

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 60. 67-75. 2016.

Gyógyszer-generációk, terápiás lehetőségek, kutatási-fejlesztési irányok

Dévay Attila



*„A múltat ismerhetjük, de megváltoztatni nem tudjuk.
A jövőt megváltoztathatjuk, de nem ismerhetjük.”
(Ókori bölcsesség)*

A XXI. század elején a tudományfilozófiai és tudománytörténeti tanulmányok közül számosan paradigmaváltásról szólnak, amivel a tudományos szemlélet jelentős módosulását, gyökeres megváltozását kívánják hangsúlyozni. A tudomány fejlődésének főbb trendjeit, összefüggéseit vizsgálva a kutatók gyakran jutnak arra a következtetésre, hogy a huszadik század a fizika, a huszonegyedik pedig alapvetően a biológia százada, jelezvén és elismervén a biológia és a biológiához kapcsolódó tudományágak jelentős előre törését.

Az élő szervezetek strukturális elemeinek, biokémiai folyamatainak alaposabb megismerése a tudományágak fejlődésének újabb lehetőségeit nyitja meg például a fizika és a kémia területén is. A biológiai elvek követésének térnyerésével forradalmi változások figyelhetők meg a számítástechnika, elektronika és a molekuláris biológia területén is. A biológiai számítógép sejtszinten, szilícium chippek helyett fehérjék és DNS segítségével fejlesztik tovább és tágítják ki a hagyományos számítógépek lehetőségeit, ami által képessé tehetők arra is, hogy közvetlen kölcsönhatásba lépve a biológiai rendszerekkel, belső átprogramozással új sejt-funkciókat alakítsanak ki. Például olyan automatizált sejtek tervezésére nyílt lehetőség, amelyek miután detektálják a rákos sejteket, képesek olyan speciális molekulák előállítására, amelyek elpusztítják azokat.

Freund Tamás neves agykutatónk a túlzott várakozással szemben óvatosságra is int. Véleménye szerint a tudomány mai fejlettségi szintjén a materiális világ kutatói is eljuthatnak az anyagon túli dimenziók világába: „Akármennyire komplex terméke az agy az evolúciónak, nem gondolom, hogy képes kitermelni egy olyan nem anyagi entitást – nevezzük elmének, éntudatnak, szabad akaratnak, léleknek, de leginkább ezek együttesének – amely irányítóként hat vissza az őt létrehozó idegsejtek hálózatára.”

A kémia fejlődése során sokirányú kötődésével interdiszciplináris tudományágak egész sorát eredményezte (pl.: fizikai kémia, biokémia). Az utóbbi években a biológiából ismert molekuláris önszerveződés elvének felhasználásával megszületett a szupramole-

kuláris kémia, amelynek kutatási területe az intermolekuláris erőkkel (hidrogénkötés, Van der Waals-kötés), másodrendű kötésekkel összekapcsolódó molekuláris egységekből (szintonokból) felépülő makromolekulák (pl.: ciklodextrinek, kalixarének, kriptandok, koronaéterek).

Jean-Marie Lehn, Nobel-díjas francia tudós, a szupramolekuláris kémia atyja, a mai tudományos kutatást így jellemzi: „Egyszerre több területet kiemelkedően művelni hihetetlenül nehéz, ha pedig mindenhez hidakat kell létrehozni a fizika, a biológia és a kémia között. Olyan megközelítésre van szükség, amely minden terület eredményeit egyszerre tudja felhasználni, s az egyik ágban alkalmazza. A sikeres elméleteket más szakterületekre is át kell vinni, ahol tovább fejleszthetjük őket.” [1].

Terápiás szempontból szintén fontosak lehetnek a „host-guest” kémia tudományos eredményei, ami által alaposabban megismerhetjük a specifikusan, egy másik molekula elfogadására tervezett, nem kovalens kötéssel összetartott komplex molekulák, ionok szerkezetét.

A fenti példák is szemléltetik a fejlődés egyik fő jellemzőjét, miszerint a tudományos feladatok megoldásának módját a korábbiakkal szemben a tudományágak átjárhatóságát biztosító multidiszciplináris, illetve a transzdiszciplináris megközelítés és szemléletmód váltja fel.

Gyakran nem tudományos megalapozottságú vita is folyik az alap- és alkalmazott kutatás helyes arányáról, ami jelenleg a gyakorlati szempontok, elsősorban a gyors megtérülés, eredményesség, hasznosíthatóság irányába látszik eldőlni. Pedig éppen az alapkutatások eredményei teszik lehetővé a sikeres alkalmazási lehetőségek feltárását, előkészítését újabb terápiás módszerek kidolgozására, és ezek alapozzák meg a gyógyszeripari K+F eredményességét is. Ezt igazolja például, hogy a géntérkép felfedezése, a molekuláris biológia és a biotechnológia fejlődése eddig teljességgel ismeretlen új lehetőségeket, távlatokat nyit a gyógyszerkutatás és terápia előtt is.

A gyógyszeres terápia néhány jellemző tulajdonsága

A terápia fejlődésének lehetőségeit is meghatározza a mindenkori tudományos környezet. A gyógyszerkutatás és -fejlesztés sajátos módon veszi fel, integrálja és hasznosítja mindazon (pl.: fizikai, kémiai, fizikai-kémiai, biológiai, mikrobiológiai, nanotechnológiai, genetikai, biotechnológiai) tudományos eredményeket, amelyek elősegíthetik újabb, a betegségek megelőzésében, diagnosztizálásában és gyógyításában alkalmazható eljárások kidolgozását.

A gyógyszeres terápia sajátos jellemzője, hogy a jó diagnózis és a jól megválasztott készítmény csak egy lehetőség, ami jelenleg még önmagában nem képes tökéletes biztosítékot nyújtani a sikeres terápiára. A terápia tökéletesítésének és biztonságának növelése tehát fontos, megoldandó követelmény, aminek tanulmányozása során, különböző szempontok alapján, újabb szakmai fogalmak (pl.: farmakovigilancia, adherencia, compliance, perzisztencia, konkordancia, evidence-based medicine) jöttek létre. A gyógyszeralkalmazás során figyelembe kell venni azokat a terápia sikerességét veszélyeztető lehetőségeket is, amelyek kiküszöbölendő szubjektív okokra vezethetők vissza. A különböző típusú hibák előfordulási valószínűségének csökkentése alapvető fontosságú, ami az ellenőrző, biztonsági módszerek bevezetésén kívül gyógyszerterológiai és csomagolástechnikai módszerekkel is elősegíthető.

