

Biopharma Philadelphiában

A Biopharma 2017 egy jól szervezett tudományos program, amely magában foglalja az interaktív vitafórumokat, a vitaindító előadásokat, a plenáris tárgyalásokat és a poszter szekciók adta párbeszéd lehetőségét. A 2017 nyarán Philadelphiában megrendezett összejövetel témája a gyógyszer adagolását, a gyógyszer toxicitását, a kutatás új megközelítési módjait érintő kérdések megválaszolása volt. A konferencia szervezői kiemelt figyelmet fordítottak az orális termékek biológiai egyenértékűségével kapcsolatos kérdésekre, a 21. századi gyógyszeripari innovációra, a nemzetközi szabályozási normák új tudományos megközelítéseire. A konferencia felkeltette a biopharma-laboratóriumok, a gyógyszerészek, a klinikusok, a kutatók, az egészségügyi szakemberek, a diákok, az üzletemberek figyelmét. A fórumok és a kiállítás alkalmat adott arra, hogy az érdeklődő megismerje a kutatás legújabb eredményeit, a technológiai fejlesztéseket. Kiemelt szempont volt a bemutatott fejlesztéseknél a terápiás szempontok érvényesítése.



A rendezvényen a biopharmaceutikát úgy definiálták, mint a szisztémás keringést biztosító hatóanyag sebességét és mennyiségét befolyásoló tényezők tanulmányozására alkalmas szakterületet és ezen információk felhasználásának szakterületét a gyógyszertermékek terápiás hatékonyságának optimalizálása céljából. A gyógyszer mozgásának folyamatát a beadás helyétől a szisztémás keringésig abszorpciónak nevezik. A hatóanyag koncentrációja a plazmában, és így a fellépő hatás kezdete, valamint a válasz intenzitása és időtartama függ a hatóanyag biológiai hozzáférhetőségétől a dózisformájától. A biológiai hozzáférhetőség meghatározza a gyógyszer felszívódásának sebességét és mértékét (mennyiségét). A gyógyszer biológiai hasznosíthatóságának bármilyen változása tükröződik a farmakológiai hatásaiban. A gyógyszer terápiás aktivitásában szerepet játszó egyéb folyamatok – az elosz-

lás és az elimináció – vizsgálata értékes információkat nyújt a terápia szempontjából.

Fontosnak tartják az újszerű megközelítéseket. A kutatási program célja, hogy vizsgálja in vivo modellekben a gyógyszerbeadás módjait és a célt aktiv helyek működését. Egy innovatív, élvonalbeli és multidiszciplináris együttműködés kialakítása a kutatócsoportok között lehetővé teszi klinikai modellek felállítását. Ebben érvényesülnie kell a gyógyszerészeti technológiának, az anyagtudománynak, a farmakokinetikának, a gyógyszer metabolizmusnak, a toxikológiának, az onkológiának, a gasztroenterológiának, az endokrinológiának, az urológiának és a szabályozási tudománynak.

A konferencia nem kerülhette meg az antibiotikumok problémáit. A gyógyszerek klasszikus felfedezésének módszere, amellyel nagy áteresztőképességű szűrési módszerekkel keresik és azonosítják az új reményteljes molekulákat, vegyületek, mind a szintetikus, mind a természetes anyagok közül, hogy új gyógyszerek jöhessenek létre sajnos nagyon kevés sikert hozott a fertőzésellenes gyógyszer felfedezése területén. A kórokozó túléléséhez szükséges molekuláris célpontok és az intakt sejtekben aktív vegyületek azonosítása kihívást jelentő feladat. Ezen a területen minden tapasztalat hasznos lehet a jövőre nézve.

Külön szekció foglalkozott a gyógyszerek kiürülésével a szervezetből. Az elméleti megközelítések mellett a gyakorlati tapasztalatoknak is jelentős a szerepe, ugyanis sok esetben a mérhetőség jelentős problémákat jelent. A gyógyszeres elimináció a gyógyszerek irreverzibilis eltávolítását jelenti a szervezetből. A szisztémás gyógyszerabszorpció után megfigyelt csökkenő plazma-hatóanyag-koncentráció azt mutatja, hogy a hatóanyag kiürül a szervezetből, de azt nem jelzi, hogy melyik eliminációs folyamat játszódtott le. Arról számoltak be, hogy a gyógyszeres elimináció általában két fő összetevőjét érdemes vizsgálni a kiválasztódást és a biotranszformációt. A nem illékony gyógyszerek elsősorban a vesén keresztül ürülnek ki. A folyamatban a gyógyszermaradvány áthalad a vesén keresztül a húgyhólyagon és végül a vizeletbe kerül. A gyógyszer kiválasztódásának egyéb útjai is lehetnek. A gyógyszer kiválasztódhat az epébe, a verejtékbe, a nyálba, a tejbe (laktáció útján) vagy más testnedvekbe. Az illékony gyógyszerek, például a gáz-halmazállapotú érzéstelenítők, az alkohol vagy a nagy volatilitású gyógyszerek a tüdőn keresztül távoznak a levegőbe. A gyógyszer kiürülése a szervezetből komplex folyamat. Bár a szerv-

