

IFJ. BUCHWALD PÉTER

ÚJ GYÓGYSZEREK FELFEDEZÉSE ÉS KIFEJLESZTÉSE

Észak-amerikai helyzetkép egy sikerszázad után

1. A tudatos gyógyszerkutatás ismérve

■ Az orvostudomány, amely az emberiség korábbi története során csak alig-alig változott, az elmúlt században hihetetlen fejlődésen ment keresztül. A fejlett ipari világ kerekein belül a legtöbb komoly halálozással járó fertőző betegség gyógyíthatóvá vált – gondoljunk csak a kolerára, pestisre, hímlőre, szamárköhögésre, skarlátra, tífuszra vagy tuberkulózisra. Bár számos betegség még mindig gyakorlatilag kezelhetetlen (influenza, rák, sclerosis multiplex, Alzheimer-kór, Parkinson-kór stb.), sok más, ha nem is véglegesen gyógyíthatóvá, de hosszú távon kezelhetővé vált (cukorbetegség, asztma, szki-zofrénia, epilepszia stb.). A szifilisz és egyéb nemi betegségek okozta szenvedés és halálozás is gyakorlatilag felszámolódott, és mára már az AIDS is kezelhetőnek számít. Mindez alapvetően megváltoztatta életmódunkat, ami kétségkívül az új és igen hatékony gyógyszereknek, lényegében az eredményes gyógyszerkutatásnak és gyógyszerfejlesztésnek köszönhető. [Lásd az irodalomjegyzékben: 1, 2, 3, 4.]

A tudatos gyógyszerkutatás alig több mint százéves. Kezdeté nagyjából Paul Ehrlich (1854–1915) munkásságához köthető, akinek a nevéhez sok máig is ható elképzelés fűződik: a kemoterápia fogalma, a csak a betegséget okozó mikroorganizmusra ható „mágikus golyó” ötlete, az immunitás alapjait lefektető „oldallánc”-elmélet, az agy különleges státusát biztosító vér-agy gát, a szifilisz első hatásos gyógyszere (Salvarsan) – amelyet, mint azt eredeti neve (606) is jelzi, egy szisztematikus szintetizáláson és kipróbáláson alapuló szűrőprogram során fedez-

tek fel. Addig, amíg egy orvos életpályája során legjobb esetben is csak pár ezer betegen segíthet, egy-egy új gyógyszer akár több millió beteget is meggyógyíthat, és néha még egy teljesen új terápiás területet is létrehozhat. Mai szemmel már szinte elképzelhetetlen, milyen lehetett az élet olyan fontos gyógyterápiák bevezetése előtt, mint például a morfin (1806), aszpirin (1899), inzulin (1922), penicillin (1928–48), hidrokortizon (1952), klórpromazin (1952), fentanil (1960), noretindron (1960), propranolol (1963), cimetidin (1976) vagy fluoxetin (1987). Mindezt csak akkor értékelhetjük kellőképpen, ha arra gondolunk, hogy az emberiség több ezer éves története során az orvosok, illetve az orvosok szerepét betöltő kuruzslók valószínűleg több kárt okoztak, mint hasznot. Említsük csak az olyan csodatevő kotyvalékokat, amelyeket az orvosok valamikor „gyógyhatású szerekként” használtak olyan hatóanyagokkal, mint például a higany, pókháló, krokodilürülék, szamárpata, békasperma, eunuchháj. Az 1900-as évek elején rövid ideig a Bayer gyógyszercég az aszpirinnel együtt még büszkén forgalmazta az általuk fejlesztett heroint mint a morfium kevésbé addiktív változatát. [5.] Az idő tájt még számos elég komoly kokain-, ópium- és alkoholtartalmú gyógyital is forgalomban volt kimondottan gyerekek és csecsemők számára (1. ábra). Miként azt W. C. Bowman megjegyezte, „nagy általánosságban a közelmúltig – tulajdonképpen a 20. század egy jó részét is beleértve – a legtöbb rendelkezésre álló gyógyterápiával való kezelés a legjobb esetben is csak minimálisan volt hatásos, a rosszabbik esetben viszont kimondottan károsnak bizonyult”. [6.] Voltaire

megfigyelése kétségkívül sokáig igaz volt: „Az orvosok gyógyszerekkel, amelyekről alig tudnak valamit, kezelnek betegségeket, amelyekről még kevesebbet tudnak, emberi lényekben, akikről semmit sem tudnak.”

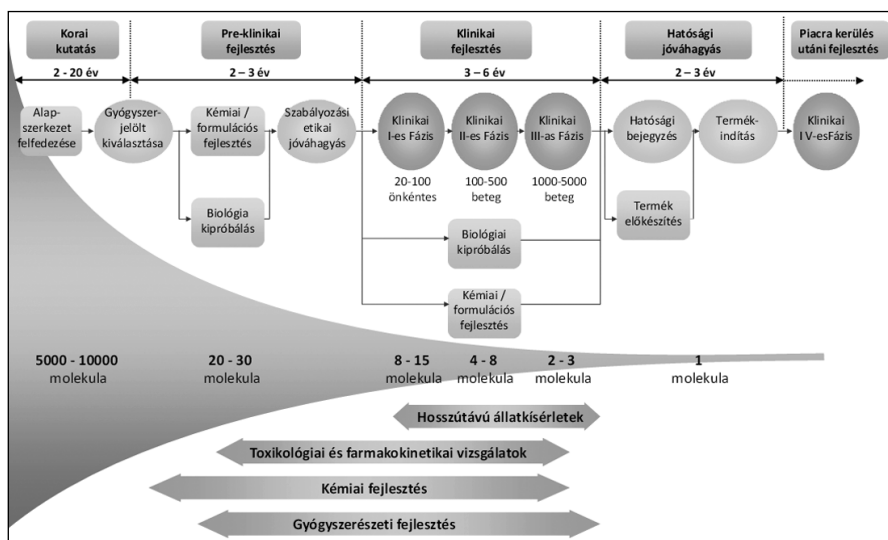
Egy új gyógyszer felfedezése és kifejlesztése viszont igen bonyolult, hosszadalmas és költséges folyamat (2. ábra). Annak esélye, hogy egy olyan új anyagot találjunk, amely az összes szükséges hatásossági, szelektivitási, biztonságossági és stabilitási tulajdonságok kombinációját képviselje, eleynyszően kicsi, főként ha figyelembe vesszük, hogy a lehetséges kémiai anyagok száma (a „megengedhető” kémiai tér) elképzelhetetlenül nagy. [7.] Ha csak az aránylag kicsi (ötsháznál kisebb molekulahúlyú), kémiailag stabil és a gyógyszerkémiaiban szokványos építőelemeket (C, H, N, O, S, P, F, Cl és Br) tartalmazó molekulákat számoljuk, a lehetséges molekulaszervezetek száma akkor is nagyon nagy: a becslések szerint 10^{62} – 10^{63} [8.] Ezért egyrészt véletlenszerűen rábukkanni a helyes szerkezetre teljesen valószínűtlen, másrészt pedig rendszerezetten végigkeresni az összes lehetőséget teljesen lehetetlen.