Az automatizálás, robottechnika bevezetése mellett természetesen az orvos és gyógyszerész tapasztalataira, tudására, szakmai felkészültségére, döntéshozatalára, aktív részvételére, ellenőrző szerepére továbbra is szükség van [2].

A kor szellemi és technikai vívmányai alapján, a racionális, „haladó gondolkodású” ember, köztük a gyógyító és a gyógyulni kívánó ember is, kénytelen előbb-utóbb felismerni, illetve újra felfedezni, a materiális és nem materiális világ összefüggéseit, a beteg pszichés állapotának, a gyógyulásba vetett bizalomnak, a hitnek, a terápia szakralitásának fontosságát, jelentőségét. Ennek megfelelően egyre nagyobb jelentőséget kap a pszicho-neuro-immunológia, amely tudományág a lelki folyamatok, illetve az immunreakciók idegrendszeri-hormonális folyamatai közti összefüggéseket kutatja [3].

Arról is szólnunk kell, hogy a szükséges szakmai ellenőrzés és korlátozás hiányában, külső anyagi érdekek alapján, a modern kor információs lehetőségeit is kihasználva, teret kapnak a felelőtlen, tudományosan megalapozatlan, alternatív gyógyítási lehetőségek is.

A fent említettek, és sok más szempont alapján is indokoltá vált egy olyan új, integráló tudományág kialakulása és bevezetése, amely a gyógyszerkutatás és a gyógyszeralkalmazás sajátos kihívásai alapján képes a különböző tudományágak által nyújtott ismeretek,

eredmények között hidakat létrehozni, a szerteágazó tudományos eredményeket a terápia tovább fejlesztésének érdekében összehangolni.

Egy új, interdiszciplináris gyógyszerészeti tudományág létrejötte és jelentősége

A tudományos fejlődés egy szintjén szükségszerűvé vált, egy tipikusan interdiszciplináris új tudományág, a biofarmácia (*biopharmacy*) megszületése. Névadói, *John G. Wagner* és *Gerhard Levy*, akik már 1961-ben úgy gondolták, hogy addigra olyan mennyiségű gyakorlati tapasztalat, tudományos eredmény született, ami indokoltá és lehetővé teszi az új tudományág létrejöttét. Megállapításuk szerint a biogyógyászat a formulálás és a gyógyszer terápiás hatékonysága közötti összefüggések tanulmányozásával foglalkozó tudományág. *Wagner híressé vált visszaemlékezésének egyik mondata szerint nevet kellett adni ennek az új ismerethalmaznak: „A body of knowledge which needed a name”.*

A tudományág fejlődésében több más fontos állomás (pl.: kinetikai alapok, liberáció, abszorpció, disztribúció, tervezés és optimalizálás, DDS rendszerek) mellett külön ki kell emelnünk *Gordon L. Amidon* és munkatársai által 1995-ben megalkotott Biofarmáciai Osztályozási Rendszert (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*), amely a hatóanyagokat egységes biogyógyászerészeti szempontrendszer alapján, oldhatóságuk és permeabilitásuk szerint csoportosítja. A rendszert később a hatóanyagok diszpozíciójára, továbbá gyógyszerkészítményekre is továbbfejlesztették.

A rendszer bevezetésével a gyógyszerészeti kutatások feladatait és lehetőségeit is újra kellett gondolni, mivel egyértelművé vált a biofarmáciai tulajdonságok jelentősége. A BCS rendszer egyúttal arra is figyelmeztet, hogy a megfelelő farmakológiai hatás alapvető követelmény, de önmagában nem elegendő, mivel a biofarmáciai szempontoknak is eleget kell tenni, amelyek az adott terápiás célnak megfelelően gyógyszerterológiai módszerekkel érhetők el. Ez a szemléletmódosulás nagymértékben segítette és gyorsította a farmakon gyógyszerre válásának hosszú folyamatát és újabb hatóanyag-leadó rendszerek (DDS) tervezését [4, 5].

A korábbi terápiás gyakorlat korlátain túllépve, évtizedek kutatási eredményei egyértelműen rámutattak a farmakológiai, farmakokinetikai, biofarmáciai és gyógyszerterológiai fejlesztések összehangolásának lehetőségére és fontosságára. Az utóbbi években jóval több új készítmény és sokkal kevesebb új hatóanyag került forgalomba.

Egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a farmakon önmagában nem lehet gyógyszer, hanem annak a készítménynek a meghatározó, integráns része, amely képes

I. táblázat

Farmakológiai, biofarmáciai és gyógyszer technológiai fejlesztési lehetőségek

Jellemző paraméter	Farmakológiai lehetőségek	Biofarmáciai-gyógyszer technológiai lehetőségek
Beviteli forma	farmakon	készítmény (DDS)
Oldhatóság	nem szabályozható	szabályozható
Oldódási sebesség	nem szabályozható	szabályozható
Abszorpció helye	nem szabályozható	szabályozható
Abszorpció sebessége	nem szabályozható	szabályozható
Hatás kialakulás ideje	nem szabályozható	szabályozható
Hatástartam	nem szabályozható	szabályozható
Tranzit idő	nem szabályozható	szabályozható
Disztribúció	nem szabályozható	szabályozható
Biológiai felhasználhatóság	önmagában nem szabályozható	szabályozható
Mellékhatás	önmagában nem csökkenthető	azonos vagy csökkenthető
Terápiás lehetőségek	önmagában nem bővíthetők	bővíthetők

messzemenően figyelembe venni a terápia kiszérelésre, tárolásra, dózusra, beviteli módra, biztonságra, szervezeten belüli folyamatok (pl. kioldódás, eloszlás) szabályozására vonatkozó szempontjait. Ezek nélkül nem beszélhetünk korszerű, optimalizált terápiás hatású hatóanyag-leadó rendszerekről.

