

Eredeti gyógyszerkutatás

ELTE TTK vegyészhallgatók
számára

Dr Arányi Péter
2009 március, 2.ea.

A XX. század legnagyobb orvosi felfedezései

- Mass immunization (Polio Vaccine, Smallpox eradication)
- Penicillin; antibiotics
- Cancer drugs
- Heart disease advances (surgery; drugs)
- Oral contraceptives
- Organ Transplants
- Tobacco linked to cancer
- Imaging (X-ray, CT, MRI)
- DNA and genetics (double helix; human genome map)
- HIV (virus identification, AIDS drugs)

(D. Gillings, Quintiles, 2008)

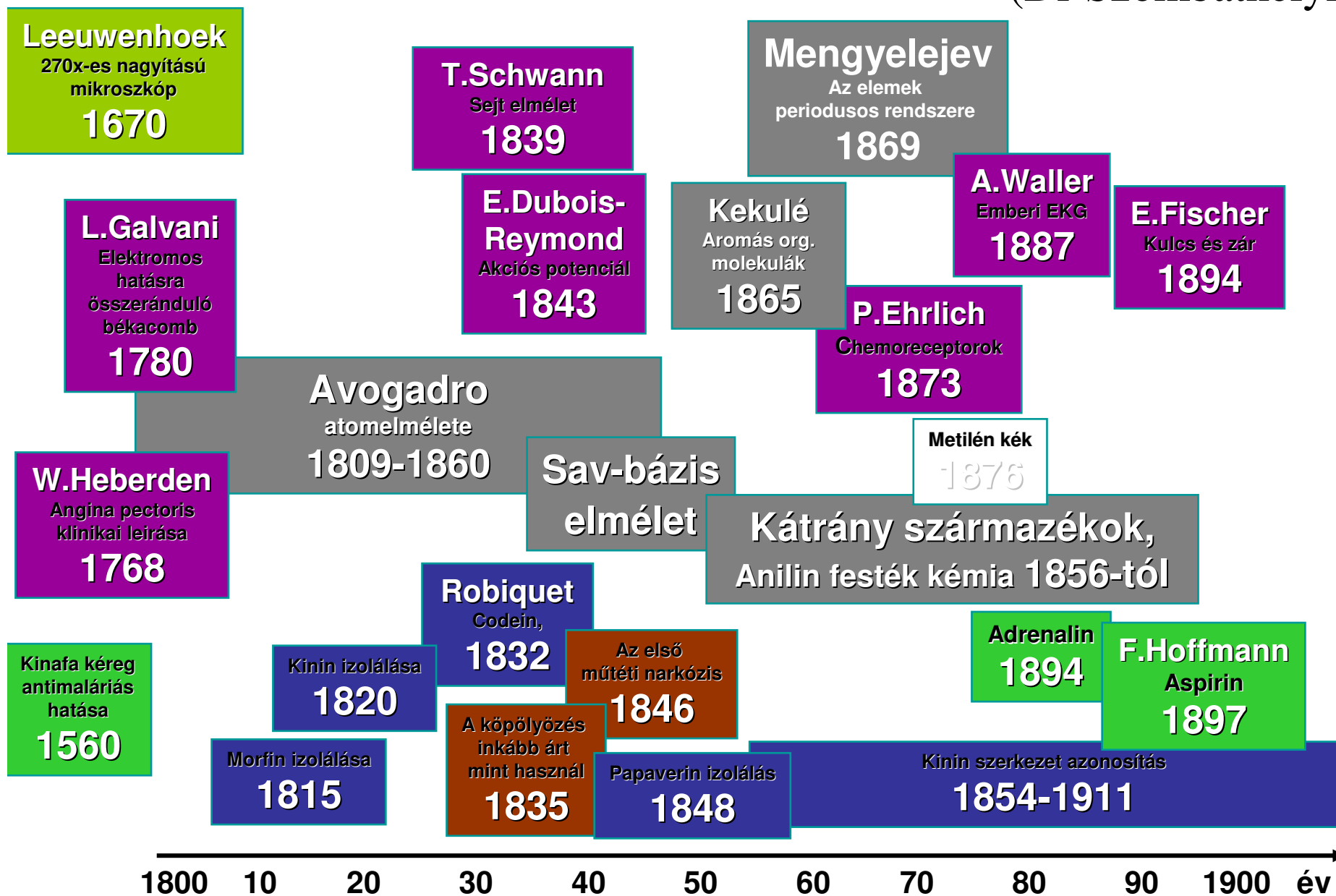
982 Novel Drug Therapies: 1963-2006

- 1960s: Beta Blockers
- 1970s: Cancer drugs, ACE Inhibitors
- 1980s: Antipsychotics, Antidepressants, Antivirals (Herpes; HIV),
First monoclonal antibody (OKT)
- 1990s: Alzheimer's drugs, Smoking cessation drugs, Asthma (corticosteroids), Statins (cholesterol reducers)
- 2000s: First Cancer Vaccine (HPV),
First Gene Therapy (neck cancer)
Benefits of Clinical Trials

Sources: FDA; Dorland Healthcare Information, 2004; FDA Medical Milestones of the Last Millennium

