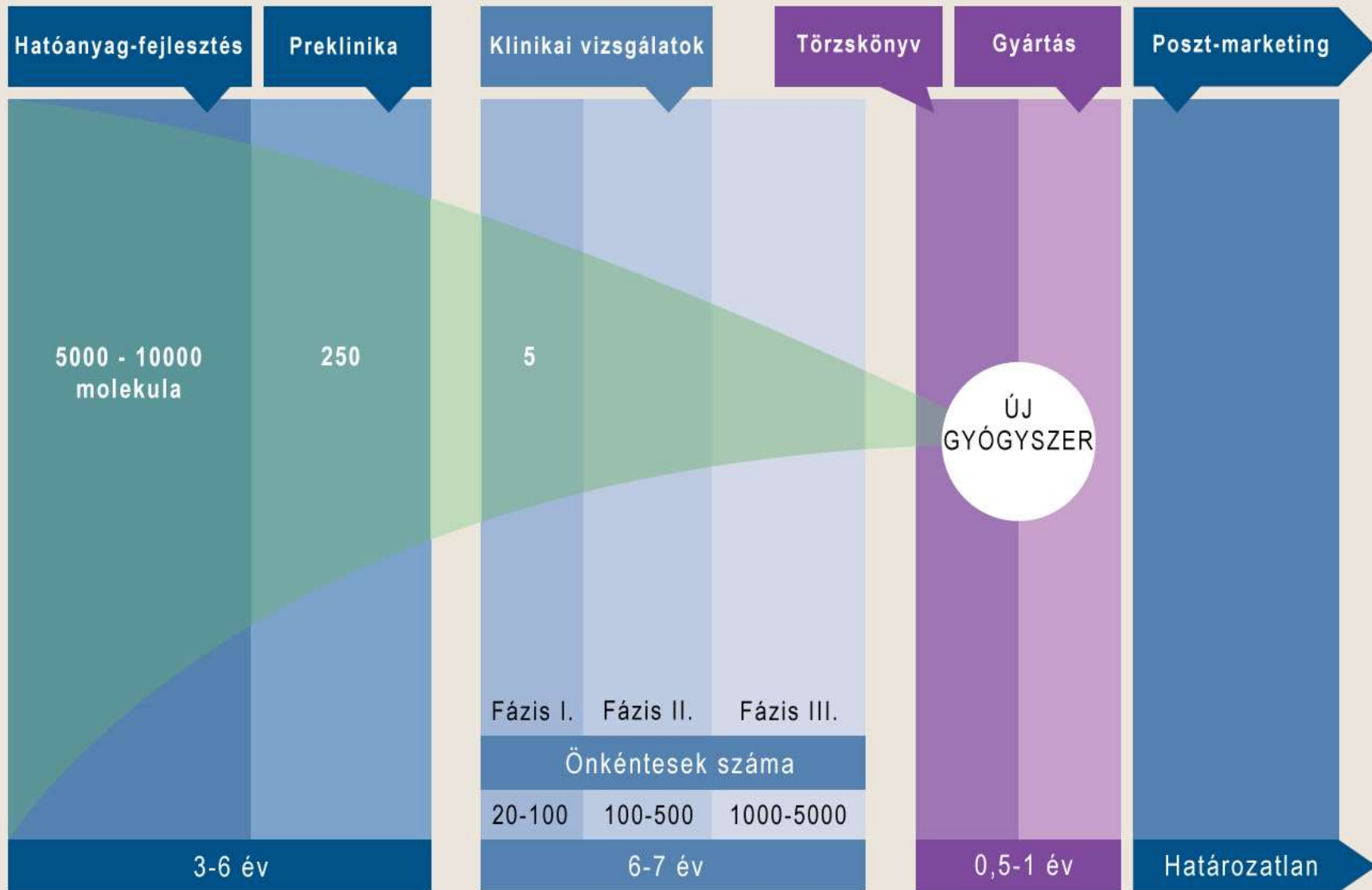
BCG - mátrix

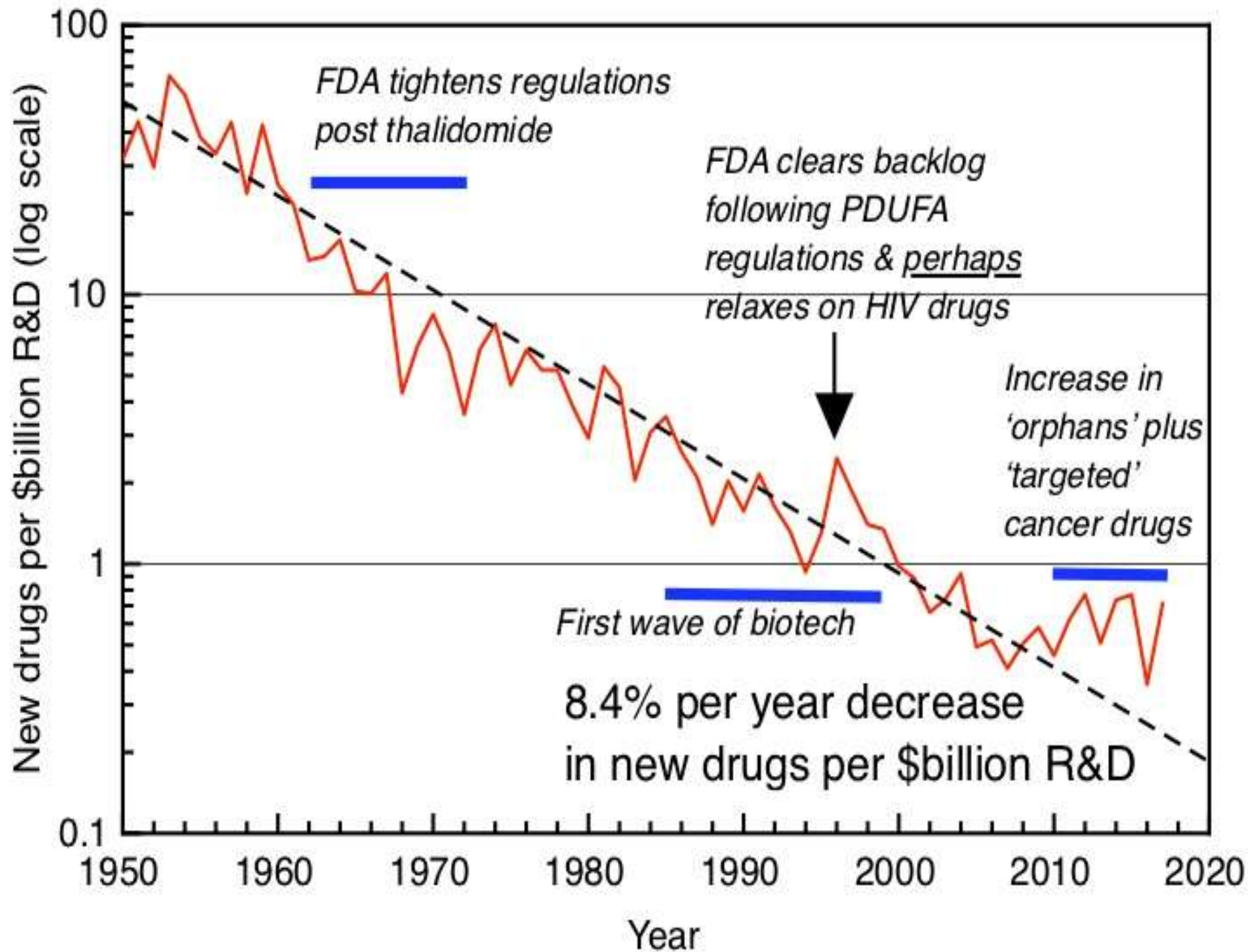


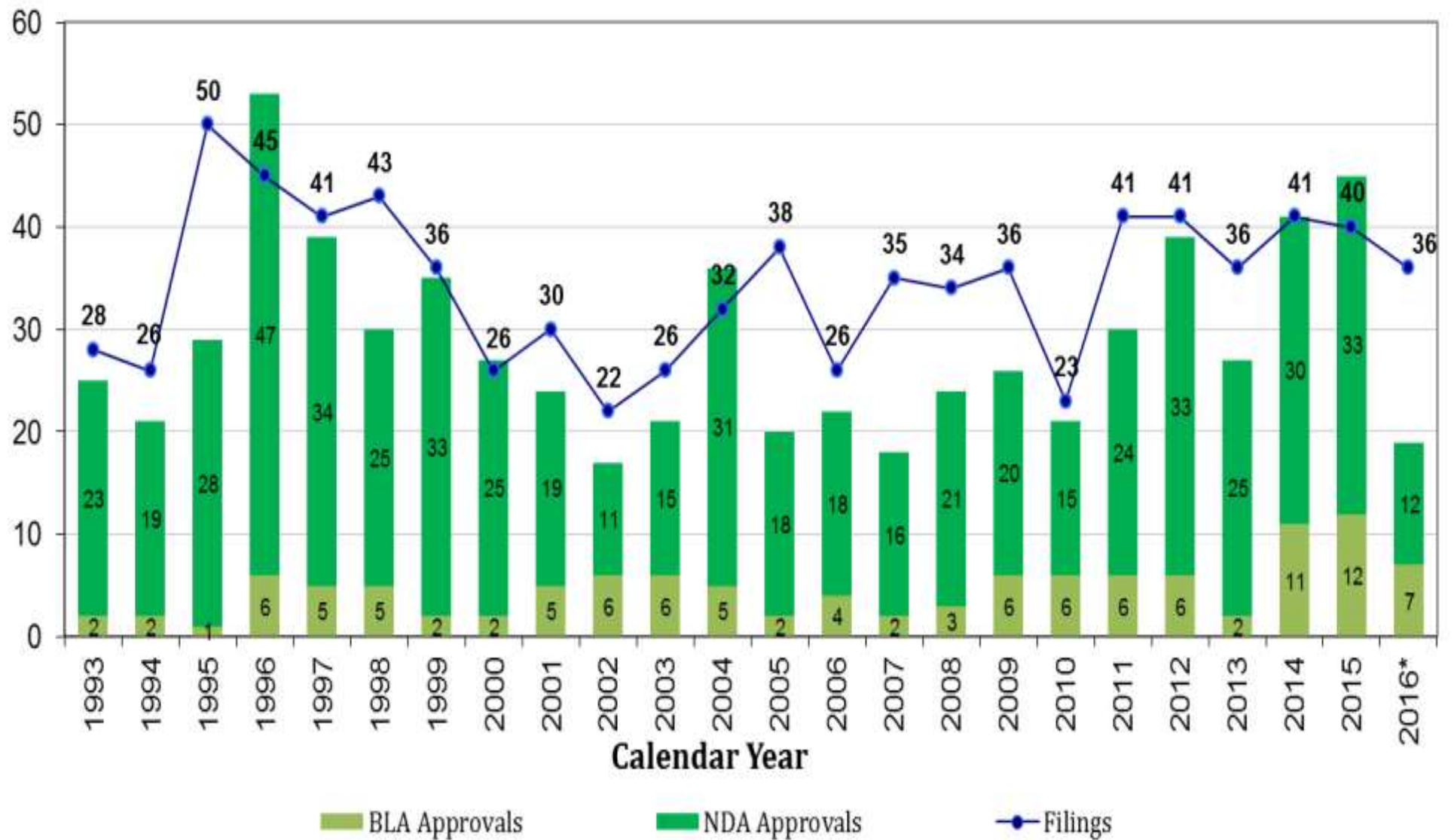
A gyógyszeripari innováció léptéke



Egy új gyógyszer kifejlesztése: 10-15 év







Egy új originális készítmény ára

- Évente kb. 9%-kal drágulnak a K+F költségek.
- Bonyolultabb molekuláris célpontok.
- Egyre több zsácutca!
- Komplexebb klinikai kutatási fázis.
- Szigorodó törzskönyvezési előírások.
- Bővülő K+F humánerőforrás-háttér.
- A klinikai kutatási fázis a K+F költségek több mint felét jelenti!

1950 -
1960

• 0,5M USD

1970

• 55M USD

1980 -
1990

• 100-250M USD

2000 -
202X

• 800-2500M+
USD

Az innováció útjai

- ◉ Originális kutatás:
paradigmaváltás igénye
- ◉ Szupergenerikumok(?):
ismert hatóanyagok, innovatív gyógyszer technológia
- ◉ *Generikus fejlesztés:*
a készítménnyel a lehető legtávolabb piacon maradni.



Paradigmaváltás?