rendszereknek specifikus szerepe van, a szerveken belüli szövetek nem strukturálisan homogének, és az eliminációs folyamatok minden egyes szervben változhatnak, a gyógyszeres elimináció modelljét egy általános elsődrendű eliminációs sebességi eljárás modellezi. A tisztulást lehet meghatározni úgy, mint az időegységenként a szervezetből távozó gyógyszer-hatóanyag mennyiségét. Általában a mennyiséget folyadék térfogatban adják meg (ml / perc vagy liter / óra), mivel minden gyógyszer feloldódik és eloszlik a test folyadékaiban.

Egyes esetekben a gazdaságos üzleti modellek nem működnek. Ilyenkor a hagyományos K + F modellek sem működőképesek. Elég talán csak utalni a kis betegkört érintő gyógyszerekre. A biológiai gyógyszerek esetében ezért nagy jelentősége van az együttműködésnek, a kooperációnak. A klinikai fejlesztési programok sikerét az biztosíthatja, ha megfelelő platformok tudnak kialakulni. Külön is foglalkoztak az élő szervezetből, például vírusból, génből vagy fehérjéből előállítható készítményekkel. A szervezet természetes fertőzésre és betegségekre gyakorolt hatásának szimulálása fontos a gyógyszerfejlesztés szempontjából is. A gyulladásos betegségek esetén fontos lehet a tünetekért, a károsodásért felelős fehérjék, sejtek, és útvonalak pontos célzása a megfelelő gyógyszerekkel, hatóanyagokkal.

A gyógyszergyártás kérdéseivel foglalkozó konferencián megállapították, hogy a gyógyszergyártási műveletek nem hatékonyak és költségesek. A többi ipari ágazathoz képest a modern mérnöki folyamattervezési elvek, az új mérési és vezérlési technológiák, valamint a tudásmenedzsment rendszerek bevezetésének mértéke alacsony. Lehetőség van a hatékonyság javítására. A minőségbiztosítás révén tökéletesített tervezés és ellenőrzés sokat javíthat a helyzeten. Ezt mérnöki szempontból általában nem ismerik fel. A minőség és a termelékenység javítása közös elem. A nem kívánatos eltérések csökkentése a folyamat megértésével kezdődik. A felesleges változások csökkentése „win-win” lehetőséget biztosít mind a közegészségügy, mind az ipar szempontjából. A gyógyszeripari termékek, gyártási technológiák és gyakorlatok általában hasonlóak az innovatív és a generikus gyártóknál, a hatékonyság javítása lehetőséget biztosít mindkét szektorban. A 21. században is nélkülözhetetlen a hatékony és biztonságos amerikai gyógyszergyártási ágazat.

Az egészség meghatározása időről időre napi-rendre kerül. Emögött minden bizonnyal az is meghúzódik, hogy mely ágazatok és milyen mértékben tehetők felelőssé az egészség meglétéért és esetleges hiányáért. A biológiai folyamatok jelentős

része és az emberi szervezet természetes gyógyító képessége ismert. Sokat tudunk szellemi, érzelmi és fizikai szempontból a betegségről. A pontos definíció megadása ennek ellenére nem könnyű. A betegség azt jelenti, hogy a szervezet szabályozása nem működik megfelelően, és vissza kell kapcsolni annak természetes dinamikus állapotába, ahol az immunrendszer teljesen szabályozottan működik. A betegség tüneteinek megismerése után a kiváltó okokat keresik. Ezek a megelőzés szempontjából lehetnek fontosak. A betegséget kiváltó okok több tényezőtől állhatnak, amelyek idővel összefüggő rendszert képezhetnek. Ennek megfelelően elemzik az ember környezetét és magát az embert. Fontos az étkezés, a diéta, az élelmiszer-allergia, a bélrendszeri zavarok, a családi anamnézis, a stressz, a környezeti tényezők, a nehézfémek, a fogászati problémák, a savtúltengés, a trauma, a baktériumok vagy vírusok okozta fertőzés, vagy elektromágneses zavarok.