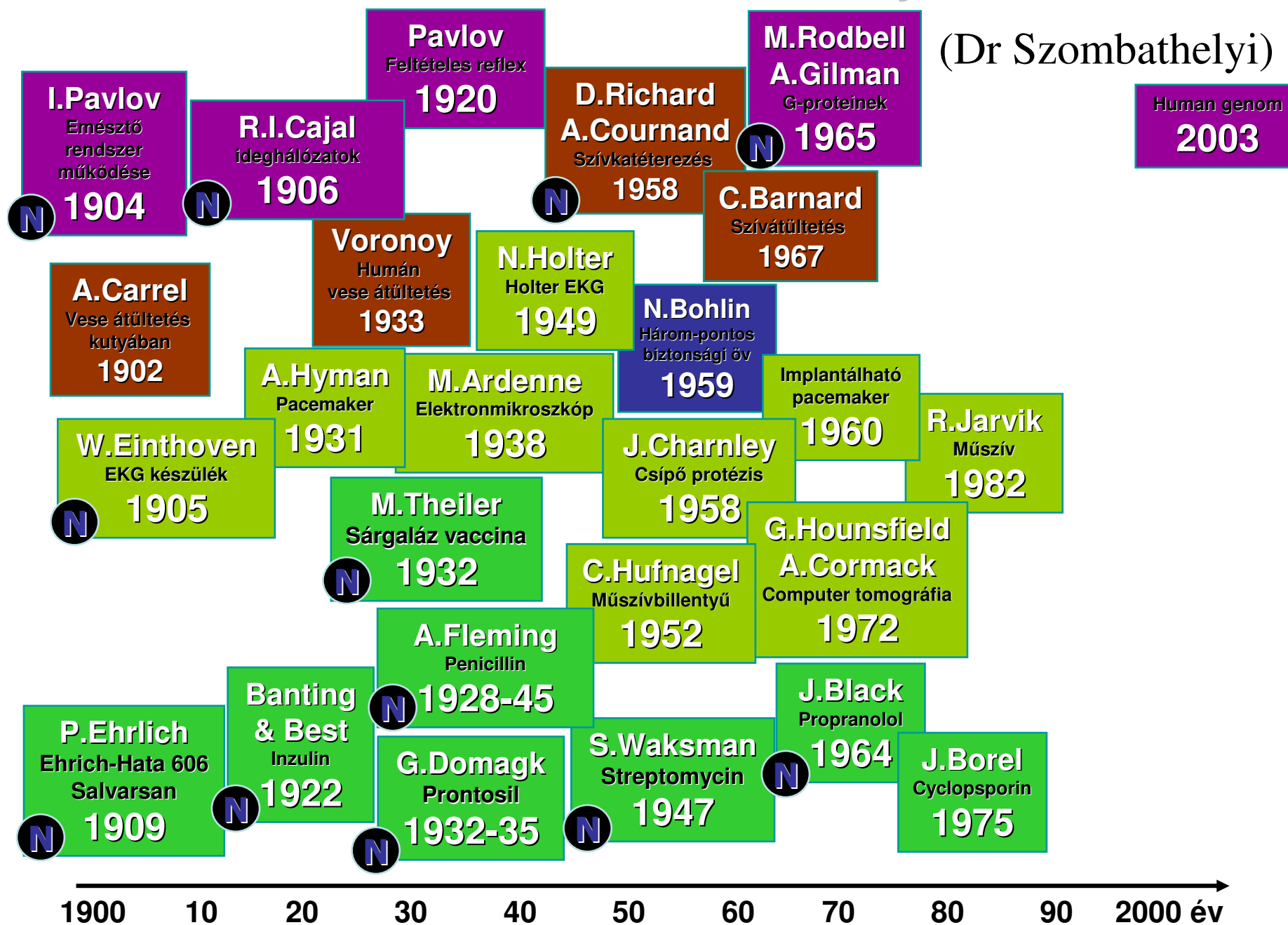
Főbb állomások az orvostudományban 1800-1900

(Dr Szombathelyi)

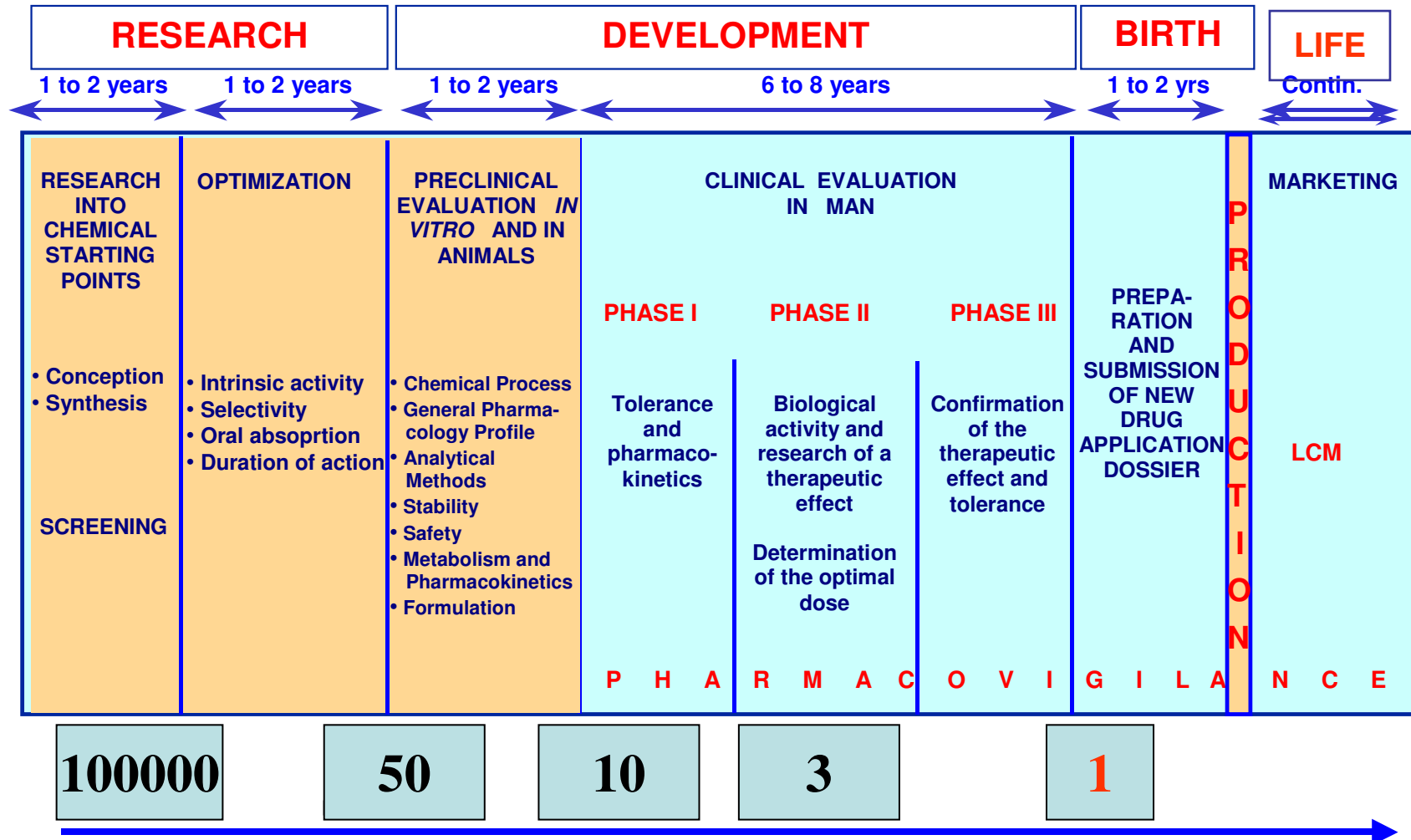


Főbb állomások az orvostudományban 1900-2000

(Dr Szombathelyi)