A figyelem fókuszában: szofisztikált molekulák



Akkumulátoros
vitorlázógép
106 kg, 400 m

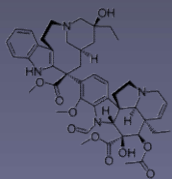


Cessna Citation CJ1+ jet
4900 kg, 2400 km

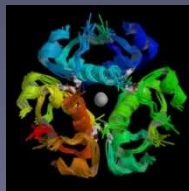


Airbus A380
250 000 kg, 15200 km

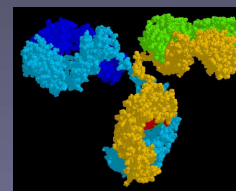
Kismolekulák
(Vincristine) 825 Da
 $T_{1/2}$: ~85 óra



Hormonok (inzulin)
51 aminosav, 5808 Da,
 $T_{1/2}$: ~4-6 perc



Monoklonális antitestek
~1300 aminosav, 150 000 Da,
 $T_{1/2}$: ~21 nap (IgG1)



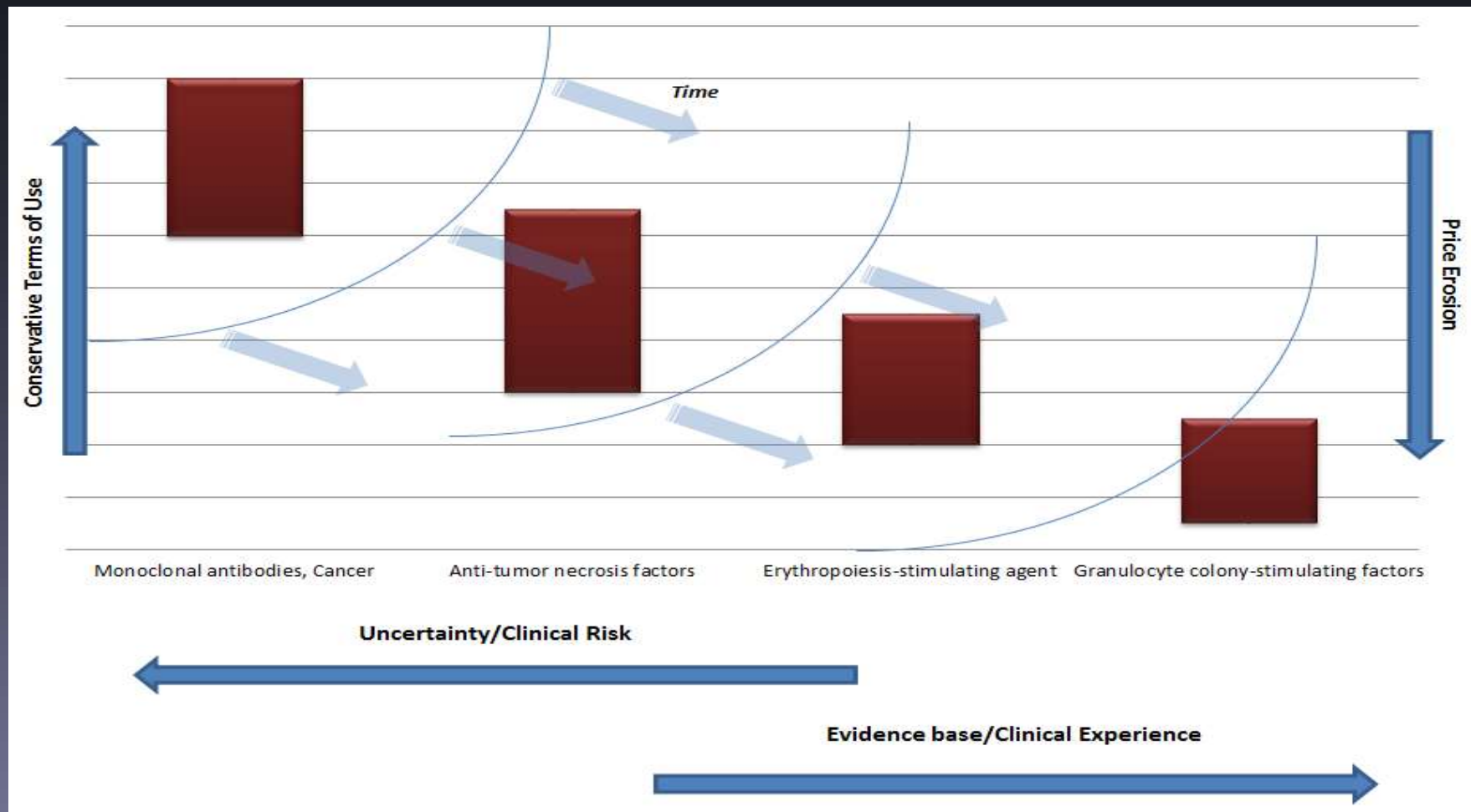
Biológiai gyógyszerek:

sikeres paradigmaváltás?

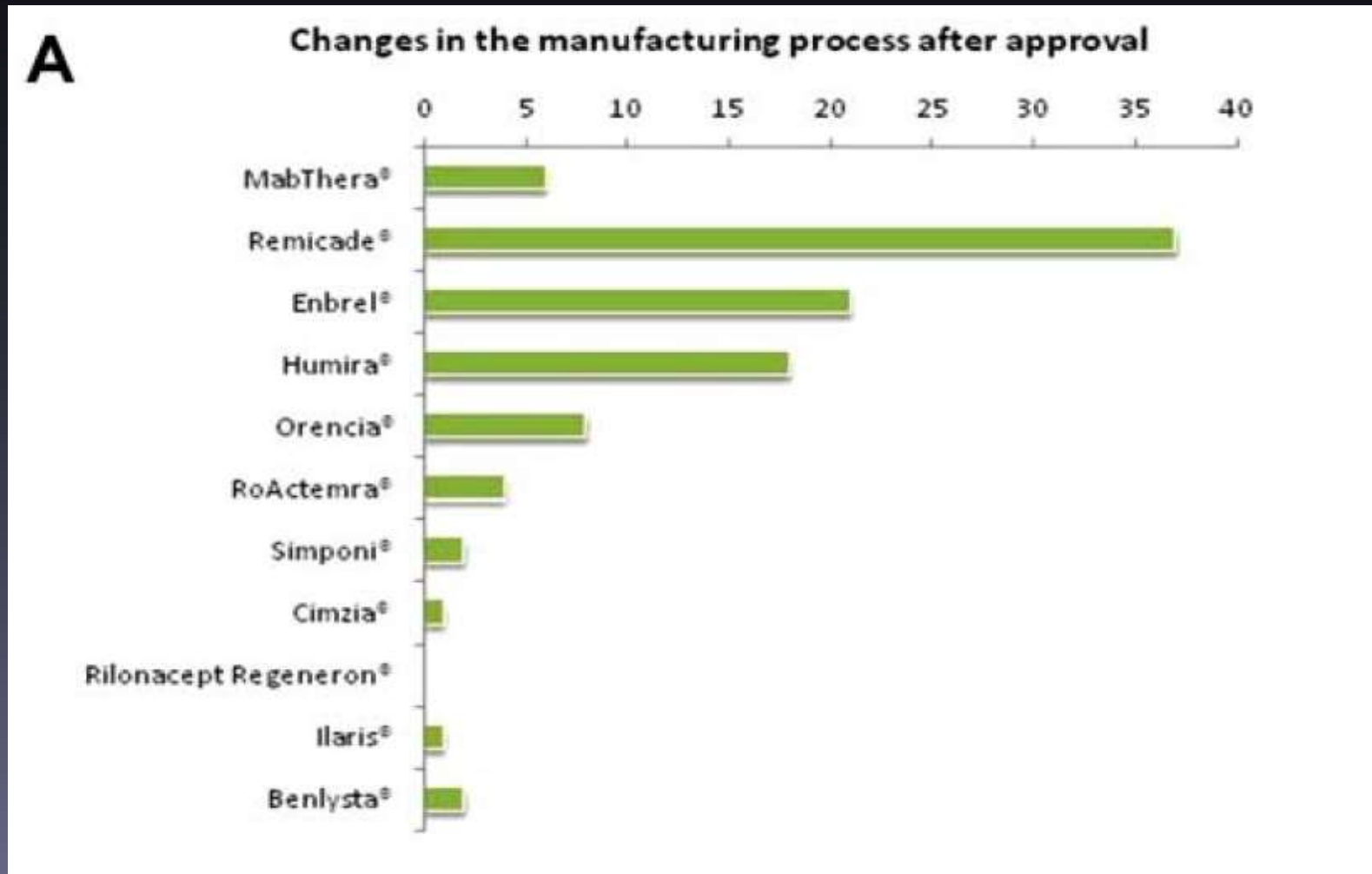
- ⊙ Gyökeresen új felfogás a gyógyszerfejlesztés területén
 - Terápiás hatás, illetve működési elv (célzott receptorok, enzimrendszerek, szignál transzdukciós kaszkádok, növekedési faktorok, immunsejtek)
 - Gyártás, minőségbiztosítás
 - Generikumok?
- ⊙ Egyre szélesebb körben nyernek felhasználást:
 - Onkológia-hematológia
 - Gasztroenterológia
 - Reumatológia
 - RSV
- ⊙ Finanszírozási kérdések
 - Drága készítmények.
 - Orvosilag lehetséges vs. Gazdaságilag megengedhető?
 - Az egészségbiztosítási rendszereknek választ kell adni a biologikumok növekvő felhasználására.