Szerencsére az elmúlt mintegy ötven év alatt a farmakológia és molekuláris biológia hatásmechanizmusainak tisztázása terén nagyon sokat haladtunk előre. Ennek ellenére a racionálisan megtervezett gyógyszer-



1. ábra. A múlt század elején rövid ideig a heroin forgalomban volt mint a morfin kevésbé addiktív változata. Számos elég komoly kokain-, ópium- és alkoholtartalmú gyógyital is forgalomban volt kimondottan gyerekek és csecsemők számára.

felfedezés – az a folyamat, amelynek során egy adott kívánt hatást okozó és ugyanakkor biztonságos, minimális mellékhatású gyógyszer ésszerűen lehetne megalkotni – még mindig igazából csak a jövő álma maradt. Ráadásul az utóbbi három évtizedben a fejlődés egyértelműen lassulni látszik, holott a gyógyszerkutatásra és -fejlesztésre (K+F) költött pénzek gyakorlatilag exponenciálisan nőttek. Az évente gyógyszerként bevezetett (hatóságilag jóváhagyott) új kémiai anyagok (angol nyelvű szakzsargonban *new chemical entities*, NCE) az 1960-as évek óta nagyjából 15–20 körül stagnált

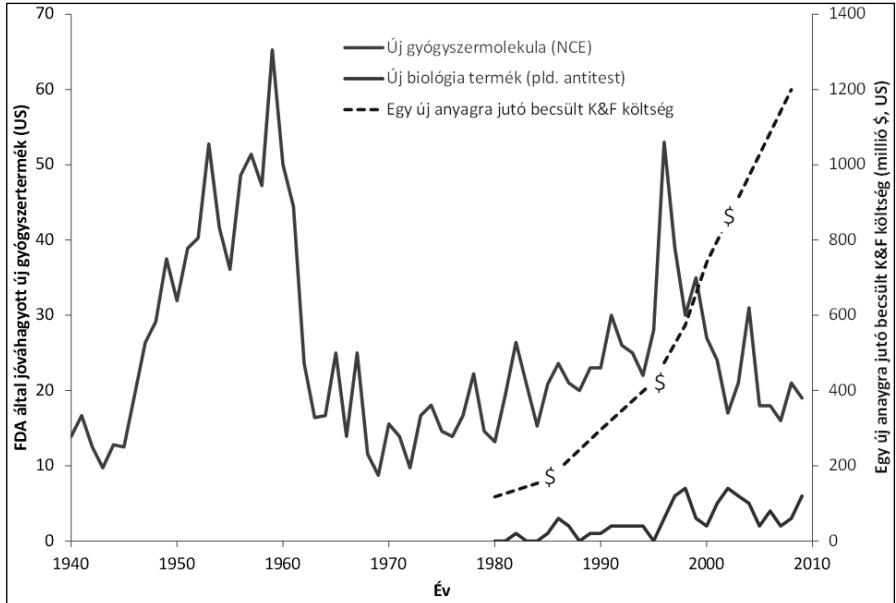


2. ábra. Egy új gyógyszermolekula felfedezésének és fejlesztésének folyamata

(3. ábra) [9–15.]. Mindennek számos oka van, de kétségkívül legfontosabbak az egyre megnehezülő szabályzati előírások, amelyeket az USA-ban az FDA (Food and Drug Administration), más országokban pedig az ennek megfelelő hatóságok írnak elő a piaci bevezetés feltételeként (az Európai Unió

központok is fontos szerepet játszhatnak, de a végső klinikai fejlesztés bürokratikus komplexitását és rettenetes költségeit – a ritka kivételektől eltekintve – csak az ún. *Big Pharma* nagy cégei tudják felvállalni.

Mivel egy új gyógyszer felfedezésének folyamata a legtöbb kívülálló számára



3. ábra. Az Egyesült Államokban az FDA által évente jóváhagyott új gyógyszermolekulák és biológiai termékek száma (bal oldali függőleges tengely), illetve az egy új anyagra jutó becslített kutatási és fejlesztési (K+F) költség (jobb oldali függőleges tengely) alakulása 1940 és 2010 között.

belül például az EMA, az European Medicines Agency). Jelenlegi becslések szerint egy új gyógyszer piacra kerülése már több mint egymilliárd dollárba és átlagosan több mint 15 évbe kerül – beleszámítva az elbukott gyógyszerjelöltek által okozott anyagi veszteséget is. [16.]

A gyógyszerkutatás és -fejlesztés folyamata tele van kudarcokkal és zsákutcákkal, így több ezer szintetikusan előállított és kipróbált anyagból végül is csak egynek ha sikerül valamennyi feltételt és előírást teljesítenie. Egy erre vonatkozó becslést, amely az egyes fázisokban történő lemorzsolódást is felöleli, a 2. ábra foglalja össze. A szükséges anyagi eszközöket, az igen sokoldalú szakértelmet és a céltudatos együttműködést már csak aránylag igen kevés nagy gyógyszer cég engedheti meg magának. A korai fázisokban még kisebb magáncégek vagy akár egyetemi

aránylag kevésbé ismert, és a nem szakértőnek sokszor rejtélyesnek és misztikusnak tűnhet, tekintsük át röviden a legfontosabb fázisokat [17, 18.] (2. ábra). Ez persze csak egyfajta ideális esetet jelképez – egy képzeletbeli, teljesen új terápiás területen egy teljesen új gyógyszer esetét; a valóságban sokféle variáció lehetséges.

2. A gyógyszerfelfedezés és -fejlesztés fázisai

Előfelfedezés (pre-discovery)

■ Mielőtt bármilyen új gyógyszer felfedezése és fejlesztése akár csak elvileg is megkezdődhetne, először magát a betegséget kell megismerni és feltérképezni. Az elmúlt évtizedekben az emberi szervezet működésének molekuláris mechanizmusaira vonatkozó ismeretanyagunk (fiziológia, molekuláris biológia, biokémia, genetika, farmako-

lógia stb.) példátlan mértékben kibővült, de számos betegség kialakulásának és lefolyásának mechanizmusára még mindig nem derült fény. Ráadásul a mechanizmus részletes ismerete sem garantálja, hogy a betegség kialakulását vagy kimenetelét gyógyszerek segítségével befolyásolni lehet majd. Így ez a fázis általában számos alap- és egyetemi kutató részvételével zajlik.

*A molekuláris célpont azonosítása
(target identification)*

Ha egy betegség molekuláris mechanizmusa már kellően tisztázott, kiválasztanak egy célmolekulát (pl. egy fehérjét – ami lehet egy receptor, enzim vagy ionszatorna stb. – vagy egy gént, azaz egy DNS nukleinsav szakaszt), amely majd az eljövendő gyógyszermolekula célpontjává szolgál.