EVOLUTION OF A DRUG



A GYÓGYSZERKUTATÁS MULTIDISZCIPLINÁRIS TEVÉKENYSÉG

Felfedező kutatás	Preklinikai fejlesztés	Klinikai fejlesztés	Törzs-könyvezés	Forgalmazás
<p>Szintetikus vegyész Gyógyszer-vegyész Analitikus Molekuláris biológus Biokémikus Farmakológus Informatikus (orvos) (közgazdász) (szabadalmi ügyvivő)</p>	<p>Szintetikus vegyész Analitikus Gyógyszerész Farmakokinetika /metabolizmus szakember Toxikológus Minőség-biztosító Informatikus</p>	<p>Klinikus (orvos) Gyógyszerész Analitikus Farmakokinetika/ metabolizmus szakember Informatikus</p>	<p>Minden korábbi fázis szakmai képviselői Törzskönyv-vezési szakember Informatikus</p>	<p>Orvos Gyógyszer-biztonsági szakember Gyártó (vegyész/gyógyszerész) Logisztikai szakember Gyógyszerész Marketing szakember Informatikus ⁷</p>

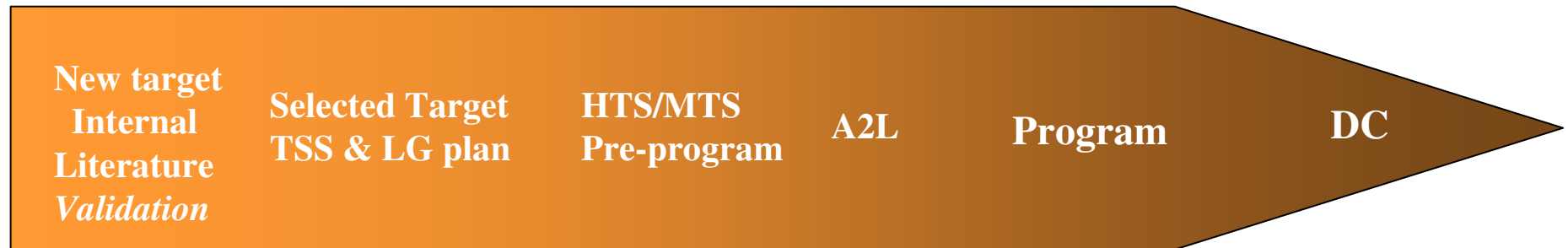
Gyógyszerkémia (orvosi kémia)

- Feladata: gyógyszermolekulák tervezése, szintézise, fejlesztése
- Interdiszciplináris tudomány
 - Szerves kémia
 - Elméleti (computational) kémia
 - Fizikai kémia
 - Farmakológia
 - Molekuláris biológia

Felfedező megközelítés

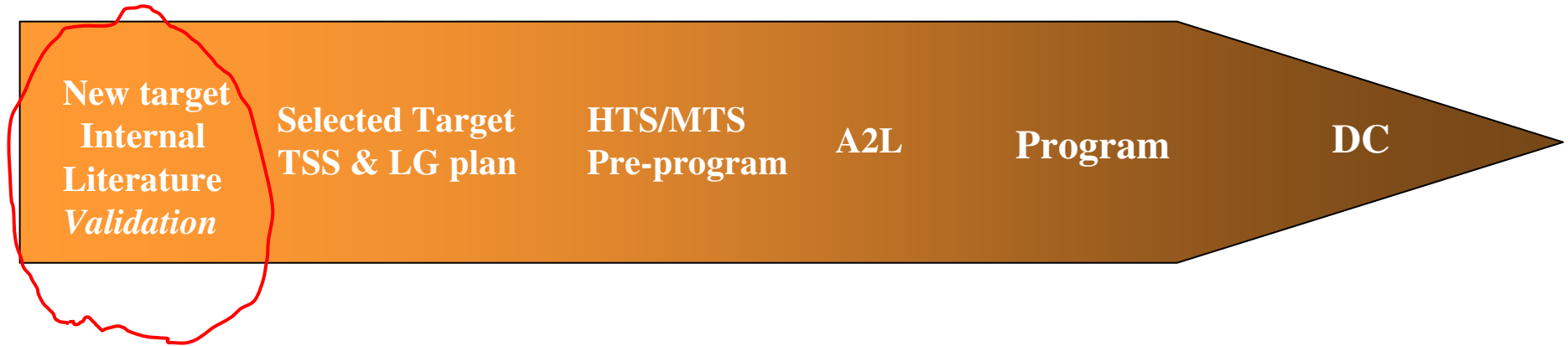
- „Biology driven”
- Originális biológiai célpont kihasználásán alapszik, amelynek feltehetően szerepe van egy betegség kialakulásában.
- Olyan új vegyületeket kell találni, amelyek a biológiai célpont aktivitását befolyásolják és egyúttal a terápiás indikációt is meghatározzák.

How do we proceed?



Use rational approaches and structural information to enhance
and facilitate Drug discovery and optimisation

How do we proceed?