A biológiai hasznosulás és a biológiai egyenértékűség kérdéseivel foglalkozó szekció is kiemelt figyelmet kapott a résztvevők részéről. A különböző gyógyszerkészítmények értékelése alapvetően azt feltételezi, hogy két termék egyenértékű akkor, ha a vizsgált hatóanyag felszívódásának mértéke és értéke nem mutat szignifikáns különbséget a referenciaanyag felszívódásának mértékétől és értékétől, amikor ugyanazon dózisban adták be a terápiás összetevőiben hasonló kísérleti körülmények között. A beadás történhet akár egyetlen dózisban, akár többszörös dózisban. Az FDA azt fogadja el, hogy a gyógyszerkészítmény terápiásán egyenértékű az innovatív termékkel, ha gyógyszerészetileg egyenértékű, azaz ugyanaz a hatóanyag, a dózisforma, az erősség és a beadás módja, valamint bioekvivalens. A terápiásán egyenértékű termékek felcserélhetők. Abban az esetben, ha az abszorpció mértéke ténylegesen különbözik a termékek között, akkor annak tükröződnie kell a javasolt termékneven, és világosan be kell mutatni, hogy ez nem lényeges a krónikus gyógyszerkészítmények hatóanyag-koncentrációjának elérésében, vagy ki kell mutatni, hogy orvosilag jelentéktelen a különbség. A gyakorlatban az egyenértékűség jelzi, ha a lényeges farmakokinetikai paraméterek megegyeznek a referencia termékével, pontosabban egy előre meghatározott megbízhatósági intervallumba esnek.

Egyes speciális esetekben eltekintenek attól, hogy drága és időigényes in vivo vizsgálatokkal meghatározzák két gyógyszeripari termék egyenértékűségét és elfogadják a feloldódási tesztet az egyenértékűség eldöntéséhez.

A hatóanyag oldhatóságának javítása fontos kérdés lehet új készítmények esetén. Számos módszer ismert a vízben gyengén oldódó hatóanyag oldékonyságának javítására és ezzel a biológiai hozzáférhetőség biztosítására. A rosszul oldódó gyógyszerek szolubilizálása gyakran tapasztalható kihívás az új kémiai egységek vizsgálata, valamint a formulálás kialakítása és fejlesztése során. Minden felszívódó hatóanyagoknak az abszorpció helyén vizes oldat formájában kell jelen lennie. Az „oldhatóság” az oldott anyag adott oldatában oldható anyag maximális mennyisége. Mennyiségi meghatározás szerint az oldott anyag koncentrációja telített oldatban bizonyos hőmérsékleten. Minőségi értelemben az oldhatóság lehet két vagy több anyag spontán kölcsönhatása homogén molekuláris diszperzió kialakítása céljából. A telített oldat olyan, amelyben az oldott anyag egyensúlyban van az oldószerrel.

A dózisformák különböző típusainak megkülönböztetésére a fizikai állapotuk szolgál. Lehetnek gáznemű (pl. érzéstelenítés), folyadék (pl. oldatok, emulziók, szuszpenziók), félszilárd (pl. Krémek, kenőcsök, gélek és paszták) és szilárd dózis formák (pl. porok, granulátumok, tabletták és kapszulák). A legtöbb dózisforma több fázist tartalmaz. Néha egy dózisforma fázisai azonos állapotúak, például az emulzió két folyékony fázist (olaj és víz) tartalmaz. Ha mindkét fázis folyékony, fizikai tulajdonságaikban, például sűrűségükben és elektromos vezetőképességükben különbözhetnek egymástól, és egy interfésszel egymáshoz kapcsolódnak. Gyakrabban a dózisforma különböző állapotú fázisokat tartalmaz. Például a szuszpenzió folyadékot és szilárd fázist tartalmaz. Ezért a gáznemű, folyékony, félszilárd vagy szilárd dózisformákba való besorolás néha kissé önkényesnek tűnhet. Végül, ezeknél a többfázisú dózisformáknál általában egy vagy több fázis diszpergálódik, míg a többi fázis folyamatos. Egy szuszpenzióban a szilárd fázis diszpergált és a folyadékfázis folyamatos, és olajvízben emulzió formájában az olajos fázis diszpergálódik, és a vízfázis folyamatos. Bizonyos dózisformákban a fázisok típusának és számának meghatározása nem annyira egyszerű.