*Molekuláris célpont megerősítése
(target validation)*

E fázis során a kutatás annak igazolására összpontosít, hogy a kiválasztott célmolekula valóban fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában; ez számos sejt- és állatmodell segítségével történik.

*Az új találatmolekula (hit),
majd vezérszerkezet (lead) felfedezése*

E szakasz során előbb egy olyan molekula megtalálása a cél, amely képes kellő hatást gyakorolni a célmolekulára (*target to hit*) az adott betegség folyamatának megváltoztatása érdekében, majd ezt követően pedig egy olyan ún. vezérszerkezet (*lead*) megtalálása, amely kellően hatásos és szelektív, és amely ha a kipróbálások során kellően ígéretesnek bizonyul, akár új gyógyszerre is válhat (*hit to lead*). Egy-egy ilyen molekula megtalálására többféle megközelítés is lehetséges.

– *Természetes hatóanyagok (gyógynövények stb.).* A természetben található gyógyhatású anyagok sokáig az egyetlen vagy a legfőbb forrást jelentették. Mára szerepük egyre kisebb. Az FDA által 1981 és 2002 között jóváhagyott új gyógyszerek öt százaléka természetes hatóanyag, 23% volt egy természetes anyagból származtatott ható-

anyag, további 24% pedig egy természetes anyag szerkezete által ihletett új hatóanyag volt. [19.]

– *Nagy átteresztőképességű szűrővizsgálatok (HTS, high-throughput screening).* Jelenleg az egyik legnépszerűbb módszer, melynek során egy megfelelő miniatürizált tesztpróba kidolgozása után akár több millió létező anyag hatása is lemérhető automatizált, robotosított gépek segítségével.

– *De novo.* A gyógyszerkémia (orvosi kémia) fejlődésének köszönhetően teljesen új kémiai szerkezetek tervezhetőek, amelyek várhatóan erősen kötődnek majd a kiválasztott célmolekulához. E megközelítés különösen akkor használható, ha a célmolekula háromdimenziós szerkezete ismert vagy meghatározható (immár közel százezer fehérje kristályszerkezete nyilvánosan is elérhető interneten). A szerkezet alapján történő gyógyszertervezés (*structure-based drug design*) talán legkorábbi példája az FDA által 1981-ben jóváhagyott angiotenzin-konvertáz-enzim gátló captopril (Capo-ten) volt. Későbbi, egyértelműen a háromdimenziós szerkezet alapján megtervezett gyógyszerek között található például a glaukómaellenes dorzolamide (Trusopt; FDA 1995), a HIV proteázgátló nelfinavir (Viracept; FDA 1997) vagy a vírusellenes neuraminidázgátló zanamivir (Relenza; FDA 1999) stb. [20.]

– *Biotechnológia.* A hagyományosan kémiailag szintetizált gyógyszermolekulákon kívül ma már más, komplexebb, lényegesen nagyobb molekulásúlyú anyagok (antitestek, fúziós fehérjék) is előállíthatóak, és ezeket már egyre szélesebb körben használják is (*3. ábra*). Például a TNF-alfa gátló antitestek (infliximab, Remicade és adalimumab, Humira stb.) és fúziós fehérjék (etanercept, Enbrel) bevezetése a reumás ízületi gyulladás és egyéb gyulladási és autoimmun betegségek kezelésére az elmúlt évek racionális gyógyszerkutatásának egyik igazi sikertörténete. [21.] Az antitestek a fehérje-fehérje kölcsönhatások gátlására is különösen alkalmasak, amire a létező kis molekulásúlyú hagyományos gyógyszerek csak ritkán képesek. [22.]

Korai biztonsági vizsgálatok

Az első ígéretes anyagok biztonságosságának és élő szervezeteken belüli megoszlásának felmérése. Ez a felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiürülés és toxicitás, tehát az ún. ADME/Tox-tulajdonságok felbecsülésére koncentrál (*absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicological properties*) elsősorban állatmodellek segítségével.

A vezérszerkezet optimalizálása (lead optimization)

Amennyiben a korai vizsgálatok kellően pozitívak, szerkezetmódosítások segítségével megpróbálják a lehető legjobb tulajdonságkombinációt elérni; ha szükséges, akár több száz új anyag szintetizálása és kipróbálása révén. Egy ígéretes gyógyszerjelöltnek kb. a következő elvárásokat kell teljesítenie: hatásság (lehetőleg száz nanomolárisnál kisebb koncentrációban, tehát $pK_B > 7$), szelektivitás (lehetőleg legalább százszoros egyéb farmakológiai célpontokkal szemben), specifikusság (egyértelmű hatásmechanizmus), élő szervezetekben (*in vivo*) bizonyítható hatásság (lehetőleg mérhető hatás 1 mg/kg dózis körül), előállíthatóság (elfogadható áron lehetséges nagyméretű szintetikus vagy biológiai előállítás), szabadalmaztathatóság (olyan új anyag, amely a lehető leghosszabb időre jogerősen levédhető a kizárólagos forgalmazás érdekében). [23.]

Preklinikai vizsgálatok (preclinical testing)

További laboratóriumi vizsgálatok és állatkísérletek szükségesek az embereken való kipróbálás előkészítése érdekében. Az ellenőrző hatóságok (US: FDA) ugyanis számos, meglehetősen szigorú előírást támasztanak. Ideális esetben az eredeti több ezer anyagból most már csak alig néhány (kb. 3–10) olyan komoly jelölt marad, ami klinikai, tehát embereken történő kivizsgálásra kerül majd.

Új vizsgálati gyógyszer kérvényezése (Investigational New Drug, IND, application)

Embereken történő (klinikai) kivizsgálás csak azután kezdhető meg, miután az

FDA átnézett és jóváhagyott egy formális új vizsgálati gyógyszerkérvényt (IND) annak érdekében, hogy a kipróbálást végző emberek ne legyenek ésszerűtlen, meg nem engedhető kockázatoknak kitéve. Az IND-nek részletesen tartalmaznia kell az összes preklinikai vizsgálat eredményét, az új anyag előállításának módját és feltételezett hatásmechanizmusát, a tervezett klinikai vizsgálatok leírását és egyéb vonatkozó adatokat. Minden egyes klinikai vizsgálatot egy független Regionális vagy Intézeti Etikai Bizottságnak (*Institutional Review Board, IRB*) is engedélyeznie kell. Az IND-kérvényezés eljárását az FDA az 1960-as évek elején vezette be az ún. Contergan (thalidomide) tragédia után, amikor kiderült, hogy ez az Európában és a világ más részein jóváhagyott nyugtató, amely állapotos nők hányingerének csökkentésére is hatékonyan bizonyult, mintegy tízezer újszülöttnél igen komoly elváltozásokat okozott (sokan például végtagjaik helyén csak ujjakkal születtek – egy phocomeliának, „fóka végtagnak” nevezett rendellenességgel).