Use rational approaches and structural information to enhance and facilitate Drug discovery and optimisation

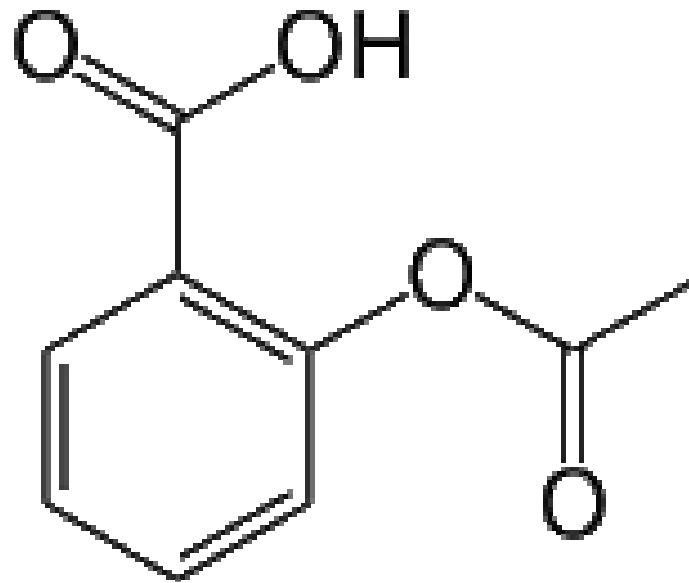
Vezető termékek molekuláris célpontjai

- Prilosec (omeprazol) ➤ H/K ATPase
- Zantac (ranitidine) ➤ H₂ receptor
- Zyrtec (cetirizin) ➤ H₁ receptor
- Viagra (sildenafil) ➤ PDE5
- Celebrex (celecoxib) ➤ COX2

Vezető termékek molekuláris célpontjai

- Plavix (Clopiogrel) ➤ P2Y₁₂ receptor
- Aprovel (Irbesartan) ➤ AT₁ receptor
- Arixtra
(Fondaparinux) ➤ Xa faktor
- Stilnox (zoldipem) ➤ GABA receptor
- Rimonabant ➤ CB₁ receptor

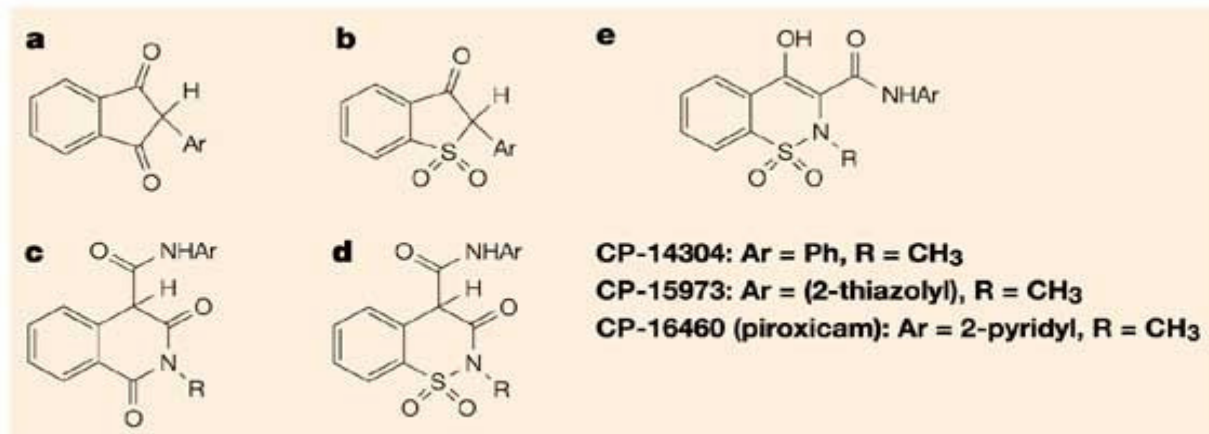
aspirin



acetilszalicilsav

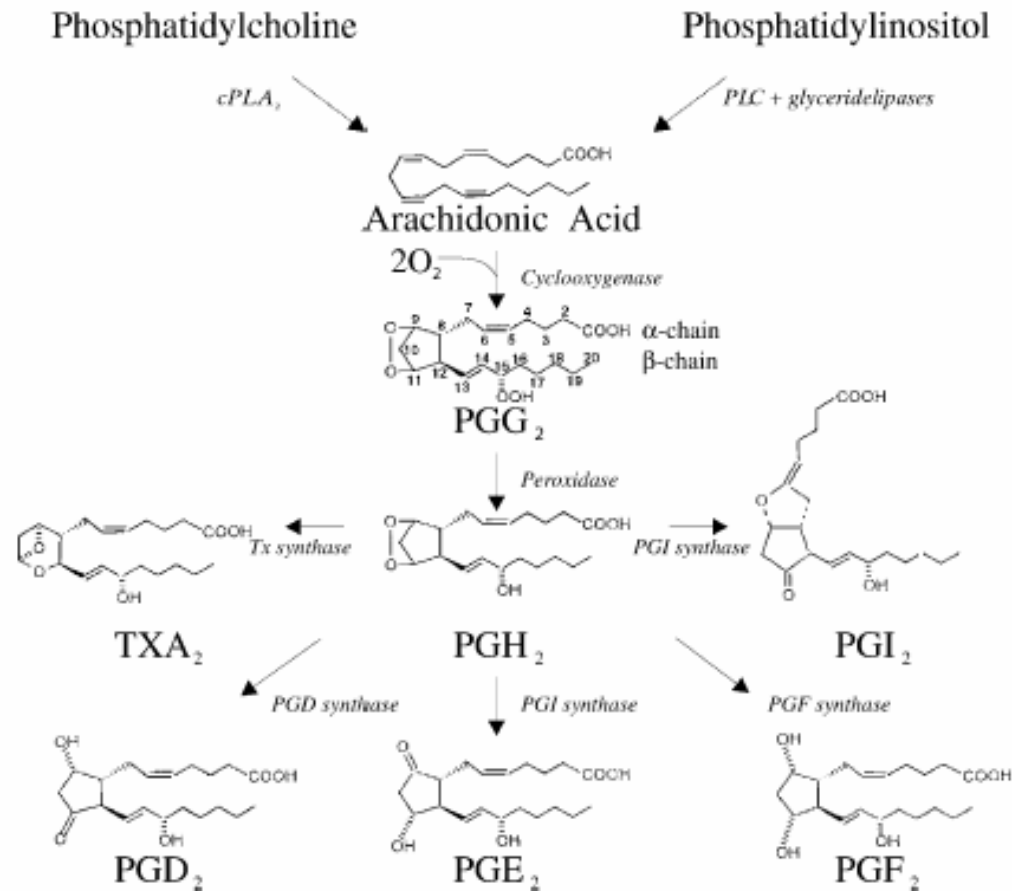
Discovery of piroxicam

- Antiinflammatory
- Acidic but not carboxylic acid
- Potent in animal models
- Long plasma half life (resistant to metabolism)
- Safe for arthritic patients (long treatment)
 - » a-d: g amounts tested in dogs; all failed
 - » e: carboxamide introduced by intuition
 - » SAR on several hundred analogs yielded piroxicam in 1980