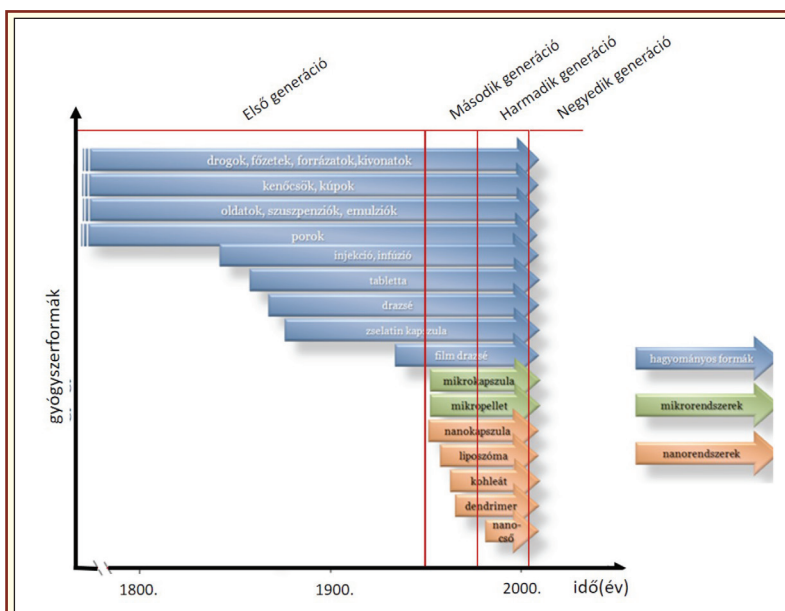
A biofarmácia ma már fontos szerepet tölt be a gyógyszeres terápia tökéletesítésében, mivel az élő szervezet biokémiai, anatómiai, szövettani, élettani, etiológiai, patológiai, továbbá a gyógyszerek fizikai, kémiai, farmakológiai, farmakokinetikai tulajdonságai alapján segíti feltárni a terápiás hatás kialakulásának bonyolult összefüggéseit.

Magyarországon az 1960-as évektől a biofarmáciai szemlélet meghonosításának úttörői közül ki kell emelni többek között Takács Géza, Kedvessy György, Dávid Ágoston, Minker Emil, Falkay György és Erős István munkásságát.

Gyógyszer-generációk

A gyógyszer egyidős az emberiséggel, fogalma idővel jelentősen megváltozott. A fejlődési szintek, kategóriák meghatározása gyakran ütközik nehézségbe, mert a fejlődést általában a folyamatosság, az egymásra épülés, az összefüggések és átmenetek jellemzik.

A gyógyszerészeti szakirodalomban egyes szerzők elsősorban a felfedezések alapján különböző, általában 3-6 gyógyszer-generációs korszakot különböztetnek meg, mások egyszerűen a múlt, a jelen és a jövőendő készítmények szerinti felosztást választják [8].



1. ábra: Gyógyszerformák fejlődése

Közleményünkben egy közbenső út mentén járunk, azzal a sajátossággal, hogy a gyógyszerformák történetét, fejlődését biofarmáciai szempontok alapján is áttekintjük.

Az 1. ábrán jól látható a biofarmácia katalizáló hatása a gyógyszerformák fejlődésének felgyorsulására.

Az első generáció

A hagyományos gyógyszerformák (oldatok, elixírek, szirupok, szuszpenziók, emulziók, injekciók, infúziók, krémek, kúpok, tabletták és kapszulák) a megelőző évszázadok alatt alakultak ki. Közös tulajdonságuk, hogy alapvetően a gyógyszerbevitel, a dózizálás megkönnyítését szolgálták és biofarmáciai tervezés nélkül készültek, ezért kezdetleges gyógyszerhordo-

zóknak tekinthetők. Ennek ellenére máig fontos terápiás szerepet töltenek be, és a velük szerzett tapasztalatok döntő módon segítették a további fejlődést.

A biofarmácia gyökerei erre az időszakra nyúlnak vissza, ezért hiba lenne merev kategorizálással ezt az időszakot „biofarmácia előtti korszaknak” nevezni, mivel már az akkori tapasztalatok alapján is felismeretek számos alapvető összefüggést a gyógyszerforma, az adagolási mód, a felszívódás és a terápiás hatás között.

A második generáció

A múlt század közepétől jelentős fejlődésnek indult az ipari gyógyszergyártás és a gyógyszerkutatás.

Az első biofarmáciai tervezésének tekinthető, nyújtott hatóanyagleadású, készítmény 1952-ben a SmithKline szabadalma alapján a „Spansule” volt, ami megalapozta további ilyen típusú készítmények létrehozását. A szabadalmi irodalom tanúsítja, hogy a szabályozott hatóanyag-leadó készítmények igen népszerűvé váltak, és számos, elsősorban nyújtott hatóanyag-leadású készítményt fejlesztettek ki.

A készítmények kifejlesztését gazdaságossági megfontolások mellett terápiás előnyök, alapvetően a betegek együttműködési készségének növelése, betegkényelmi szempontok (pl.: naponta többszöri helyett egyszeri bevétel) indokolták. A készítmények által biztosított viszonylag egyenletes vérszint következtében jóval kedvezőbb terápiás hatást és a mellékhatások csökkenését is tapasztalták. Fejlesztésük során már elkerülhetetlen módon szükségessé vált az oldhatósági, felszívódási, farmakokinetikai paraméterek ismerete, a terápiás idő megtervezése, egyszóval a modernkori formuláció, másnéven a *biofarmácia alapú gyógyszerkészítmény tervezés*.

A hetvenes években a filmbevonatos tabletták elterjedésekor alkalmas bevonásos technológiák és műanyag lakkok bevezetésével lehetővé vált a hatóanyag vagy a gyomor falának védelmét szolgáló, bélben oldódó (intesztinoszolvans), késleltetett kioldódást, továbbá a nem oldódó, permeábilis, nyújtott hatást biztosító bevonatok készítése.

Ekkor kezdődtek azok a kutatások is, amelyek más beviteli formák, például az orális, pulmonáris adagolású hatóanyag-leadó rendszerek kifejlesztéséhez vezettek. Az akkori gyógyszertechnológusok gyakran kerültek szembe olyan, biofarmáciai jellegű elméleti és gyakorlati kérdésekkel, amelyek megoldása elkerülhetelenné vált a további fejlődéshez.

Nemzetközi szinten intenzív kutatás kezdődött, a hatóanyag és a készítmény szervezeten belüli sorsának, különösen a bevétel, a diszpozíció és a kiürülés elméleti, farmakokinetikai (ADME rendszer) és biofarmáciai (LADME rendszer) alapjainak feltárására. Ezek a kutatások vezettek el a hatóanyag-leadás és

a vérszint-profil szabályozás törvényszerűségeinek megismeréséhez, ami elősegítette alkalmas gyártástechnológiák és segédanyagok bevezetésével újabb gyógyszerkészítmény-generációk megszületését.