Jelentős figyelem fordult a célzott terápiák felé. Az orvostudomány egyik legnagyobb kihívása ma az, hogy a gyógyszereket kifejezetten a megfertőzött sejtekhez szállítsa. Nano méretű hatóanyag hordozók képesek válaszolni erre a kihívásra. A nanorészecskék átléphetik az eddig áthatolhatatlan korlátokat és általuk elérhetők a különböző szövetek, továbbá biztosítható célzott formában a javítást igénykő sejt elérése. Újabb fejleményről is beszámoltak. Az jelentős anyagtudományi együtt-

működés eredményeként mezopórusos szilícium-dioxid nanorészecskékkel (MSN) célzott gyógyszeradagoló készült. Bemutatták a közelmúltbeli fejleményeket, amelyekkel az MSN-ek a hatóanyag-szállítás fejlesztésének élvonalába kerültek. Nagy érdeklődést váltott ki a gyakorlati alkalmazás „intelligens” daganatellenes terápiák esetében. Az MSN-ek nagy felületének és szabályozható felületi működésének köszönhetően ezek nagy mennyiségű hatóanyaggal kezelhetők és homogenizáló molekulákhoz kapcsolódva megkönnyítik az aktív célzást, miközben nyomon követhetők (fluoreszkáló vagy mágnesesen aktív).

A gyógynövény-gyógyszer kölcsönhatás kiemelkedően jelentős kérdés a gyakorlatban. Eddig nagyon kevés incidensről számoltak be. A gyógynövény-gyógyszer interakciókról az első jelentések egy évtizeddel ezelőtt jelentek meg. Gondot jelentett, hogy a gyógynövényekről és a gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetőségeiről olyan keveset tudunk. Feltételezték, hogy az incidensek csak a „jéghegy csúcsa” lehet. Gyakorlatilag minden orvostudós, aki áttekintette a szakirodalmat, elismerte a jelentések kis számát, de arra a következtetésre jutott, hogy a gyógynövény-gyógyszer interakciók problémája komoly, aminek feltárását folytatni kell. Néhány esetben a kölcsönhatások súlyos következményekkel járhatnak. Konkrét példákat is megemlítették. Feltették a költői kérdéseket:

- Növelje vagy csökkentse a vér hígító hatását, például a warfarint, ami vérzéses epizódhoz, vagy veszélyes vérrög képződéséhez vezet;
- Csökkentse a vérnyomáscsökkentő gyógyszer hatását, ami magas vérnyomáshoz és strokehoz vezet;
- Csökkentse a fertőzés elleni szer hatását, és hagyja, hogy a fertőzés elszabaduljon;
- Növelje a cukorbetegség elleni gyógyszer hatását és a vércukorszintet veszélyesen alacsony szintre csökkentse.

A biotechnológiai cégek különösen fontosnak tartják a piaci információkat. Az ágazatban megszokott analitikus piackutatás számukra nem megfelelő. Fontos az adatok gyűjtése, elemzése és értelmezése továbbá a piaci környezet megismerése egy adott gyógyszer esetében. A gyógyszeripari piackutatás elsődleges célja, hogy minél realisztikusabb és objektívabb képet adjon egy adott gyógyszerészeti termék marketing lehetőségeiről, lehetővé téve ezáltal a lehető legkorábban a fejlődési potenciáljával járó esélyeket és kockázatokat. A biopharma-ipar a globális gazdasági fejlődés egyik legfontosabb szereplője. A globális biofarmakonok piaca 2009-ben 106 milliárd USA dollár volt. A globális biogyógyszeripar jelenleg megha-

ladja a 145 milliárd USA dollárt, a Bio Plan Associates által végzett kutatások szerint. A piac 2013-tól 2018-ig terjedő időszakban 2,3 százalékos éves növekedési ütemet (CAGR) produkált. Az Egyesült Államok a világ legnagyobb gyógyszerpiaca és világviszonylatban vezető a biofarmakológiai kutatás területén. A biogyógyszerészeti kutatások intenzíven folynak, jelenleg több mint 5000 új, jelenleg fejlesztés alatt álló gyógyszer van a világon, és körülbelül 3400 vegyületet vizsgálnak jelenleg az Egyesült Államokban. San Antonio számos olyan gyógyszeripari cég otthona, mint a Bio-Numerik Pharmaceuticals, Evestra, Genemed szintézis, GenSpera, Genzyme, Ockham Development Group, Radiant Research, SRI International és az olyan egyetemek, mint a Texas Egyetem.