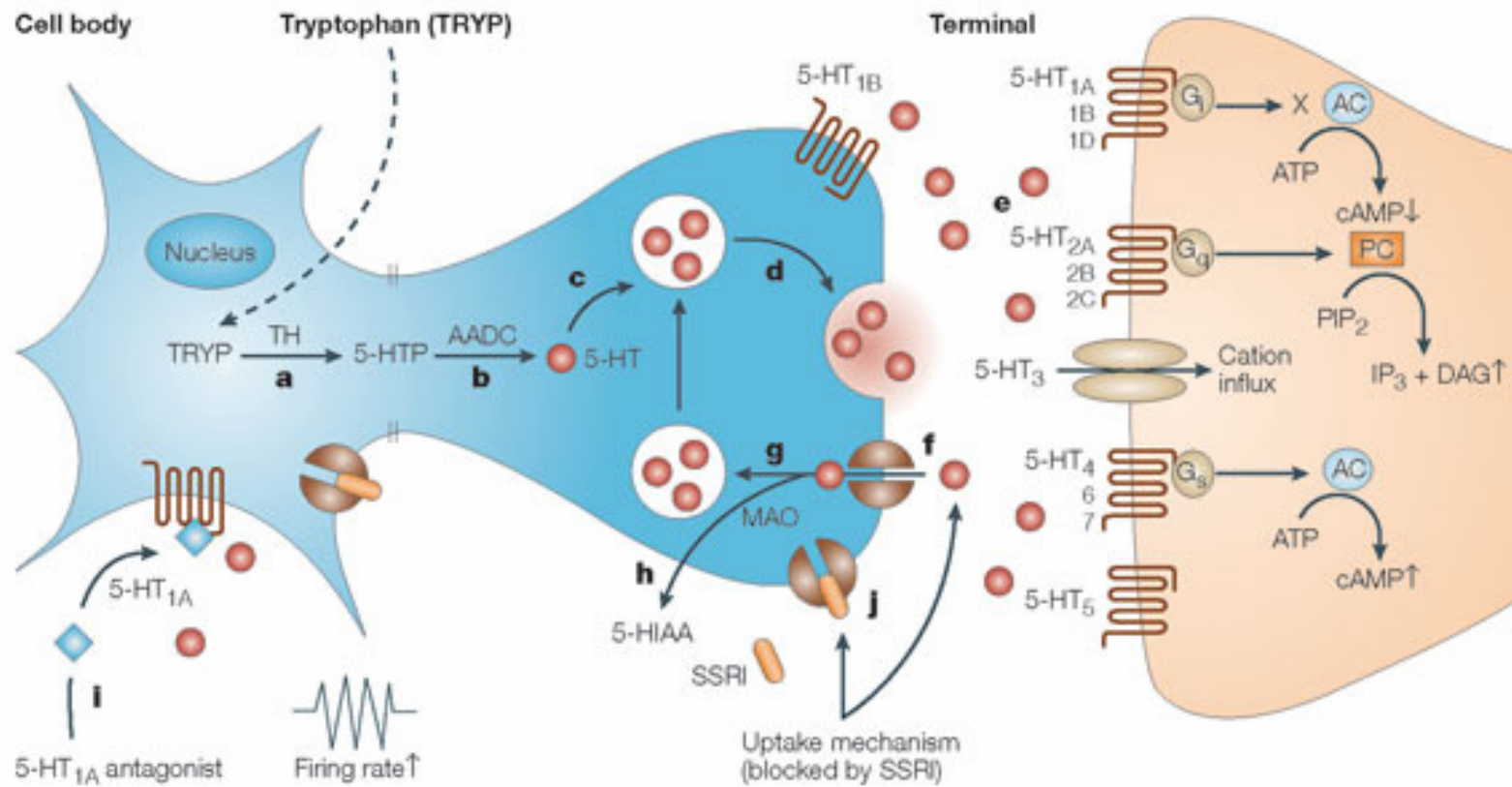
after 18 years of research

AA metabolism



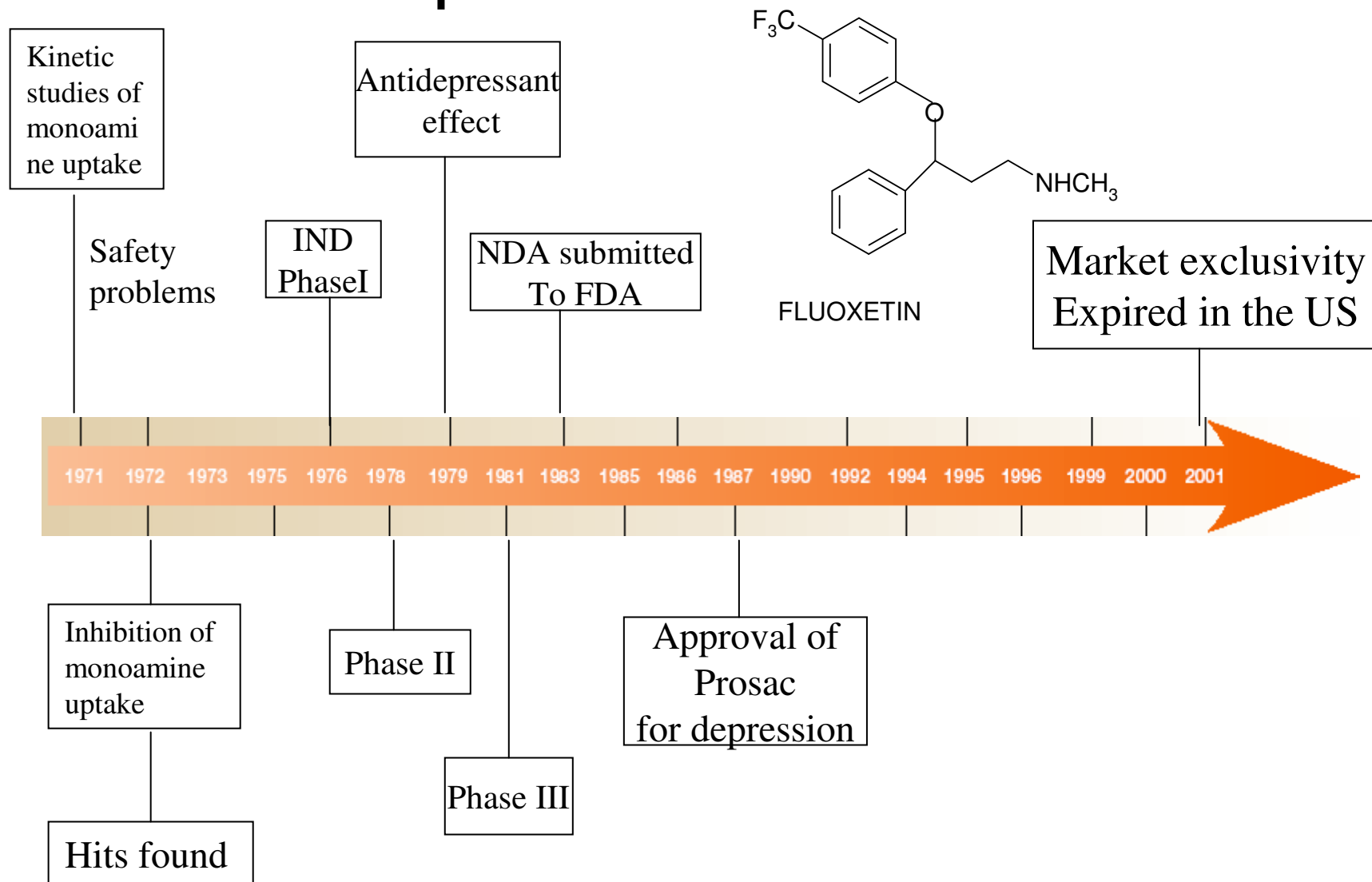
Fluoxetin: új típusú antidepresszáns

Serotonin in the CNS