Gyógyszer-gazdaságtani vetületek

- Az árszintek változása nem lesz pillanatszerű és mértékét tekintve sem drámai.



„Saját biohasonlók?”



Szupergenerikumok(?)

Gyógyszertechnológiai innováció

◎ Cél

- A hatóanyag védelme (fizikai, kémiai)
- Felszívódás szabályozása (SR, MR, ZOK, stb...)
- Hatóanyag célba juttatása (gyomor pH)
- Tetszetős, könnyen használható, praktikus gyógyszerforma kialakítása
- Szabadalmi védettség meghosszabbítása(?)

◎ Technológiai módszerek, irányvonalak

- Összetett rendszerek használata
- Elmozdulás a makro- és szupramolekuláris segédanyagok irányába
- Komplex fizikai-kémiai, koloidkémiai és nanotechnológiai háttér
- Farmakokinetikai paraméterek kontrollálása
 - Bevonatok
 - Hordozók
 - Mátrix-rendszerek
 - Kontrollált duzzadás és szétesés
 - Makromolekulás konjugátumok

Fehérjék, mint hatóanyagok

◉ Jellemzők

- Nagy molekulatömeg
- Jelentős stabilitási problémák
- Gyakran kifejezett immunogén hatás.

◉ Farmakokinetika

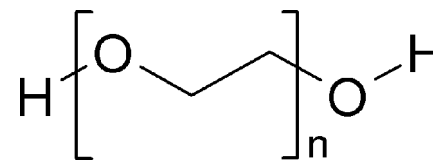
- Kiterjedt szöveti megoszlás
- Gyors kiürülés, rövid plazma felezési idő.
- Következmény: bonyolult adagolási sémák.

◉ Pegilálás

- Inert, nem toxikus, nem immunogén, jó vízdoldhatóságú poliéter (PEG) kovalens kötése a fehérjéhez.
- Javuló stabilitás és oldhatóság.
- Antigén-szerű molekularészek elfedése: csökkent immunogenitás.
- Proteáz támadási pontok sztérikus gátlása: lassabb metabolizmus.
- Túl nagy struktúra a glomeruláris filtrációhoz: lassabb elimináció.
- Hosszabb szabadalmi védettség.

Polietilén-glikol

- Pegfilgrastim (Neulasta®)
- PEG-interferon α -a2 (PegIntron®, Pegasys®)
- Certolizumab pegol (Cimzia®)
- Pegvisomant (Somavert®)
- Pegademase (Adagen®)
- PEG-asparaginase (OncAspar®)



 **Neulasta®**
(pegfilgrastym)



Szupramolekuláris gyógyszerhordozók

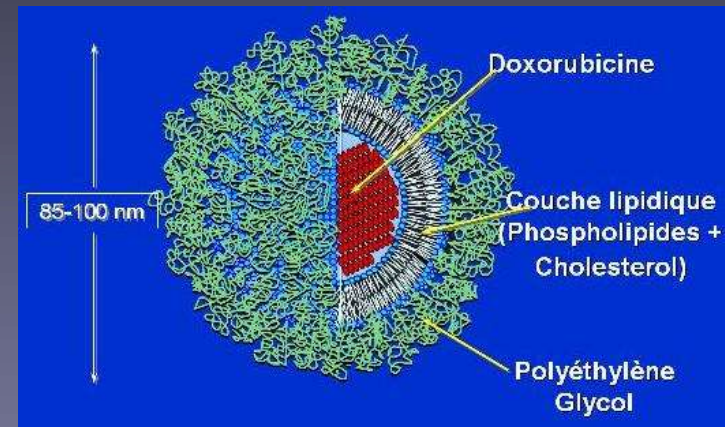
- ◎ Változatlan célok
 - Hatóanyag védelme
 - Farmakokinetika (LADmer) szabályozása
 - Hatóanyag célba juttatása
 - Könnyen használható, praktikus gyógyszerforma kialakítása
 - Szabadalmi védettség meghosszabbítása(?)
- ◎ Szupramolekuláris gyógyszerhordozó struktúrák
 - A hatóanyag kémiai szerkezetének megváltoztatása nélkül kialakított rendszerek
 - Makrociklusos szerkezetek, kelátorok
 - Polimer mátrixok, gélek, kolloidok
 - Lipid mono- és kettősrétegek

Liposzómák

Doxorubicin



- Szabad frakció a keringésben
 - Élettartam dózis maximum
 - Kardiotoxicitás
 - Palmo-plantáris eritrodisszesztézia (PPS): „kéz-láb szindróma”
 - Mucositis/stomatitis
 - Extravazációs potenciál
- Liposzómás készítmények
 - Kardiotoxicitás csökken
 - Angioszelektivitás nő
 - Egyéb mellékhatások hasonlóak