A Kábítószer Expo egy 1 napos rendezvény, amelyet 2017. áprilisában tartottak a Westley-i

Shiplej-arénában, Amerikai Egyesült Államokban. Ez az esemény több mint 50 kiállítót vonzott, akik a függőséggel kapcsolatos szolgáltatásokat nyújtják, bemutatják a kábítószer-használat veszélyeit, és következményeit.

Szintén 2017 áprilisában rendezték meg a Ritka Betegségek Világkongresszusát az Amerikai Egyesült Államokban. A rendezvényen több mint 150 előadó fejtette ki véleményét mintegy ezer résztvevő előtt. A résztvevők széles körére jellemző, hogy részt vettek a nagy gyógyszergyártók, biotechnológiát alkalmazók, a finanszírozók, a betegcsoportok, a tudósok és a kormányzati szervek képviselői. 2017-ben a World Orphan Drug Congress USA összegyűjtötte a tudományos innováció és kereskedelem világát, a két nagyon fontos területet.

F.T.

Molekuláris biomarker laboratóriumot hoznak létre

A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal „Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ – Kutatási infrastruktúra fejlesztése” címmel pályázatot hirdetett felsőoktatási intézmények által vezetett konzorciumok részére 2016 júliusában. A Kacs Kovics Imre, az ELTE TTK Immunológiai Tanszékének tanszékvezető egyetemi tanára által koordinált, „Molekuláris biomarker kutatási és szolgáltatási központ kialakítása az ipari igények kiszolgálása érdekében” című projekt több, mint 2,5 milliárd forintnyi pályázati támogatásban részesült. A projektet megvalósító konzorcium vezetője az Eötvös Loránd Tudományegyetem, tagjai a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontja, a Servier Gyógyászati Vegytani Kutatóintézet Zrt., valamint a CRU Hungary Egészségügyi és Szolgáltató Kft. A gyógyítást és kutatást is támogató Biotechnológiai Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ alakult az ELTE-n. A személyre szabott terápiától a mainál eredményesebb gyógyulást várunk. A modern, célzott terápiák a molekuláris diagnosztikán, azaz a molekuláris biomarkerek elemzésén alapulnak, amelyek segíthetik a betegség diagnózisát, előre jelezhetik kialakulását vagy kimenetelét. Molekuláris biomarkereket alkalmaznak egyes betegségek esetén a legmegfelelőbb terápia meghatározására vagy a kezelés hatékonyságának és biztonságosságának monitorozására is. Elemzésük nagyon széleskörű természettudományi ismereteket igényel, amely a Lágymányosi Campuson, az ELTE-n és az MTA TTK-n magas szinten és kellő kapacitással van jelen. A konzorcium célul tűzte ki,

hogy a hazai molekuláris biomarker kutatás élére álljon, és a gyógyszeripar, a klinika, a hazai egészségbiztosítás, valamint a lakosság felé is szolgáltatási portfólióval jelenjen meg. Magyarországon, sőt Közép- és Kelet-Európában széles metodikai spektrumot felölelő, többféle betegcsoportot elemző, nemzetközileg is akkreditált laboratóriumot mindeddig nem alakítottak ki, és jelentős a lemaradás a hazai molekuláris biomarker kutatásban is. Ezt felismerve a konzorcium egy olyan – nemzetközi akkreditációkkal is rendelkező – molekuláris biomarker laboratóriumot kíván létrehozni, amely képes a klinikai vizsgálatokat kimagasló színvonalon támogatni (így számít a klinikai vizsgálatokat végző intézményekre, gyógyszerfejlesztő és -gyártó vállalatokra). Továbbá, amely a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő és a lakosság részére is magas minőségű, a kutatók és orvosok számára pedig a diagnosztikai tevékenységüket, gyógyító munkájukat támogató szolgáltatást végez majd. A konzorcium kutatócsoportjai ehhez szorosan illeszkedő kutatás-fejlesztési tevékenységeket is megvalósítanak: genetikai, proteomikai, valamint élősejtes funkcionális elemzéseken keresztül. A projekt elemzési és a kutatási tevékenységei által generált, nagy mennyiségű biológiai információ feldolgozására és – a kutatók, valamint klinikusok számára történő – értelmezésére jelentős mértékű bioinformatikai fejlesztést is tervez a konzorcium. A tervezett tevékenységek együttesen alappilléreként szolgálhatnak a hazai molekuláris biomarker kutatási és szolgáltatási terület számára.

forrás: MedicalOnline, ELTE