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Drug Discovery

Development of Fluoxetine



Secretion Of Parietal And Non Parietal Cell Juice

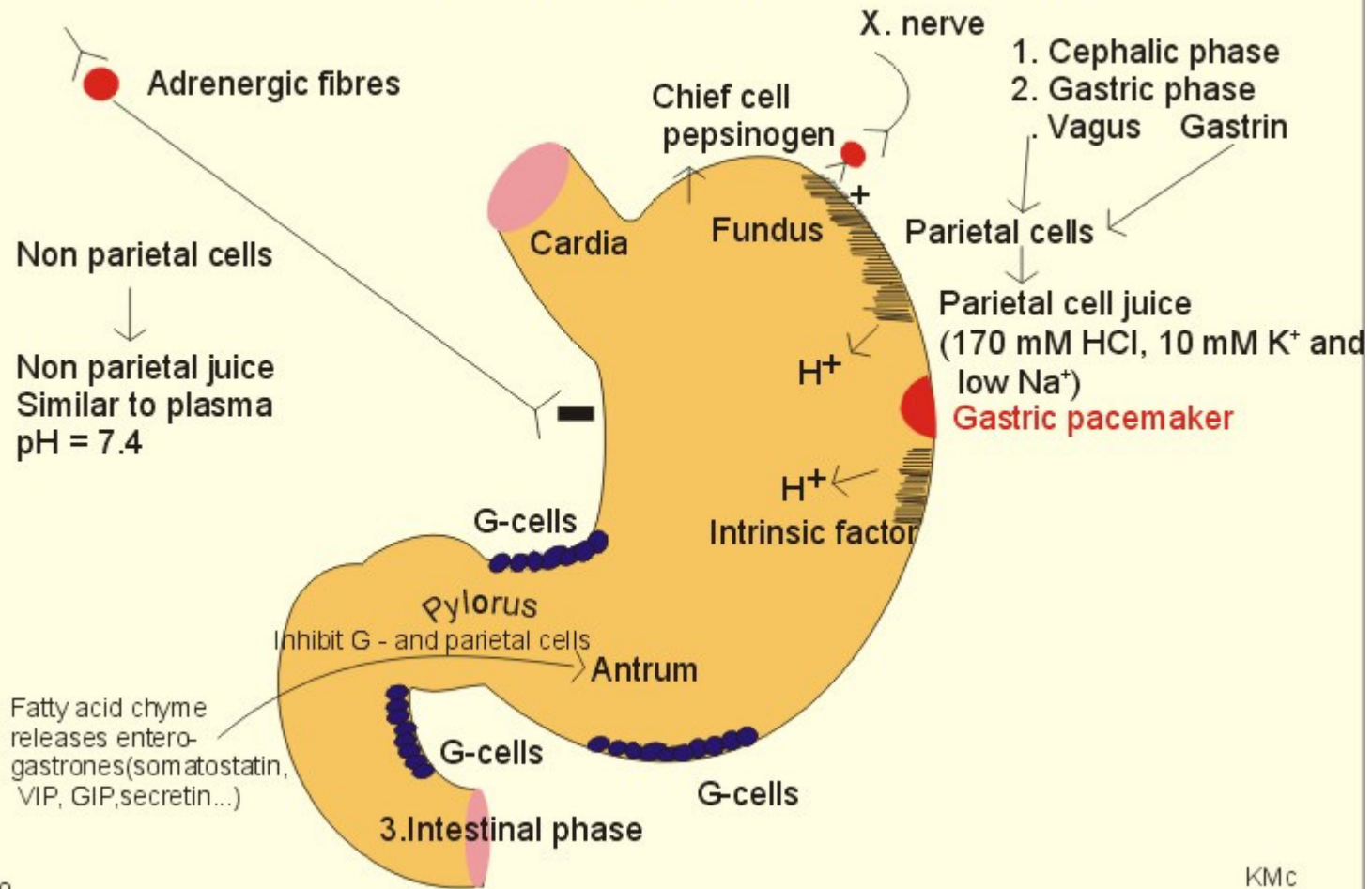
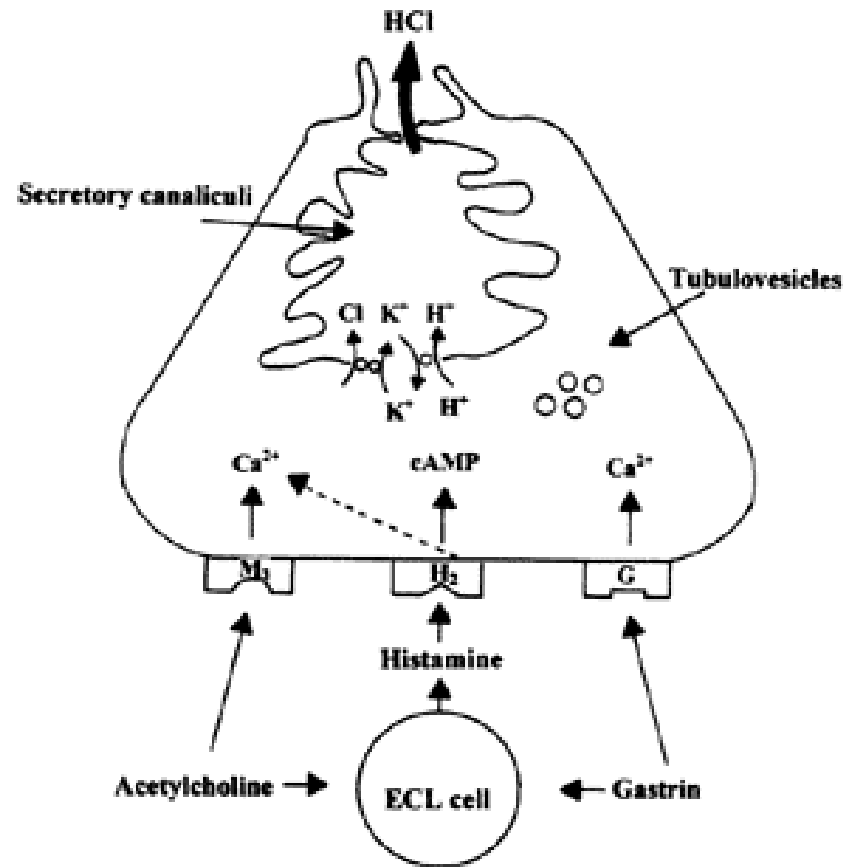