Liposzómás doxorubicin

Caelyx/Doxil®

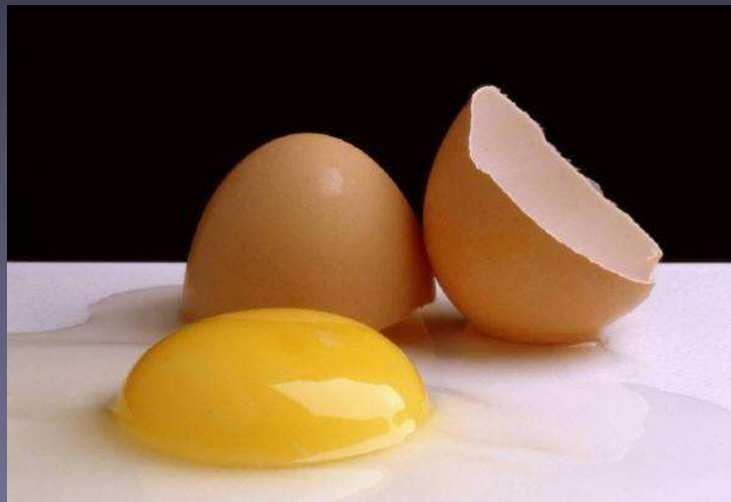
- ▶ Pegilált felszínű szerkezet
 - 48-72h effektív felezési idő
 - passzív akkumuláció a tumorban (*angiogenetikus EV*)
 - lipidösszetétel: plazma stabilitás
- ▶ LUV szerkezet
 - ~ 100 nm
 - hidrogénezett szója foszfatidilkolin:koleszterin: MPEG2000-disztearil-foszfatidiletanolamin (56.4:38:3)
 - hatóanyag:lipid arány: 0.125
 - hatóanyag töltés: ammónium gradiens
 - o Külső közeg: szacharóz oldat
 - o Belső közeg: 250 mM ammónium-szulfát
 - o Doxorubicin HCl a külső közeghez
- ▶ Dózis limitáló tényezők:
 - PPE
 - mucositis/stomatitis

Myocet®

- ▶ „Hagyományos” felület
 - kifejezett cél a makrofágok általi felvétel
 - „makrofág depó” alakul ki, lassú infúzióra emlékeztető plazmakoncentráció alakul ki
 - elkerüli a plazmacsúcsokat (mellékhatások!)
 - lipidösszetétel: fluid lipidmátrix
- ▶ MLV szerkezet
 - ~ 180 nm
 - tojás foszfatidilkolin:koleszterin (1:1)
 - hatóanyag:lipid arány: 0.270
 - hatóanyag töltés: pH-gradiens
 - o Külső közeg: pH=7 NaCO₃ puffer
 - o Belső közeg: pH=4 citrát-puffer
 - o Doxorubicin HCl a külső közeghez
 - ex tempore előállítás
- ▶ Dózis limitáló tényezők:
 - csontvelő szuppresszió

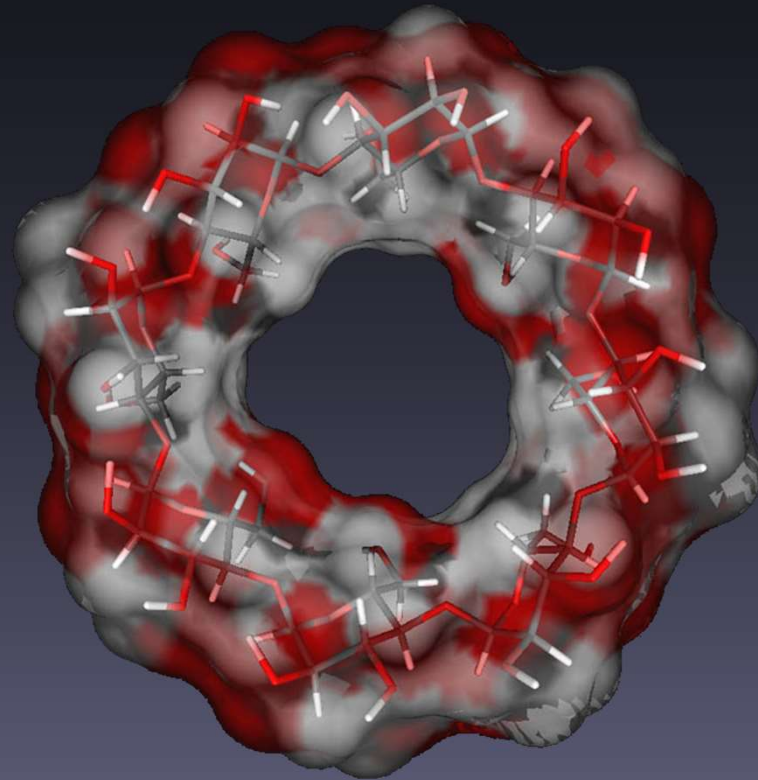
Mint két tojás?

- Azonos hatóanyag
- Azonos gyógyszertechnológiai elv, eltérő felépítési filozófia
 - Eltérő lipid-összetétel, szerkezet, méret és töltési mód
 - Gyökeresen eltérő farmakokinetika (felezési idő és szöveti eloszlás!)
 - Eltérő dozírozás és mellékhatásprofil
- Egyértelműen nem bioekvivalens készítmények!
 - „liposzómás doxorubicin” önmagában kevés információ!
- Két nagyon különböző „tojás”



Ciklodextrinek

- Ciklikus glükópiranóz oligoszacharidok
 - 6-8 glükózegység
 - Szubsztituálható oldalláncok
- Centrális üreg
 - Lipofil mikrokörnyezet
 - Zárványkomplex-képzés, szolubilizálás
- Eredmény
 - Lényegesen jobb PK-kontroll
 - Liberáció, abszorpció, biohasznosulás
 - Változatlan kémiai struktúra mellett
 - Jobb permeáció biológiai membránokon
 - Külsőleges és szemészeti indikációk
 - Kedvező toxikológiai profil
 - Ártalmatlan, oligoszacharidokra jellemző metabolizmus



A ciklodextrinek legfőbb előnyei

- Lényegesen jobb PK-kontroll
 - optimalizált felszívódás
 - könnyebben megjósolható biohasznosulás
- A „pestis” elleni harc: vízoldhatóság
 - a megszokott szolubilizáló szerek elhagyhatók (mellékhatások!)
 - változatlan kémiai szerkezet
- Jobb permeáció biológiai membránokon keresztül
 - külsőleges készítmények
 - szemészeti terápiás rendszerek
- Korlátozó tényezők:
 - megengedhető maximális koncentráció (elegendő?)
 - toxikológiai megfontolások

Szemészeti készítmények

- A CD-k széles körben nyernek felhasználást a szemészetben.
- Célszerű alkalmazás:
 - jobb vízdoldhatóság
 - jobb áthatolás a cornea felületén: jobb biohasznosulás
 - jelentősen csökkent irritáció
- Az alkalmazás korlátai:
 - élettani okokból (szemfelület, könnyfolyadék mennyiség, pH és ozmolalitás), az alkalmazott CD-töménység csak egy szűk tartományban szabályozható.
 - esetenként a maximálisan megengedhető CD-koncentráció alatta marad a komplexképzés szempontjából optimális mennyiségnek.
- Mit lehet tenni?
 - növelhető a viszkozitás
 - vízdékony polimerek segítségével fokozható a szolubilizálás hatékonysága
 - a jól megválasztott segédanyag mindkét célra megfelel (PVP, PVA)