Klinikai I. fázis

Ez az új potenciális gyógyszer első, embereken való kipróbálása szigorúan ellenőrzött körülmények között, általában néhány tucat egészséges önkéntes bevonásával történik. Az elsődleges cél a biztonságosság igazolása, de egyúttal a gyógyszer szerkezeten belüli viselkedése (farmakokinetika) is kivizsgálásra kerül. Általában egy új anyagot emberben csak akkor lehet kipróbálni, ha már két állatfajtában (egy rágcsálóban és egy nem rágcsálóban – a legtipikusabban: patkányban és kutyában) a megfelelő időtartamú toxicitásvizsgálatok befejeződtek, és mindkettőben meg van állapítva egy ún. észlelhető káros hatást nem okozó szint (*No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*). Aránylag friss fejlemény: az ún. felderítő klinikai vizsgálatok esetében ez elkerülhető (eIND). Végezhetőek például mikrodózisos (<100 mikrogramm), 0. fázisú vizsgálatok a gyógyszereloszlás felmérésére. Az új technológiákkal (pl. részecskegyorsítós tömegspektrometria) ugyanis atomól (10⁻¹⁸ mól) koncentrációk is mérhetőek. [24.]

Klinikai II. fázis

Az új gyógyszeranyag kipróbálása általában pár száz betegen történik a gyógyszer hatásosságának igazolása és a terápiásan hatásos dózis megállapítása érdekében. A vizsgálat placebokontrollos, véletlen besorolásos (randomizált), illetve kettős-vak és keresztezett vagy párhuzamos csoportos. Ez azt jelenti, hogy a betegek egy része a gyógyszerhez hasonló színű és formájú, de teljesen inaktív anyagot kap (placebo). Lehetőleg minden beteg aktív hatóanyagot és placebót is kap felváltva (keresztezett), a betegek valamely kezelési csoportba való besorolása teljesen véletlenszerűen történik (randomizált). Sem a betegek, sem a kezelést adminisztráló orvosok nem tudják, ki milyen kezelést kap (kettős-vak).

Klinikai III. fázis

Ez a végső klinikai kipróbálási fázis immár több ezer betegen történik, a statisztikailag szignifikáns hatás és a biztonságosság igazolása, valamint a haszonkockázati összefüggés megállapítása érdekében. Természetesen ez a fejlesztés messze legköltségesebb része, mert számos orvos és klinika részvételét igényli.

Új gyógyszer kérvényezése és törzskönyvezése (New Drug Application, NDA)

Ha mindezen vizsgálatok összességükben eredményesnek mutatkoznak, az új gyógyszert fejlesztő vállalat egy új gyógyszerkérvényt (NDA) nyújt be az FDA-hez a piaci forgalmazás hivatali jóváhagyása (a törzskönyvezés) végett. Ez akár százezer oldalnyi iratot is magába foglalhat. Ezek és a fejlesztés során folyamatosan begyűjtött egyéb információk alapján döntenek el, hogy az új anyag jóváhagyható-e vagy sem, illetve esetleg milyen további vizsgálatok szükségesek. Az FDA ezt az eljárást eredetileg az 1930-as évek végén vezette be a mintegy száz gyermek halálát okozó szulfanilamid-elixír tragédia után. Addig ugyanis az új gyógyszerek piacra való kerülése előtt semmilyen hatékonysági vagy toxicitási vizsgálat nem volt kötelezően előírva. Ezért történhetett meg, hogy a hatásos szulfa gyógyszert a mérgező etilén-glikolban feloldva for-

galmazó Massengill Co. Céget – nyilvánvaló vétkeisége ellenére is – csak mindössze 16 000 dollárra büntethették, mivel az „elixír” alkoholtartalmú folyadékot kellett volna jelentsen.

Gyógyszergyártás

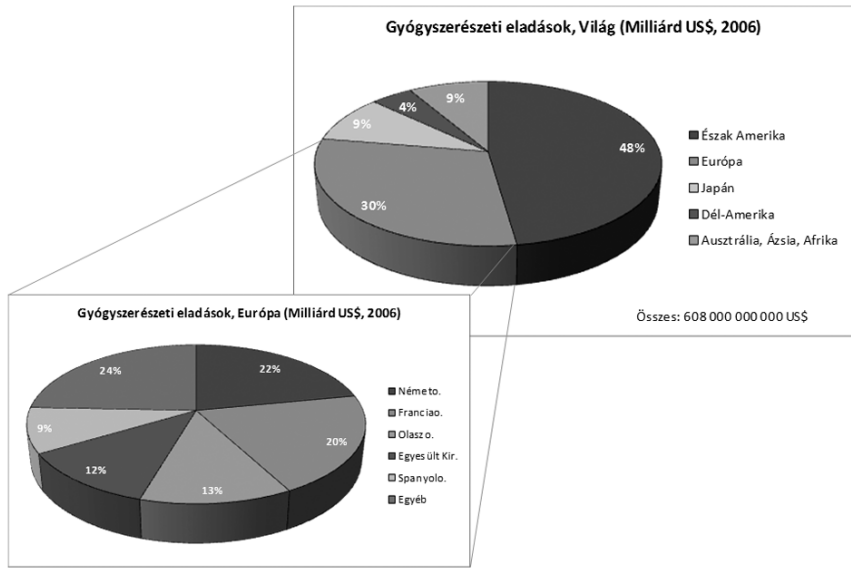
A gyógyszerek ipari előállítására is csak igen szigorúan előírt és ellenőrzött feltételek mellett történhet, mivel sokszor fölötébb hatásos anyagokról van szó, amelyek beteg emberekben kerülnek felhasználásra. Valamennyi erre alkalmas létesítmény meg kell hogy feleljen az FDA szigorú *Good Manufacturing Practices* (GMP) előírásainak – ami sokszor egy teljesen új gyártóhely felépítését is jelentheti.

További vizsgálatok és IV. klinikai fázis

Az új gyógyszerek vizsgálata a hatósági jóváhagyás és a piacra kerülés után is folytatódik. A forgalmazó cégek például kötelesek a mellékhatásokat figyelemmel kísérni és rendszeresen jelenteni. Néha az FDA további, ún. IV. fázisú vizsgálatokat is kérhet a hosszú távú biztonságosság igazolására vagy a betegek valamely különlegesebb alcsoportjában való hatásosság vizsgálatára.