Fig. 22-9

KMc

Gyomorsav szekréció szabályozás



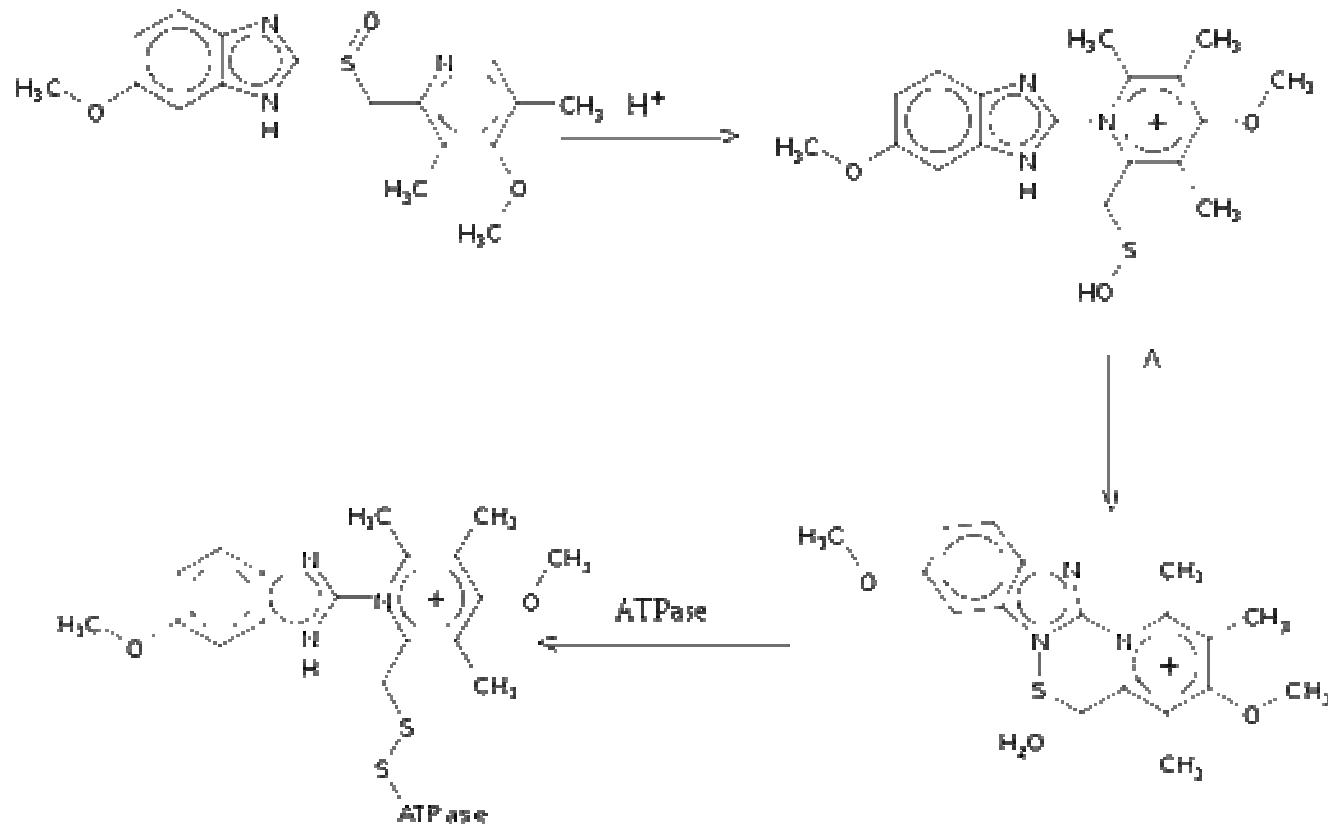
A gyomorfekély gyógyszerei

- Savmegkötők (antacidok)
- H₂ receptor antagonisták (cimetidine)
- H-K-ATPáz gátlók (omeprazol)

Az omeprazol kiválasztása (Astra)