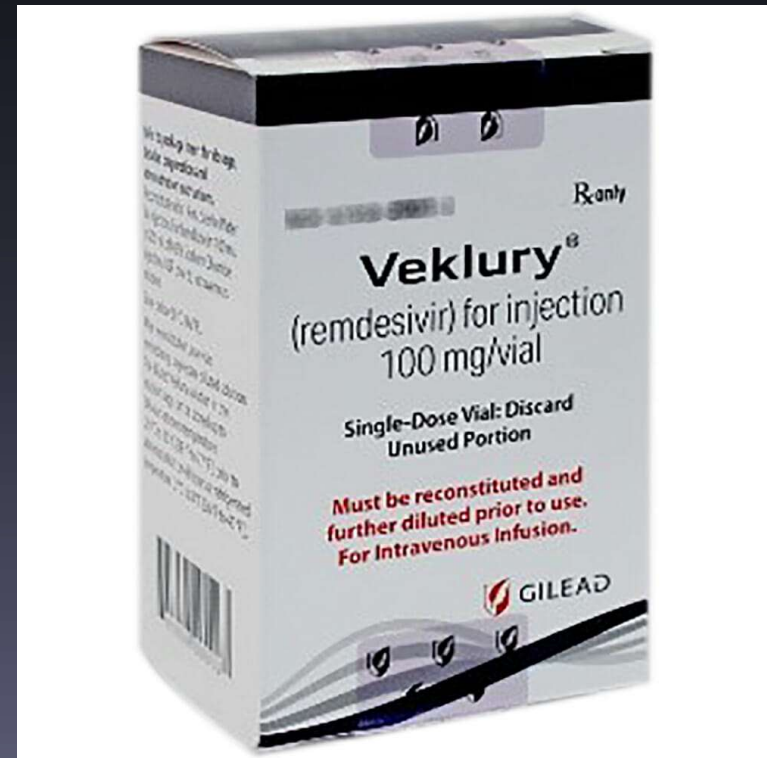
Mérgezőek-e a ciklodextrinek?

A ciklodextrinek toxicitása

- Alapkérdés:
 - adagolási mód (külsőleg, szájon át, parenterálisan)
- Per os adagolás:
 - a CD-k biohasznosulása igen alacsony: gyakorlatilag nem szívódnak fel a GI-traktusból (kivéve metil- β CD-k!)
 - a gyűrűs szerkezet miatt nagyban ellenállnak az amiláz-enzimek hatásának
 - a per os adagolt CD-k fő metabolikus útját a bakteriális lebontás képezi
 - a szájon át adagolt CD-k emiatt biztonságosnak tekintendők és nem mérgezőek
- Parenterális adagolás:
 - a korai kutatások komoly toxicitásról számoltak be (in vitro haemolysis)
 - az in vivo vizsgálatok jelentősen kedvezőbb toxikológiai profilról számoltak be
 - parenterális adagolás esetén a fő kiürülési út a vesén keresztül, glomeruláris filtrációval történik.
 - hosszú távon ez a glomerulus sejtjeinek károsodását okozza, ami a vesefunkció romlásához vezet
 - dózis- és időfüggő hatás
 - az α CD és a β CD rendelkezik a legerősebb vesekárosító hatással
 - a γ CD és származékai lényegesen biztonságosabbak
- Miért biztonságosabb a γ CD?
 - jobb vízoldhatóság
 - kevésbé hat kölcsön a szervezet natív lipid-származékaival
 - könnyebb enzimatis lebomlás

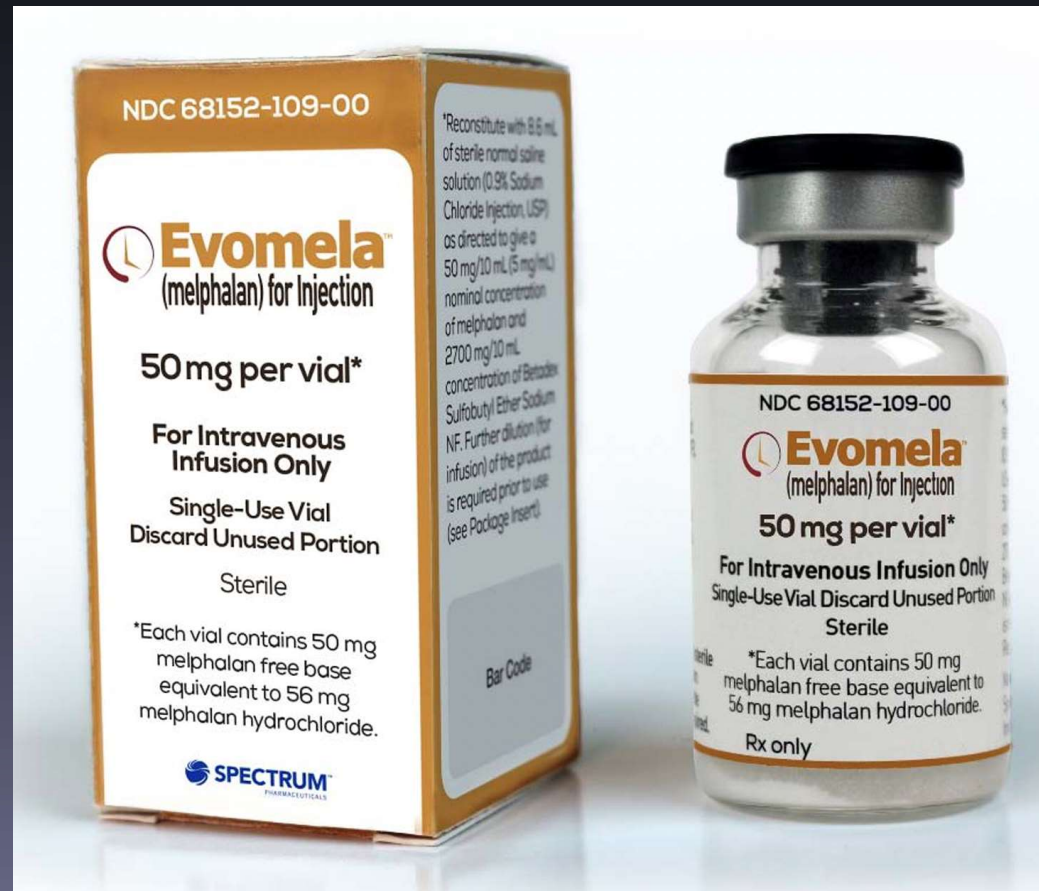
Veklury

- *Remdesivir*
- COVID-19 terápia
- SBE- β -CD
- *6 gramm CD / 100 mg hatóanyag*
- *Gilead gyártási kapacitása*
- *Richter Gedeon?*