A harmadik generáció

A múlt század nyolcvanas éveire lényegében kialakultak a korszerű gyógyszeres terápia tudományos alapjai, amelyek lehetővé tették további generációk kifejlesztését, mivel a farmakokinetikai, hatástani és technológiai paraméterek összekapcsolásával, a hatóanyag-leadás és felszívódás összefüggése alapján általánosan elfogadottá vált, hogy a hatóanyag koncentrációjának változása az idő függvényében a terápiás hatás fontos jellemzője, ami a kontrollált kioldással előnyösen szabályozható.

Egyértelművé vált a készítmények hatóanyag-leadásának jelentősége, ezért a kioldódási mechanizmusok tanulmányozása, kinetikai jellemzése mellett, nemzetközi szinten elfogadható, standardizált vizsgálati módszerekre volt szükség. Egyre több publikáció hívta fel a figyelmet a kioldódás, felszívódás, elimináció, mint konzekutív kinetikai folyamatok matematikai összefüggéseire, és jelentőségére a gyógyszertervezésben és a terápiában. Egymás után jelentek meg a hatóanyag-leadás mechanizmusával, vizsgáló módszereivel foglalkozó tudományos közlemények, kinetikai modellek [5-9].

A gyógyszerkészítményeknek ez a generációja tehát már a humán-fiziológiai, alkalmazástechnológiai ismeretek, a hatóanyag fizikai, kémiai, farmakológiai és farmakokinetikai, valamint a készítmény biofarmáciai tulajdonságai alapján tervezett készítmények.

Jelentős hangsúlyt kapott a preformuláció, amelynek során a hatóanyag farmakológiai tulajdonságai alapján a gyógyszerkészítmény terápiás alkalmazási céljából kell kiindulunk és meg kell határozni a megfelelő beviteli lehetőségeket, a tervezett készítmény dózisát, a készítmény hatóanyag-leadásának helyét, a felszabadulás helyét, sebességét és időtartamát.

Mindezek alapját képezik a hatóanyag farmakológiai, toxikológiai és farmakokinetikai tulajdonságai, továbbá a formuláláshoz szükséges fizikai (pl.: illékony-ság, nedvszívó képesség, pK érték, megoszlási hányados, szemcseméret, szemcseméret-eloszlás), morfológiai (pl.: amorf/kristályos jelleg, habitus, kristályforma), kémiai (pl.: reakciókészség, funkciós csoportok, sóképzés, stabilitás) és biofarmáciai (pl.: oldhatóság, oldódási sebesség, megoszlási koeficiens) jellemzőinek ismerete is.

A megfelelő biofarmáciai és terápiás tulajdonságok elérésére, a hatóanyag oldódásának, kioldódásának és abszorpciójának szabályozásával, szükségessé vált a hatóanyag molekula alaposabb felkészítése, a bonyo-

lultabb, programozott hatóanyagleadó rendszerek kifejlesztésére.

A molekulák illetve analógjainak fizikai, kémiai és farmakológiai tesztelése alapján végzett optimalizálással további, hatástanilag jobban körülhatárolható, szelektívebb, jobban felszívódó, pontosabb hatásmechanizmussal működő vegyületekhez lehetett eljutni.

Az újabb beviteli lehetőségek kutatása vezetett a transzdermális hatóanyagleadó rendszerek, gyógyszeres tapaszok alkalmazásának bevezetéséhez. Ez lényegében a 70-es években kezdődött és mára számos a gyakorlatban bevált ilyen típusú készítménnyel találkozhatunk. A tapaszok lehetnek membránnal (pl.: Transderm-Nitro és a Scopoderm) vagy az adhezív rétegen keresztül szabályozott rendszerek, mátrix típusú (pl.: a Nitro-Dur) diszperziós készítmények, továbbá vegyes, mikroreservoir típusú rendszerek (pl.: Nitro-disc). Ezek a készítmények nitroglicerint, lidokaint, szexuálhormonokat (pl.: ösztradiolt, progeszteront, tesztoszteront), béta2-agonistákat, szkopolamint, nikotint, klonidint, oxibutinint, bifoszfónátokat, fentanilt tartalmaznak. Az inhalálható inzulin (Exubera) 2006-ban került forgalomba.

A negyedik generáció

A szabályozott hatóanyagleadású rendszerek kutatási eredményei alapján a terápiás feladatnak megfelelően ma már számos további lehetőség is rendelkezésre áll. Gyógyszerkincsünk előre programozott, gyorsított, lassított, késleltetett, folyamatos lineáris (nulladrendű) és nem lineáris (pl.: elsőrendű) leadási kinetikát követő rendszerekkel, szakaszos kioldódású készítményekkel, implantálható rendszerekkel gazdagodott.

A Progestasert méhen belül alkalmazandó (intrauterine device, IUD) progeszteront tartalmazó hosszú hatású fogamzásgátló eszköz / módszer. Szintén progeszteront tartalmaz a szubkután alkalmazható implantátum Norplant és a Kapronor, amely 1,5-5 évre

biztosít antikoncipiens hatást. A kezelés az implantátum eltávolításával bármikor megszakítható.

Glaukómás rohamok megelőzésére az Ocusert a hatóanyagot vékony kis műanyag lapba inkorporálva tartalmazza. A készítményt a szem látást nem zavaró felületére helyezve, a könny kioldó hatására egy héten át, nulladrendű leadással, folyamatos pilokarpin szintet biztosít.

A Convulex retard tabletta nátrium-valproátot tartalmaz és generalizált, parciális vagy egyéb típusú epilepszia kezelésére dolgozták ki.

A környezeti paraméterektől (pl.: környezeti pH-tól) függetlenített ún. ozmotikus készítmények a GI traktusban folyamatos és azonos sebességű hatóanyag-leadásra képesek. Az Alza Corporation 1989-ben alkotta meg ellenütemű ozmotikus tablettáját Procardia XL néven.

A szakaszos hatóanyagleadású készítmények technológiájának kifejlesztésével lehetővé vált a kronoterápiában alkalmazható gyógyszerkészítmények bevezetése is.

Az új típusú készítményekben a ható- és segédanyagok már egy, a korábbiaknál is magasabb szintű kapcsolatrendszerben (pl.: fizikai és/vagy kémiai kötésben), tervezett szerkezeti elrendeződésben, megfelelő adagolási formában, nagyobb biztonsággal és hatékonysággal képesek megfelelni a terápiás céloknak, követelményeknek.