3. Gyógyszeripar, életminőség- és élettartam-növelés

■ A gyógyszeripar mára igen komoly gazdasági tényezővé fejlődött. A fejlett ipari államokban és mindenekelőtt az USA-ban a gyógyszereladások komoly összegeket jelentenek, és a nemzetgazdaságnak is jelentős részét képviselik [9.] (4. ábra). A világ gyógyszereladásokból származó jövedelmének közel fele az USA-ból származik (4. ábra), így ez a piac minden szempontból meghatározó. A fejlődő világ gyorsan javuló életminősége, valamint az iparilag fejlett országok egyre jobban elöregedő és elhízó lakossága miatt az orvosi és gyógyszerkereskedés még sokáig nőni fog, de a gyógyszeriparnak számos problémával kell majd megküzdenie. [16, 25.] A sokoldalú interdisciplinális fejlesztés bonyolultsága és a szigorú rendszabályok miatt a gyógyszeriparban a K+F költségek szokatlanul magasak: az 1966-os 4%-kal szemben jelenleg 20%



4. ábra. Gyógyszertermékek eladásának területi megoszlása 2006-ban a világon, illetve Európán belül ([9.] alapján).

körül vannak, lényegesen magasabban, mint például a szintén K+F-igényes elektronikai iparban (5–6%). [26.] Annak ellenére, hogy az elmúlt húsz-harminc évben számos gyógyszerkutatást segítő fontos technikai és tudományos előrelépés történt, a legtöbbjük eddig sajnos nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, legalábbis ami az új gyógyszerek felfedezését illeti. Ilyen vonatkozásban megemlíthetjük például a kombinatorikus kémiát, a nagy áteresztőképességű szűrő-módszereket (HTS), a humán genetikai térkép elkészülését stb. Az elmúlt években piacra került új gyógyszerek szerkezeti elemzése egyértelműen azt mutatta: nemcsak hogy az oly sokat hangoztatott HTS-technikának nem mutatkozott eddig még semmi szignifikáns hatása a bevezetett új gyógyszerek számának növekedésében, de ráadásul még a legtöbb újonnan jóváhagyott anyag a már előzőleg létező gyógyszerek közeli analógjának vagy kissé módosított változatának bizonyult [27.] – a legtöbbször úgynevezett „én is” gyógyszer („me too” drug) lévén, amely egy sikeres gyógyszer közeli utánzata. Az FDA által 1976 és 1990 között jóváhagyott 269 új gyógyszeranyag közül mindössze 15% képviselt jelentős javulást a már létező kezelésekhez képest, miközben 49% semmilyen vagy semmilyen jelentős javu-

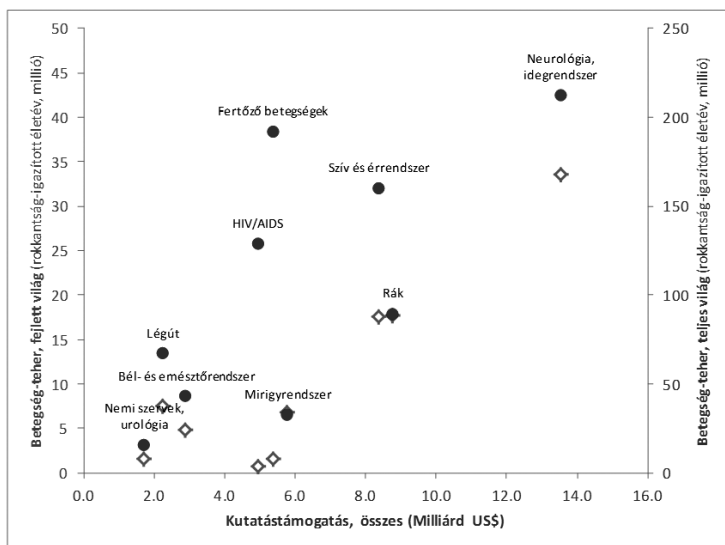
lást sem jelentett, és 35% csak igen szerény előrelépést képviselt. [28.] Ráadásul a célmegválasztás is igen konzervatív: az FDA által 1989 és 2000 között jóváhagyott új gyógyszerek mindössze 6 százaléka célzott meg egy előzőleg nem gyógyszerkezelt célpontot (fehérjét, gént stb.). [29.] A technikai fejlődés ellenére az élő szervezetekben történő (ún. *in vivo*) funkcionális/farmakológiai kipróbálás nem hagyható ki, és továbbra is szerves részét kell hogy képezze valamennyi gyógyszer-felfedezési folyamatnak. [30.] Ráadásul egyre nagyobb szükség van új innovatív megközelítésekre, ötletekre is.

Az utóbbi két évtized eredményeinek láttán az is tagadhatatlan, hogy a nehéz, komoly betegségek (rák, cukorbetegség, Alzheimer-kór) meggyógyítására tett kísérletek sorozatos kudarcaitól frusztrálva és a folyamatos pénzügyi jövedelem biztosításának érdekében a nagy gyógyszergyárak egyre inkább úgynevezett életstílus-javító gyógyszerek („lifestyle” drugs) felé fordultak, mint például a fluoxetin (Prozac, a depresszió kezelésére), minoxidil (Rogaine, a hajhullás megelőzésére), sildenafil (Viagra, férfi impotencia, merevedési zavarok kezelésére) vagy botulinum toxin (Botox, kozmetikai célokra). [1.] Talán érdemes még itt megjegyezni, hogy valamennyi gyógyszer az em-

berben létező fehérjéknek (tehát az ún. humán proteomnak, amely, mint az az emberi géntérkép elkészültével kiderült, már egyébként is meglepően kevés, csak mintegy 25 000 egvedi fehérjét tartalmaz [31.]) csak alig egy százalékát célozza meg. Ráadásul a létező fehérjeszerkezetek segítségével készült becslések szerint az emberi fehérjéknek elvileg is csak mintegy tíz százaléka lehet képes kis molekulású gyógyszerekkel kölcsönhatásba kerülni (*druggable protein*), a többieknek ugyanis nincs megfelelő kötődésre alkalmas tartományuk (*ligand-binding domain*) [32, 33.], ami szükséges a kellően erős kölcsönhatás kialakulásához. [34.]