Evomela

- *Melphalan*
- Autológ csontvelő-transzplantáció
- β -CD
- *Propilén-glikol elhagyható volt a formulából (máj- és vesekárosítás)*



Zulresso

- *Brexanolone*
- Post-partum depresszió
- SBE- β -CD
- *Cave: ESRD és GFR < 15 a szolubilizáló ágens potenciális kumulálódása miatt!*



Kyprolis

- *Carfilzomib*
- Myeloma multiplex
- SBE- β -CD



Noxafil

- ◉ *Posaconazole*
- ◉ Invazív aspergillosis és candidiasis.
- ◉ SBE- β -CD



Abilify

- *Aripiprazole*
- Schizophrénia, bipoláris affektív zavar I. fázis, mánia
- SBE- β -CD



Voltaren Ophta CD

- ◉ *Diclofenac*
- ◉ Különleges szemészeti indikációk
- ◉ HP- γ -CD



Indocollyre

- ◉ *Indometacin*
- ◉ Perioperatív szemfájdalom és gyulladás
- ◉ HP- β -CD



Brexin

- ◉ *Piroxicam*
- ◉ Krónikus, többízületi gyulladások.
- ◉ β -CD



Flamexin

- ◉ *Piroxicam*
- ◉ Krónikus, többízületi gyulladások.
- ◉ β -CD



Zeldox

- *Ziprazidon*
- Akut schizophreniás agitáció gyors kezelésére.
- SBE- β -CD



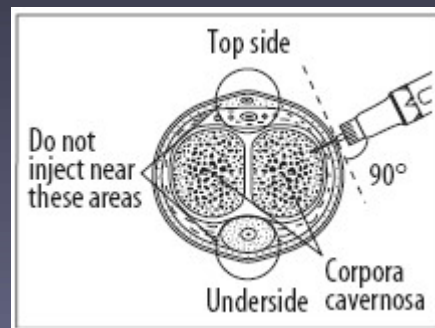
Prostavasin

- *Alprostadiil*
(*Prostaglandin E₁*)
- Elzáródással fenyegető perifériás érbetegségek, lábszárfekély, érszűkület.
- α -CD



Caverject Dual

- *Alprostadil*
(Prostaglandin E_1)
- Erectilis dysfunkció.
- α -CD



Cardiotec

- ◉ *Tc99-teoboroxime*
- ◉ CT kontraszt-anyag
- ◉ HP- γ -CD



Nicorette microtab

- *Nicotine*
- Nikotin szubsztitúciós
terápia
- β -CD



Nivea Visage Q10

- ◉ *Ubiquinone*
- ◉ Gond- és ránctalan élet.
- ◉ β -CD



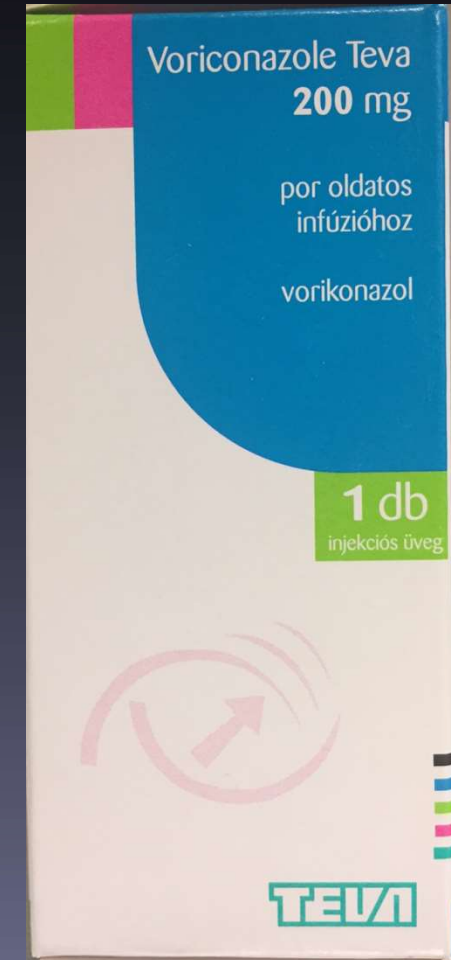
FBC_x

- ⦿ „Alpha-fibe”
- ⦿ Testtömeg kontroll,
lipidkomplexálás
- ⦿ α -CD



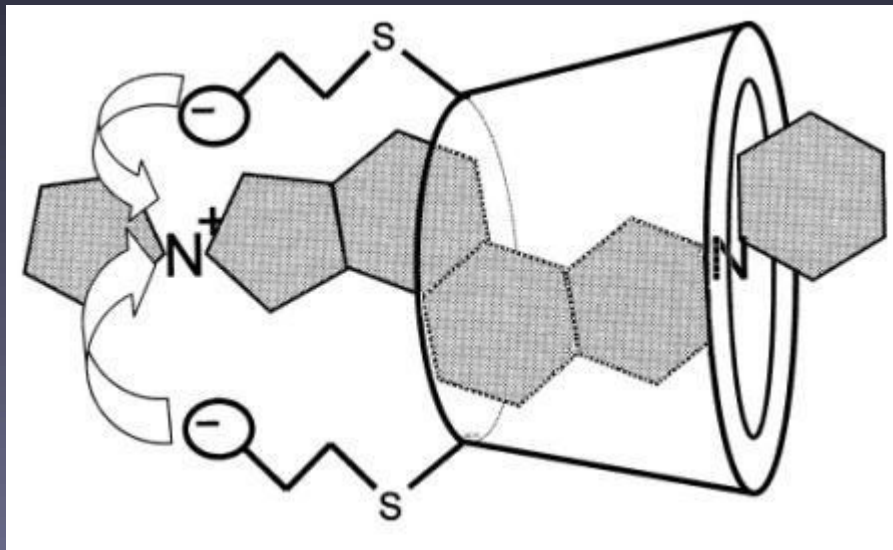
Mint két tojás?

- Vorikonazol
- Eltérő gyógyszerformák
- Első készítmény:
 - SBE- β -ciklodextrin
 - Csak az iv. gyógyszerformában!
- Követő készítmény:
 - HP- β -ciklodextrin
 - „Hidroxipropilbetadex”
- Bioekvivalencia?
- Helyettesíthetőség?