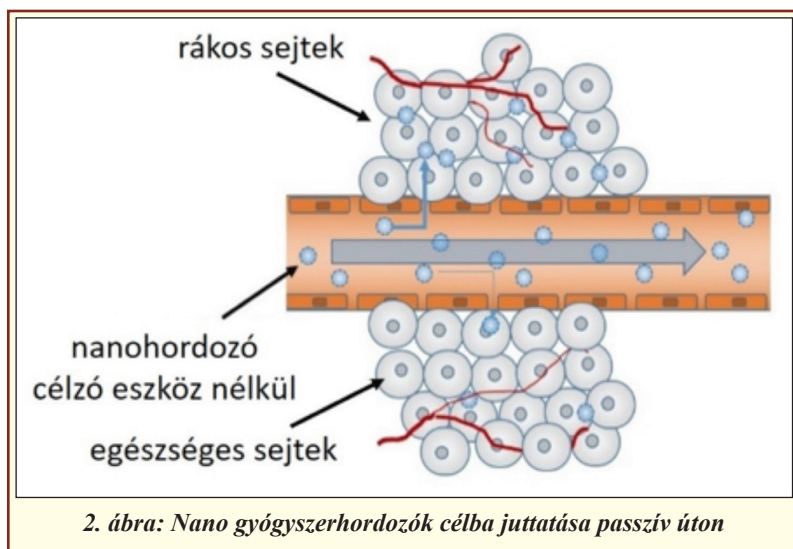
A nanotechnológiai kutatások, a molekulák nemkovalens kémiai kötésű összekapcsolódásával, olyan sajátos szerkezetek (pl.: liposzómák, dendrimerek) létrehozását segítik elő, amelyek a gyógyszeres terápia fejlődésében is meghatározó jelentőségűek [3, 4].

Az oldhatóság növelése, a biológiai gátakon (plazmamembrán, vér-agy gát) történő könnyebb átjutás, sejtek, szövetek szelektív elérésének lehetősége alapján a nanokészítmények egyre jelentősebb helyet foglalnak el a gyógyszeres terápiában, de a diagnosztikában is [10-11].

II. táblázat

Nanokészítmények diagnosztikai és terápiás alkalmazása

Nano-készítmény típusa	Alkalmazás
Liposzómák	Rákterápia (passzív és aktív targeting), kémiai hatóanyagok, gének, peptidok, protein szállítása
Szén nanocsövek	DNS mutáció detektálása, protein betegségek biomarkeres felderítése, penetráció elősegítése a citoplazmába és a sejtmagba, génterápia, peptidok szállítása
Dendrimerek	Rákterápia, szabályozott, célzott hatóanyag leadás, kép kontrasztanyag
Nanokristályok	Rosszul oldódó anyagok formulálása
Nanoszálak	DNS mutáció detektálása, protein betegségek biomarkeres felderítése, gén-expresszió detektálása
Kvantum dotok	Gének és fehérjék optikai detektálása, sejtek vizsgálata, rák és nyirokcsomó megjelenítése
Polimer nanohordozók	Szabályozott hatóanyag leadás, passzív és aktív targeting, biokompatibilis, biodegradábilis hordozó rendszerekkel



A nanorészecskék méretének szabályozásával elérhető, hogy a rákos és az egészséges szövetek közti strukturális különbségek alapján a hatóanyag elsősorban a kezelni kívánt szövetekben halmozódjon fel (passzív targeting), ezáltal jelentős mellékhatás csökkentés érhető el (2. ábra).

A nano gyógyszerhordozók között a liposzómák tartják vezető helyüket, ami elsősorban biokompatibilitásuknak (az élő sejtekhez hasonló méretnek és szerkezetnek, továbbá a biológiai membránokat is jellemző foszfolipid összetételnek) köszönhető. Néhány forgalomba került, vagy a közeljövőben várhatóan forgalomba kerülő liposzóma-készítményt az alábbiakban mutatunk be.

A Myocetet nem pegilált liposzómába zárt doxorubicin. Elsősorban visszatérő mellrák esetén alkalmazzák. A Doxil, Caelyx, LipoDox pegilált liposzómák, amelyek szintén doxorubicint tartalmaznak, Kaposi-szarkóma, emlő-, illetve ovarium tumor kezelésére alkalmazhatók, a hatóanyag nem kívánatos mellékhatásának (szívizom-károsodás) csökkentésével.

A Thermodox is doxorubicin tartalmú pegilált liposzóma (*stealth liposzóma*) készítmény, amelyből a hatóanyag hő hatására szabadul fel. Várhatóan hepatocelluláris karcinóma és visszatérő mellrák esetében alkalmazható, a még III-as fázisú klinikai vizsgálat alatt álló készítmény. Szintén klinikai vizsgálat alatt áll a nem pegilált liposzómás vinkrisztin készítmény a Marqibo, amely metasztatikus malignus uvea melanoma esetén lehet hatékony szer.

A DaunoXome Kaposi-szarkóma kezelésére alkalmazható, nem pegilált liposzómás daunorubicin. Gombás fertőzések gyógyítására használható nem pegilált liposzómás, amfotericin az AmBisome.

Időskori makula elfajulás, kóros rövidlátás és okuláris hisztoplazmózis kezelésére új típusú kezelést dolgoztak ki. A verteporfin hatóanyagot tartalmazó Visudyne nem pegilált liposzómás készítményt infúzió formájában a keringésbe juttatva a véredényeken keresztül, a szem hátsó részén található erekbe is kerül. A felezési idő a vérben 2–5 óra, ezért a kezelést az infúzió beadása után 15 percen belül meg kell kezdeni. A gyógyszeres kezelés számára egyébként nehezen elérhető szemfenék kezelni kívánt részére, a pupillán keresztül 689 nm-es diódás (hideg) lézer alkalmazásával a készítmény hatóanyaga lokálisan felszabadítható és kifejtheti a hatását (3.

ábra). A kezelés során a környező retina és érhártya csak minimális károsodást szenved.