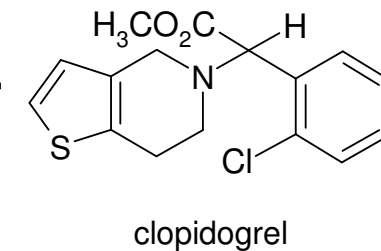
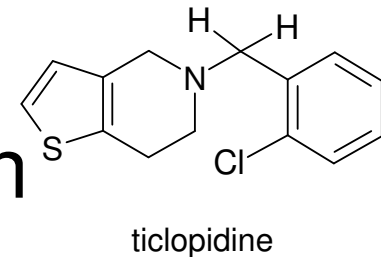
- Irodalmi nyom: CMN131 (1972)
Szűrővizsgálat: éber kutyán
- H124/26 (GYKI szabadalom)
- H 83/69 (timoprazole, 1974) toxikus (thyroid)
- H149/94 (picoprazole, emberen is hat)
- Omeprazole (1979) (magasabb pK: akkumuláció. Probléma: patkány karcinogenezis, hipergastrinemia)
- Losec (Svédország, 1988)
- Esomeprazole (S-(-)-omeprazole, 2000) kicsi variabilitás, nagyobb biohasznosulás (CYP2C19)

Az omeprazol átrendeződik sav hatására



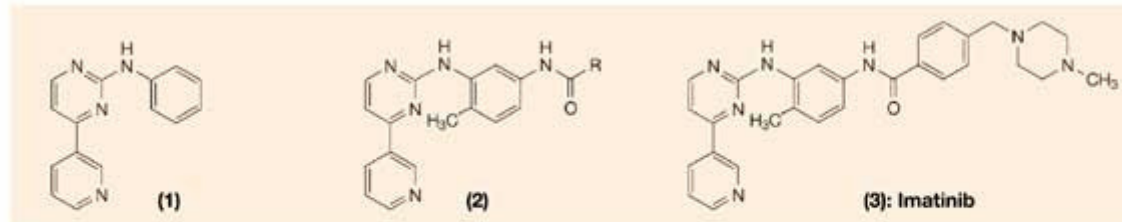
Clopidogrel (Plavix) for the prevention of thrombosis

- Prodrug
- Active metabolite binds to platelet P2Y₁₂ and antagonizes the inhibition of AC
- Safer than ticlopidine
- Clinical efficacy and safety shown on more than 20,000 patients
- Drug of the year (Hungary), 2004



Discovery of Gleevec

- Selective tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia
- TK BCR-ABL created by chromosomal translocation, found exclusively in leukemic cells It has reduced toxicity and



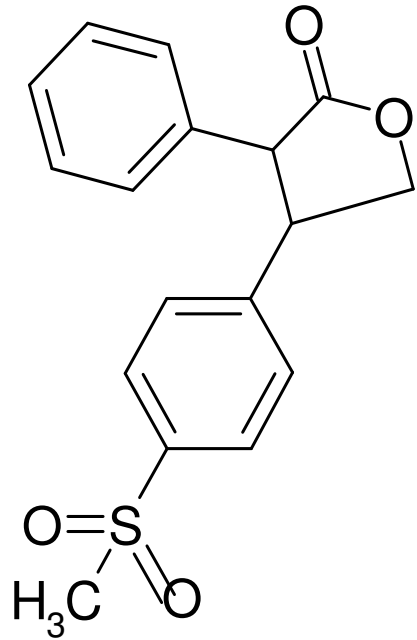
PKC inhibitor

Increased potency
and selectivity

Solubility and oral
bioavailability

Nature Reviews | Drug Discovery

Withdrawal of Vioxx

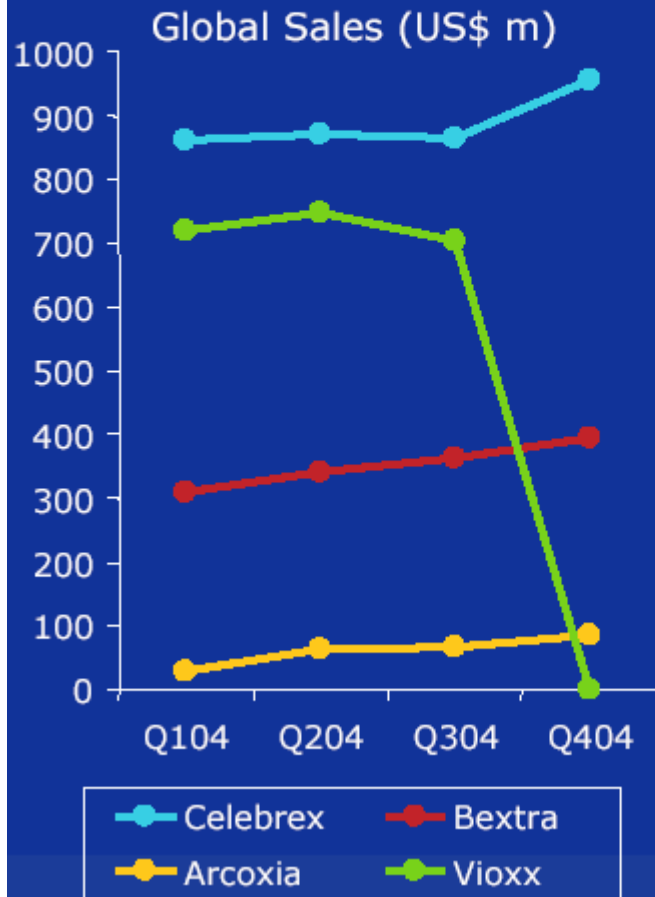


Vioxx (rofecoxib)

selectivity=276

- Selective COX-2 inhibitor
- Avoiding COX-1 inhibition is diminishing gastrointestinal side effects
- Disrupts the balance between TxA2 (COX=1 product) and PGI2 (COX-2 product)
- After cardiovascular deaths the product has been withdrawn
- Is cardiovascular risk a class effect? (Celebrex, Dextra, etc)

Vioxx triggered a domino effect in COX-2 inhibitors class



Additional safety and efficacy requests:
Arcoxia (Merck)

Applications withdrawn/postponed:
Prexige (Novartis)

"Boxed" labelling requirements:
Bextra (Pfizer)

Discontinued clinical trials:
Celebrex (Pfizer)

Suspended advertising:
Celebrex (Pfizer)

Source: IMS Health: MIDAS, MAT Dec 2004

Tanulságok

Molekuláris mechanizmus ismerete

A gyógyszerjelölt sokoldalúan optimalizált

Az innovatív megközelítés nagyon időigényes

Mellékhatás sokszor lényegesebb, mint a főhatás

Körütekintő klinikai fejlesztés valorizálja az új gyógyszert

Kreativitás + kitartás (+ szerencse) = sikeres fejlesztés