Tény, hogy a valódi újításokat és felfedezéseket nehéz előre megjósolni. Ez a gyógyszerkémia területén különösen igaz. Nagyon sok olyan későbbi igazi sikergyógyszerré váló termék volt (ez évi több mint egymilliárd dollár forgalmat jelent), amelyet annak idején fejlesztésük során a megfelelő gyógyszergyárak piacutatói és gazdasági osztályaiak nemcsak hogy nem láttak előre, de fejlesztésüket kimondottan nem is támogatták. [35.] Ez történt például olyan igazi sikergyógyszerekkel is, mint a cimetidin (Tagamet), tamoxifen (Novaldex), fluoxetin (Prozac), atorvastatin (Lipitor). Minden ésszerű tervezés ellenére a gyógyszerek

meglepően nagy része szerencsés véletlen megfigyelés eredménye, amit viszont sikerült időben felismerni és tudatosan hasznosítani, ezt angolul *serendipity* néven ismerik (és az egyik legnehezebben lefordítható angol szónak számít). A penicillin esete közismert, de többek között olyan gyógyszerek is a véletlen felismerés eredményei, mint például a klórpromazin, ciclosporin, haloperidol, heparin, minoxidil, nitroglicerin, tamoxifen, sildenafil vagy warfarin. [36.] A warfarin, ami a ma egyik leghasználatosabb véralvadásgátló (antikoaguláns), eredetileg patkányméregnek lett kifejlesztve a *Wisconsin Alumni Research Foundation* támogatásával (innen a „warf”), és analógszerkezetek még ma is használnak erre a célra. Klinikai vizsgálatok csak azután kezdődtek, amikor kiderült, hogy emberekben váratlanul „biztonságos”: egy frissen besorozott kiskatona ugyanis öngyilkosságra próbálta használni, de a túladagolás ellenére sem vérzett el halálosan. A sildenafil egy frissebb példa. Eredetileg magas vérnyomás és angina pectoris kezelésére készült a Pfizernél, de ezekre semmilyen ígéretes hatást sem mutatott az első klinikai vizsgálatok során. Viszont a férfi önkéntesek között igen népszerűnek bizonyult erekciót okozó mellékhatása miatt, amit azután ügyesen felismerve egy teljesen új területet nyitottak



5. ábra. A biológia és orvostudományok anyagi kutatástámogatásának terápiás területeknti megoszlása nagyjából megegyezik az egyes területek becsült betegségeivel.

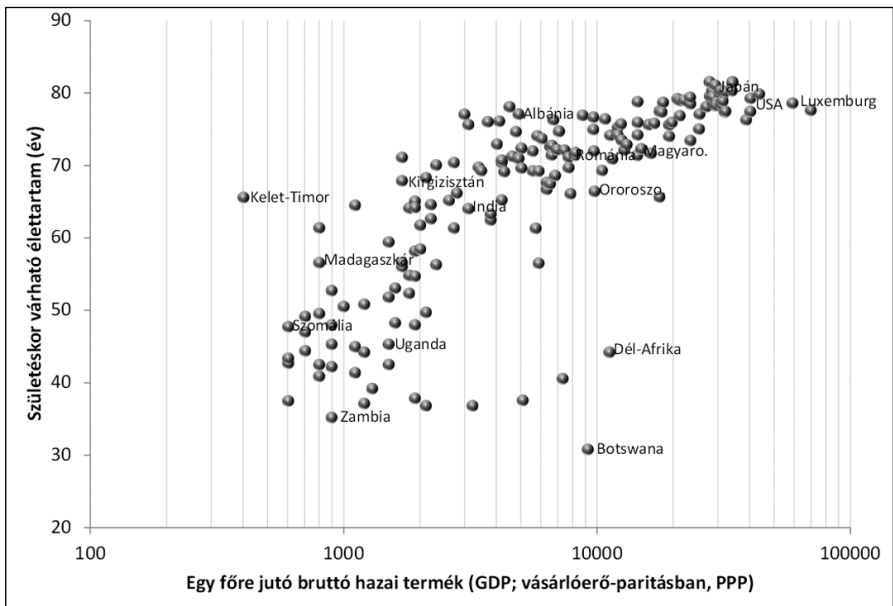
meg, és a sildenafil ma világszerte közismert Viagra néven.

A megtervezett, racionális gyógyszerfeldolgozás nehézségeit az is jól jelzi, hogy míg a biológiai és orvosi kutatások támogatására költött (igen jelentős) pénzösszeg – mind a magán-, mind az állami támogatásokat számítva – nagyjából arányosan oszlik meg az egyes betegségek által okozott társadalmi kárral, amint azt a rokkantság-igazított életevek számával (DALY, *disability-adjusted life years*) számszerűsített 5. ábra mutatja, addig gyakorlatilag semmilyen kapcsolatot sem mutat az egyes betegségtérületeken felfedezett és bevezetett új gyógyszerek számával. [37.]

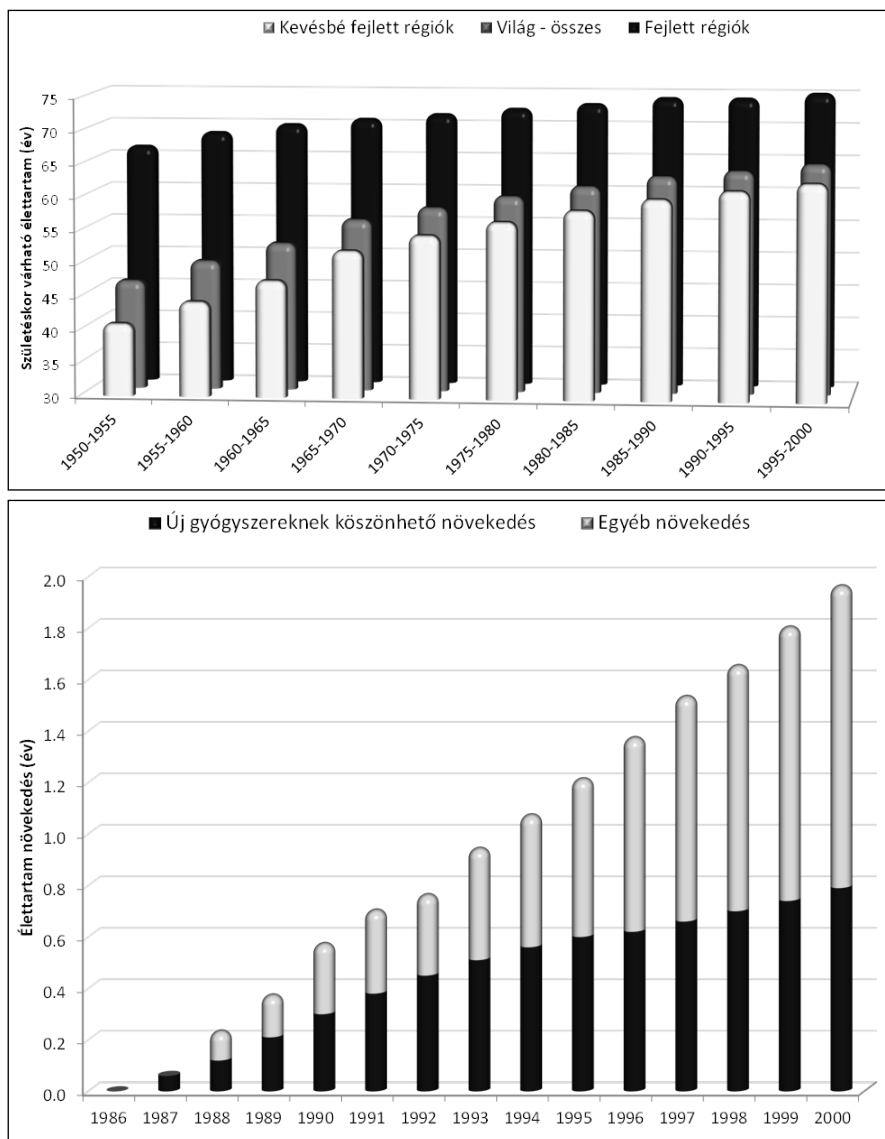
Mindezek ellenére az újonnan bevezetett gyógyszerek még mindig jelentős szerepet játszanak az életminőség folyamatos javulásában és a várható élettartam folyamatos növekedésében. A születéskor várható élettartamnak kétségtől számos meghatározója van, de a gazdasági fejlettség az egyik legmeghatározóbb tényező. Ezt a 6. ábra is jól mutatja. A múlt század során a születéskor várható élettartam mind az iparilag fejlett országokban, mind a fejletlen régiókban folyamatosan növekedett az életminőség és