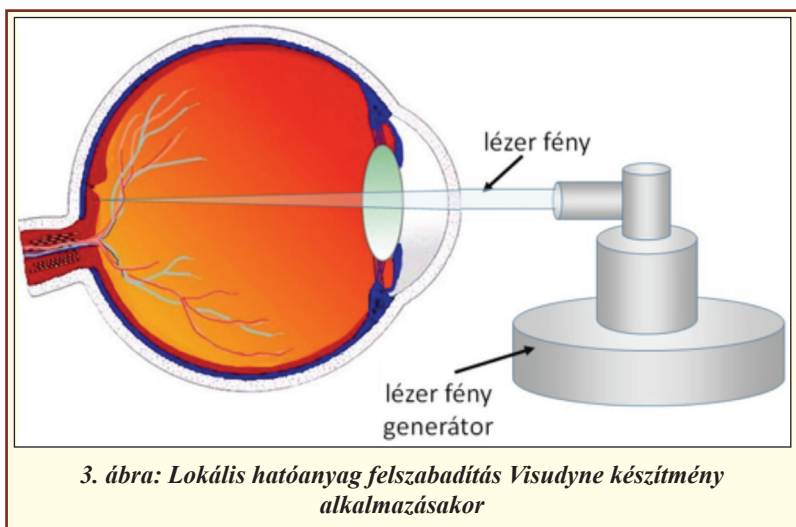
A DepoCyt citarabint tartalmazó, nem pegilált multilamelláris liposzóma készítmény, amelyet intrathecalis bevitellel csontvelő- és bélfalkárosodás mellékhatásának csökkenésével daganatos agyhártyagyulladás kezelésére használnak.

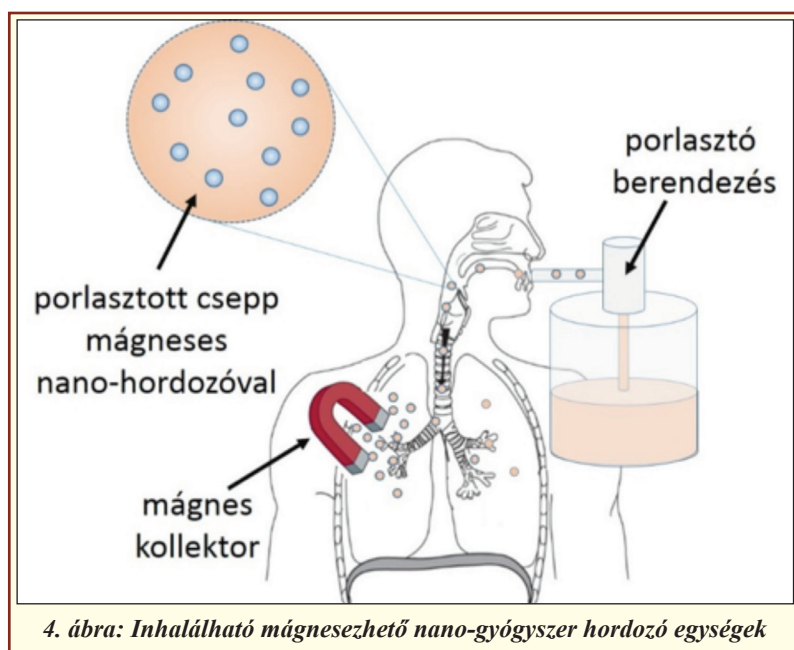
Epithelialis eredetű benignus tumorok kezelésére szolgál a Lipoplatin ciszplatint tartalmazó pegilált liposzóma készítmény. A DepoDur nem pegilált liposzómákba zárt morfin-szulfát tartalmú, epidurális fájdalomcsillapításban használható készítmény.

Az Arikace amikacin hatóanyagot tartalmaz nem pegilált, 200-300 nm átmérőjű liposzómákba építve. A III fázisú klinikai vizsgálatok alapján tüdőfertőzésekben alkalmazható ígéretes készítmény.

Szintén a tüdő kezelését segítik elő a mágneses térben, a kezelni kívánt helyen összegyűjthető nanotechnológiai úton előállított készítmények (4. ábra).

Intenzív kutatások folynak a nanokészítmények újabb generációjának kifejlesztésére is, amelyek felületükön elhelyezett célzó szerkezettel közvetlenül ké-





pések kapcsolódni a célsejtekhez, szövetekhez. Az eloszlás során az egészséges szövetekbe is eljuthatnak, de csak a rákos sejtekhez történő specifikus kapcsolódás után fejtik ki hatásukat, minimálisan csökkentve a hatóanyag mellékhatását.

A biotechnológiai úton előállított gyógyszerek, szerkezeti jellemzőik reprodukálhatóságának és adásuk esetleges veszélyei ellenére is a jelen kor, de a jövő egyik legfontosabb terápiás lehetőségét jelentik. Jellemzőjük, hogy a tünetek kezelése helyett a betegségek okát veszik célba. Idetartoznak a különböző hormonok (pl.: növekedési hormon, inzulin), enzimek, monoklonális antitestek, immunmodulátorok, kolónia-stimuláló faktorok, citokinek (pl.: interferonok, interleukinek), vakcinák, véralvadási faktorok, rekombináns vérkészítmények, plazminogén-aktivátorok. Az RNS-interferencia (RNSi), amelyet rövid interferáló RNS-ek (siRNS-ek) segítségével végeznek, elsősorban fertőző, daganatos és autoimmun betegségek, továbbá

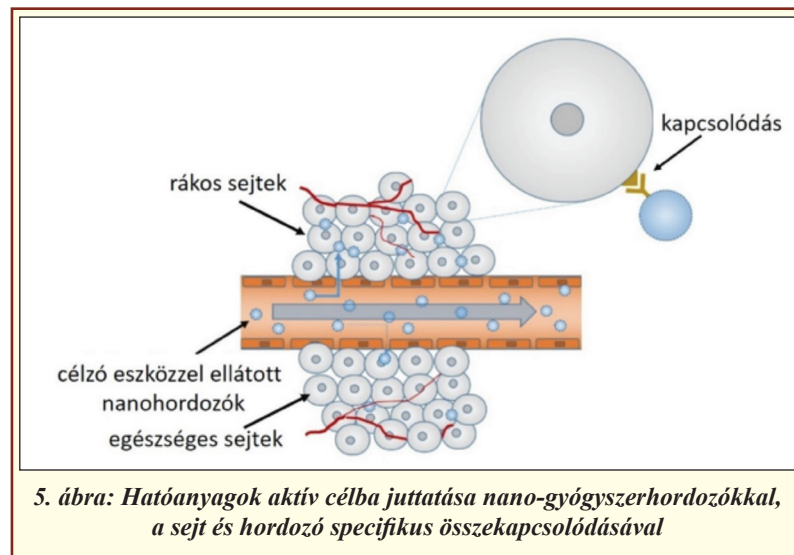
genetikai rendellenességek kezelésében a génterápia ígéretes területei közé tartozik. Rekombináns DNS technológia segítségével állítják elő a legkülönbözőbb kémiai reakciókat katalizáló enzimeket (pl.: Imiglucerase, Lepirudin, Alteplase, Dornase alfa, Eptifibatide), hormonokat, vakcinákat.