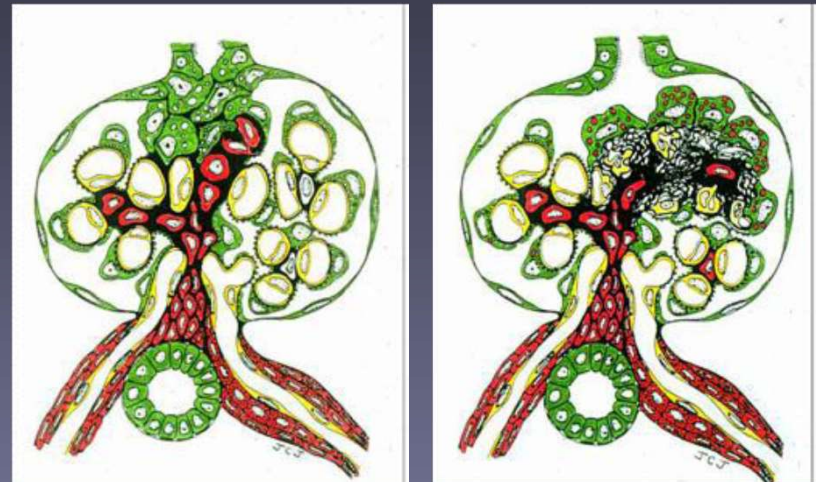
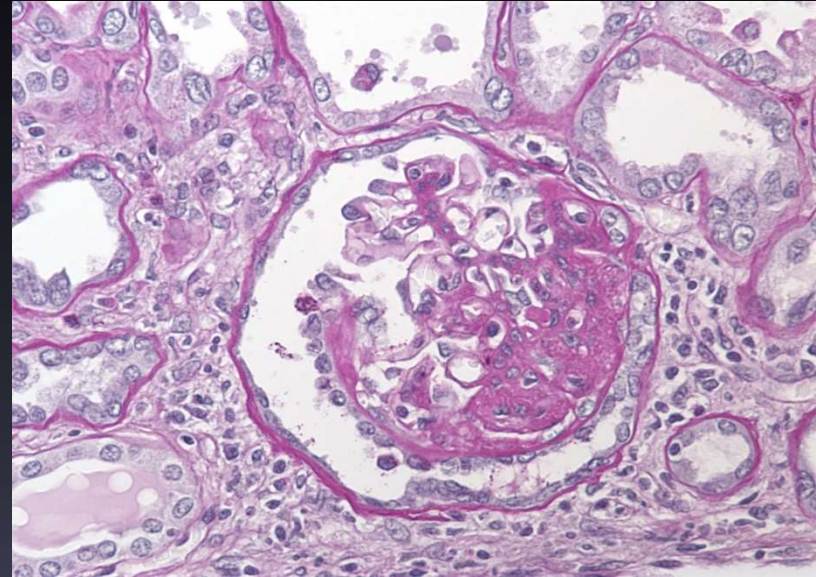
Segédanyagból innovatív originális gyógyszer?

- Sugammadex
- A rokuronium vagy vekuronium által előidézett neuromuscularis blokádnak felfüggesztése.



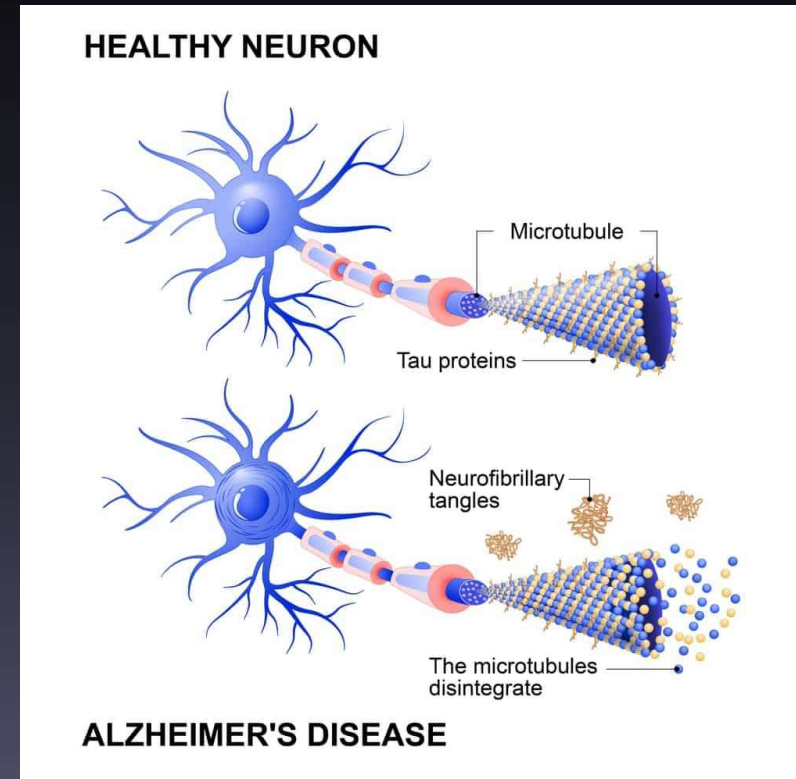
Segédanyagból innovatív originális gyógyszer?

- „VAR200” (HP- β -CD)
- Focalis segmentalis glomerularis sclerosis (FSGS)
- Hegszövetes átépülés a vesében, javarészt ismeretlen mechanizmussal.
- Vélhetőleg koleszterin és lipidek szelektív felhalmozódása is szerepet játszik a folyamat progressziójában
- Ritka betegség
 - 30-50%-ban ESRD-ig progrediál
 - Gyakran vezet transzplantációhoz (25%-ban utána visszatér!)
 - Transzplantáció után *de novo* is megjelenhet



Segédanyagból innovatív originális gyógyszer?

- Trappsol Cyclo® (HP- β -CD)
- Korai stádiumú Alzheimer-kór
- Korai fázisú klinikai vizsgálati stádiumban jár
- Célpont a tau-fehérjék és a béta-amiloidok (plakk-képződés?)



Összefoglalás

Innováció – múlt, jelen, jövő

- A fejlődés fontos mérföldkövei
 - 1952 – retard tableta (módosított PK)
 - ~1980 – transzdermális terápiás rendszerek (TTS)
 - 1989 – ozmotikus rendszerek (OROS, GITS)
 - ~2000 – nanotechnológia, „high tech” gyógyszerek
 - Szubsztituált ciklodextrinek (BRIDION® sugammadex)
 - Ex tempore liposzómák (MYOCET® doxorubicin)
 - Albumin nanorészecskék (EXUBERA® inhalációs inzulin)
 - 2025?
 - Személyre szabott orvostechnikai eszközök (3D nyomtatás)
 - „Okos” implantátumok, szenzorok, komplex homeosztatis hatóanyagleadó rendszerek
 - Viselhető eszközök, e-health monitoring, „felhő-alapú” egészségügy, miniatürizált diagnosztika
 - „Big data” alapú, AI-mediált korai diagnosztika; folyadék-biopszia, stb.

Köszönöm a figyelmet!