az orvosi ellátás állandó javulása következtében (7. ábra). Nehéz pontosan meghatározni, hogy e növekedésben mekkora részesedése van az új gyógyszerek bevezetésének, és mennyi az összes többi tényezőnek, de egy komplex algoritmuson alapuló becslés szerint még az 1985 utáni növekedésnek is közel fele az új gyógyszereknek köszönhető. Annak ellenére, hogy azóta aránylag kevés volt az igazi áttörést jelentő felfedezés [38.] (7. ábra).

Egy életmódról szóló folyóiratszámban azt még mindenképpen meg kell említeni, hogy az iparilag fejlett országokon belül az élettartam eddigi folyamatos növekedése valószínűleg hamarosan véget ér [39–41.] az utóbbi években ijesztő méreteket öltő és egyre gyorsuló tömeges elhízás következtében. [42.] Az Egyesült Államok ebben a tendenciában (is) a jóléti államok élén jár, így a 8. ábra, amely a túlsúlyos és az elhízott emberek számarányának növekedését mutatja az USA egyes államaiban az elmúlt két évtizedben, valószínűleg azt is jól illusztrálja, mi várható a világ többi részén. A túlsúlyosság általánosan elfogadott mértéke a testtömegindex (BMI, *body-mass*



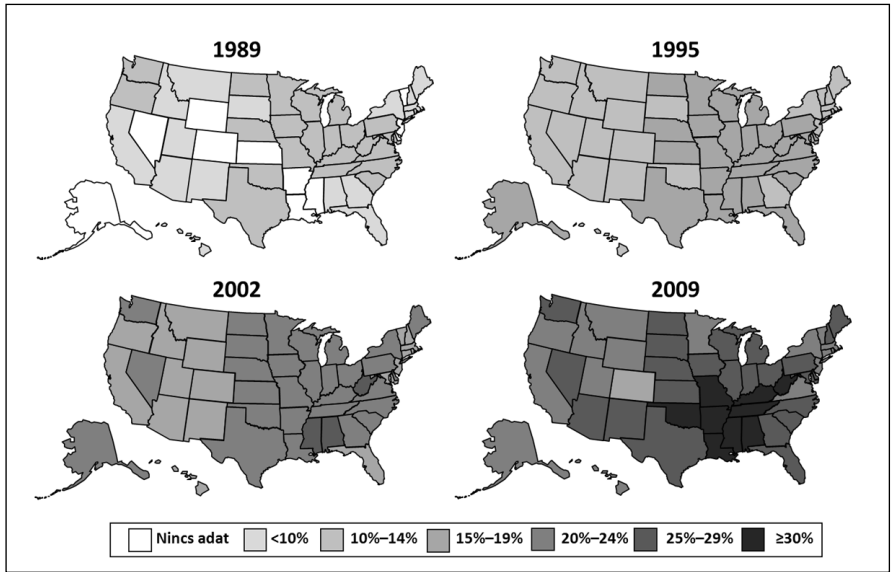
6. ábra. A születéskor várható élettartam az egyes országok egy főre jutó bruttó hazai termékének (*gross domestic product, GDP, per capita*) függvényében. Az adatok 2004-re vonatkoznak a *CIA Factbook* (www.indexmundi.com) alapján a GDP-értékek vásárlóerő-paritásban (*purchasing power parity, PPP*) vannak kifejezve a vízszintes tengelyen (logaritmikuskálán).



7. ábra. A születéskor várható élettartam folyamatosan növekedett mind a fejlett ipari világban, mind a kevésbé fejlett régiókban. Komplex algoritmusok alapján készült becslések szerint e növekedés több mint fele még az 1985 utáni időszakban is az újonnan bevezetett gyógyszereknek köszönhető [38].

index; a testtömeg [kg] elosztva a testmagasság [m] négyzetével), és a 25 és 30 közötti BMI túlsúlyosnak, a 30 fölötti BMI pedig elhízottnak számít. Jelenleg az USA felnőtt lakosságának körülbelül egyharmada túlsúlyos ($25 < \text{BMI} < 30$) és egyharmada elhízott ($30 < \text{BMI}$), 4–5% pedig betegesen elhízott ($40 < \text{BMI}$). [43.] Becslések szerint 2015-re már 41% lesz elhízott ($30 = \text{BMI}$) és 75% túlsúlyos vagy elhízott ($25 = \text{BMI}$). [42.]

A túlsúlyossággal és elhízással számos betegség kockázata megnövekszik (szív- és érrendszeri betegségek, magas vérnyomás, cukorbetegség, metabolikus szindróma, epekö, légzőszavarok, egyes rákos daganatok), és a becslések szerint ez az amerikai lakosság várható átlagos élettartamát akár öt évvel is megrövidítheti a közeljövőben. [39–41.] A túlsúlyosság és elhízás társadalmi gazdasági költségét jelenleg évi 270 milliárd dollárra becsülik az Egyesült Álla-



8. ábra. A túlsúlyos és az elhízott felnőtt lakosság arányának változása az Egyesült Államokban 1989 és 2009 között. Az egyes ábrák a testtömegindex (*body-mass index*, BMI) alapján elhízottnak számító emberek államonkénti megoszlását mutatják. Adatok a *Centers for Disease Control and Prevention* alapján (<http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html>).

mokban és 30 milliárd dollárra Kanadában. [43.] Ez a következőkből adódik össze: megnövekedett orvosi költségek (127 milliárd dollár), megnövekedett halálózásból adódó munkaerő-kiesés (49 milliárd dollár), részleges (43 milliárd dollár) és teljes rokkantságból (72 milliárd dollár) következő termelékenységkiesés. Ezen ijesztően gyors elhízásnak alighanem számos előidézője van – beleértve az élelmiszerek egyre gyorsabb, egyre olcsóbb, egyre könnyebb elérhetőségét. Az amerikaiak 2005-ben adózás utáni jövedelmüknek átlagosan már mindössze csak tíz százalékát költötték étkezésre (az 1970-es 14 százalékhoz képest), és ennek is negyven százaléka az otthonon kívüli étkezésre ment. [44] Az egy főre jutó napi átlagos kalóriabevitel az

USA-ban az 1980-as 2200-ról 2008-ra már 2700-ra nőtt. [44.]