A biológiai gyógyszerek adásánál különösen jelentős, hogy a hatóanyagot a sejten belüli térben is el tudjuk juttatni a kívánt helyre (subcelluláris targeting), ami szintén nanotechnológiai módszerekkel valósítható meg.

Sejtterápiával, sejt-transzplantációval, a károsult sejtek és szövetek pótlásával eddig gyógyíthatatlan betegségek gyógyítása válik lehetségessé. A csontvelő betegségeinek hatékony kezelésében igen jelentős az őssejt-terápia, ami által várhatóan lehetséges lesz olyan jelenleg nem, vagy korlátozott hatékonysággal kezelhető betegségek sikeres gyógyítása is, mint az Alzheimer-kór, Parkinson-kór, izomsorvadás, vagy a szem szaruhártyájának vagy ideghártyájának újraképzése.

Egy további gyógyszerfejlesztési szemléletmódra térve, megállapíthatjuk, hogy gyógyszereinket eddig egy „átlagos emberre” terveztük, és feltételeztük, hogy a kezelendő személy a tervezett kinetikai állandókkal abszorbeálja és üríti a hatóanyagot, azaz mindenkor reprodukálja a készítmény a korábbi vizsgálati paramétereket. Ennek ellentmondanak a kronoterápiás megfigyelések, miszerint egyes betegségek esetén a panaszok és a gyógyszerhatás reprodukálhatósága időtől, napszaktól, a cirkadián ciklustól is függhet. Másrészt az is ismertté vált, hogy a gyógyszerekre adott válasz-reakciókban egyes esetekben (pl.: betegség stádiuma, más betegségek léte, szervezet állapota, életkor, nem, rassz, életvitel, szociális helyzet) jelentős különbségek lehetnek.

A *farmakogenetika* a genetika eszközeivel vizsgálja a gyógyszeres kezelés személyes különbségeit, a gyógyszerhatások és mellékhatások egyéni eltéréseit. Ennek vizsgáló eszközeivel megállapítást nyert, hogy az eltérések egy része egyéni, genetikai különbségekre vezethető vissza, ami megmutatkozhat a hatóanyag abszorpciójában, disztribúciójában, sejten belüli eloszlásában, a metabolizációs és az exkréciós folyamatokban, a terápiás célpontok (pl.: receptorok) genetikai polimorfizmusában; ezek molekuláris szinten is kapcsolódási eltéréseket okozhatnak. Számos metabolizáló enzim (pl.: a citokróm P450) bizo-



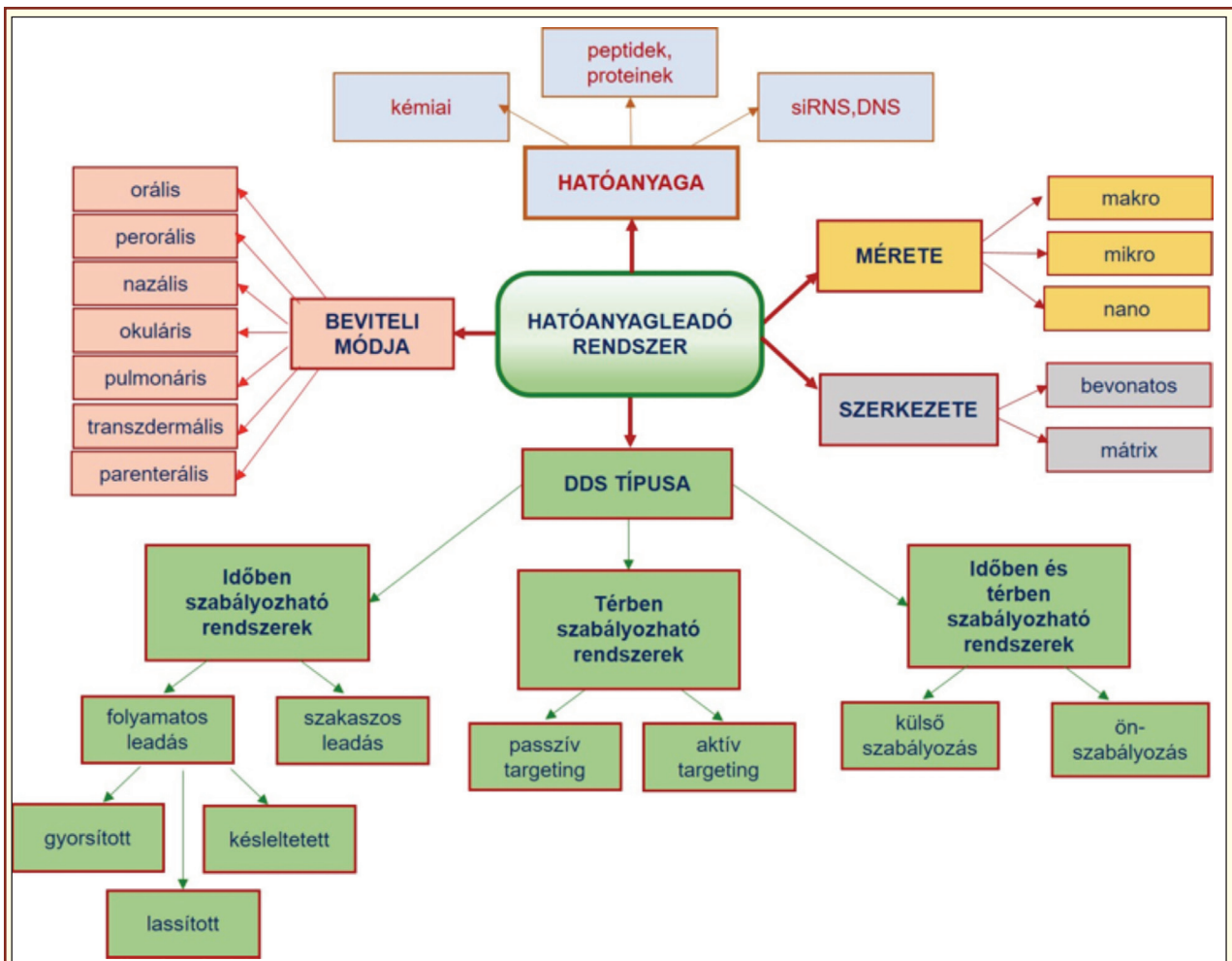


6. ábra: Út a személyre szabott gyógyszeres terápiáig

nyult genetikailag polimorfnek, ami különböző sebességű és típusú lebontási folyamatot eredményezhet, jelentősen befolyásolva a hatás kialakulását, erősségét, vagy a hatás csökkenését. A tumorelles 6-merkaptopurin és 6-tioguanin metabolizmusáért felelős thiopurin-metil-transzferáz enzim génjének polimorfizmusa csak 1%-os gyakoriságú, de a gyermekkori leukémiák kezelésekor toxikus reakciót, illetve terápiarezisztenciát okozhat, ami a genetikai diagnózis szükségességét támasztja alá.

A farmakogenomika a génstruktúra és a gyógyszer terápiás válaszána kapcsolatával foglalkozik. A farmakogenomika forradalmi változást hozhat a terápiában, amely már a köröki tényezők genetikai támadáspontján alapul.

A fentiek alapján egyre nagyobb hangsúlyt kell kapnia a személyre szabott gyógyszeres terápiának (*personalized medicine*) is, amely a hivatalos protokollok mellett figyelembe veszi a gyakorlatban nem ritkán előforduló egyedi különbségeket is (6. ábra). Ennek technológiai megoldása a szabályozott hatóanyag-leadású készítmények technológiájától, a további



7. ábra: A modern gyógyszeres terápia kialakításának összefüggés- és feltételrendszere



8. ábra: Az I. Magyar Biofarmáciai Szimpózium elnöksége: prof. Falkay György, prof. Szolcsányi János akadémikus, Dévay Attila és prof. Pethő Gábor



9. ábra: A szimpózium hallgatósága

biofarmáciai paraméterek (pl.: abszorpció sebessége, helye, ideje, disztribúció és metabolizáció) szabályozásán keresztül vezet, ami további megoldandó feladatok elé állítja a gyógyszerkutatókat (7. ábra).

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a korszerű hatóanyagleadó rendszerek a terápiás célnak megfelelő helyen és módon kerülnek a szervezetbe. Ennek megvalósítására olyan gyógyszerformát kell kifejleszteni illetve választani, amely ezt lehetővé teszi, és optimalizált összetétellel, szerkezettel, mérettel, stabilitással és hatékonysággal rendelkezik. Ezek a paraméterek szorosan összefüggenek egymással, és a készítménytervezés fontos részét képezik. Így juthatunk el a térben, időben, továbbá az időben és térben szabályozott rendszerekig, az önszabályozós, automatizált készítményekig, továbbá a személyre szabott terápiáig.

A fentiek talán elegendően meggyőző módon indokolják, hogy bizonyos területeken (a magyar gyógyszerészetben belül is) a paradigmaváltás, a szemléletváltozás elkerülhetetlenül szükséges. A párbeszéd és az együttműködés elősegítése, szakmai alapkérdések tisztázása céljából, a biofarmácia és a gyógyszerkutatás kapcsolatának, jelenlegi helyzetének áttekintésére a gyógyszeripar, az egyetemi intézetek és a kutatóhelyek témában érintett vezetőinek, képviselőinek jelenlétében 2014 októberében rendeztük meg az I. Magyar Biofarmáciai szimpóziumot a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézetében.

Az elhangzott előadások, majd az ezt követő vita, kérdések és hozzászólások egyértelműen tükrözték a kérdéskör fontosságát, aktualitását, a továbblépés szükségszerűségét. A rendezvény résztvevőinek állásfoglalása szerint indokolt ennek a tudományágnak a továbbfejlődése érdekében a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság keretein belül, egy önálló Biofarmáciai Szakosztály létrehozása. (Időközben a

Gyógyszertechnológiai Szakosztály keretein belül létrejött egy biofarmáciai munkacsoport. – a szerk.)

IRODALOM

1. Silberer, V.: Hidak a tudományban, Természet Világa, 134(9), (2003). – 2. Dévay A.: A gyógyszer technológia alapjai, egyetemi tankönyv, PTE, 2014. – 3. Csókay A., Czako G. Kellermayer M.: A gyógyítás szakralitása, Éghajlat kiadó, 2015. – 4. Amidon, G. L. et al.: Pharm. Res. 12(3), 413–419 (1995). – 5. Dévay A., Antal I.: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai, Medicina, Budapest, 2009. – 6. Dressman, J., Krämer, J.: Pharmaceutical Dissolution Testing, New York, Taylor & Francis. 2005. – 7. Martinez, M.N., Amidon, G.L.: J Clin Pharmacol 42, 620-643 (2002). – 8. Park, K.: J Control Release, 190, 3–8 (2014). – 9. Dévay A.: Gyógyszertechnológiai és biofarmáciai vizsgálatok, egyetemi tankönyv, PTE, 2015. – 10. Gupta, R.B.: Nanoparticle Technology for Drug Delivery, Taylor & Francis New York, 2006. – 11. Uchegbu, I.F., Schätzelin, A.G., Cheng, W.P., Lalatsa, A.: Fundamentals of Pharmaceutical Nanoscience, Springer, 2013.

DÉVAY, A.: **Drug generations, new treatment options, research and development trends**

The drug discovery and development unique way to integrate them into the (eg.: physics, chemistry, physics, chemistry, biology, microbiology, nanotechnology, genetics, biotechnology) scientific findings to promote the development of new, disease prevention, diagnosis and treatment of applicable procedures.

The biopharmacy plays an important role in drug discovery and unique way of thinking based on development of new drug generation. The right to access biopharmaceutical and therapeutic properties, the dissolution of an active ingredient, migration and regulating the absorption of the drug molecule was necessary to prepare a more thorough, more complex, programmable drug delivery systems to develop. So to get to the space, time, and the time and space controlled systems, the önszabályozós, automation products, and personalized therapy.

PTE Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet, Pécs, Rókus u. 2. – 7624

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