Az egyre növekvő kísértésnek természetesen egyre nehezebb ellenállni. Az egyre ritkuló személyes kapcsolatok és az egyre csökkenő társadalmi elítélés még tovább rontja a helyzetet. Jelenleg az USA-ban évente mintegy egymillió haláleset a cigarettázásra, a túl sok és helytelen étkezésre, a túlzott alkoholfogyasztásra és a kockázatos szexuális szokásokra vezethető vissza. [44.] Ez az évi haláleseteknek majdnem fele, az USA teljes második világháborús ember-vesztésének több mint kétszerese. Ahogy Albert Camus is megjegyezte: „A szabadság veszélyes – legalább annyira nehéz élni vele, mint amennyire felemelő érzés.”

■ IRODALOM

1. Le Fanu, J.: *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Carrol & Graf, New York, 1999.
2. Drews, J.: *Drug discovery: a historical perspective*. Science, 2000. 287. 1960–1964.
3. Corey, E. J. – Czako, B. – Kürti, L.: *Molecules and Medicine*. Wiley–Hoboken, NJ, 2007.
4. Nicolaou, K. C. – Montagnon, T.: *Molecules That Changed the World*. Wiley – VCH, Weinheim, 2008.
5. Chast, F.: *A history of drug discovery*. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. G., Ed. Academic Press, London, 2008. 3–62.
6. Prüll, C. R. – Maehle, A. H. – Halliwell, R. F.: *A Short History of the Drug. Receptor Complex*, Palgrave Macmillan, New York, 2009.
7. Dobson, C. M.: *Chemical space and biology*. Nature, 2004. 432. 824–828.
8. Bohacek, R. S. – McMartin, C. – Guida, W. C.: *The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective*. Med. Res. Rev., 1996. 16. 3–50.
9. Reuben, B. G.: *The consumption and production of pharmaceuticals*. In: *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. G., Ed. Academic Press, London, 2008. 894–921.

10. Buchwald, P. – Bodor, N.: Computer-aided drug design: the role of quantitative structure-property, structure-activity, and structure-metabolism relationships (QSPR, QSAR, QSMR). *Drugs Future*, 2002. 27. 577–588.
11. Tufts, Center for the Study of Drug Development Outlook 2007; Tufts, Center for the Study of Drug Development, Boston, MA, 2007. 1–6.
12. Yildirim, M. A. – Goh, K. I. – Cusick, M. E. – Barabasi, A. L. – Vidal, M.: Drug-target network. *Nat. Biotechnol.*, 2007. 25. 1119–1126.
13. Reuben, B. G.: The consumption and production of pharmaceuticals. In: *The Practice of Medicinal Chemistry*. Wermuth, C. G., Ed. Academic Press, London, 1996. 903–938.
14. Pharmaceutical, Research and Manufacturers of America 2001 Industry Profile, PhRMA: Washington DC 2001.
15. Hughes, B. 2009 FDA drug approvals. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010. 9. 89–92.
16. Paul, S. M. – Mytelka, D. S. – Dunwiddie, C. T. – Persinger, C. C. – Munos, B. H. – Lindborg, S. R. – Schacht, A. L.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010. 9. 203–214.
17. Pharmaceutical, Research and Manufacturers of America Drug Discovery and Development. Understanding the R&D Process., PhRMA: Washington DC 2007.
18. Hughes, J. P. – Rees, S. – Kalindjian, S. B. – Philpott, K. L.: Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*, 2011.
19. Newman, D. J. – Cragg, G. M. – Snader, K. M.: Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. *J. Nat. Prod.*, 2003. 66. 1022–1037.
20. Congreve, M. – Murray, C. W. Blundell, T. L.: Structural biology and drug discovery. *Drug Discov. Today*, 2005. 10. 895–907.
21. Palladino, M. A. – Bahjat, F. R. – Theodorakis, E. A. – Moldawer, L. L.: Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003. 2. 736–746.
22. Buchwald, P.: Small-molecule protein-protein interaction inhibitors: therapeutic potential in light of molecular size, chemical space, and ligand binding efficiency considerations. *IUBMB Life*, 2010. 62. 724–731.
23. Smith, C. G. – O'Donnell, J. T.: *The Process of New Drug Discovery and Development*; Informa Healthcare, New York, 2007. 657.
24. Muller, P. Y.: Comparative requirements for exploratory clinical trials – eIND, eCTA and microdosing. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2011. ePub.
25. Kessel, M.: The problems with today's pharmaceutical business – an outsider's view. *Nat. Biotechnol.*, 29. 27–33.
26. Giorgianni, S. J. (ed.): *The pharmaceutical industry at the start of a new century: unprecedented opportunity, unparalleled challenges*. Pfizer J., 1997. 1 (1), 1–37.
27. Proudfoot, J. R.: Drugs, leads, and drug-likeness: an analysis of some recently launched drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002. 12. 1647–1650.
28. Wolff, M. E. (ed.): *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th ed., Wiley-Interscience, New York, 1995.
29. Overington, J. P. – Al-Lazikani, B. – Hopkins, A. L.: How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006. 5. 993–996.
30. Walker, M. J. A. – Barrett, T. – Guppy, L. J.: Functional pharmacology: the drug discovery bottleneck? *Drug Discov. Today*, 2004. 3. 208–215.
31. International Human Genome Sequencing Consortium Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004. 431, 931–945.
32. Hopkins, A. L. – Groom, C. R.: The druggable genome. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2002. 1. 727–730.
33. Verdine, G. L. – Walensky, L. D.: The challenge of drugging undruggable targets in cancer: lessons learned from targeting BCL-2 family members. *Clin. Cancer Res.*, 2007. 13. 7264–7270.
34. Buchwald, P.: General linearized biexponential model for QSAR data showing bilinear-type distribution. *J. Pharm. Sci.*, 2005. 94. 2355–2379.
35. Knowles, J. – Gromo, G.: Target selection in drug discovery. *Nature Rev. Drug Discov.*, 2003. 2. 63–69.
36. Kubinyi, H.: Chance favors the prepared mind – from serendipity to rational drug design. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, 1999. 19. 15–39.
37. Dorsey, E. R. – Thompson, J. P. – Carrasco, M. – de Roulet, J. – Vitticore, P. – Nicholson, S. – Johnston, S. C. – Holloway, R. G. – Moses, H.: 3rd Financing of U.S. biomedical research and new drug approvals across therapeutic areas. *PLoS One*, 2009. 4. e7015.
38. Lichtenberg, F. R.: The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries, 1982–2001. *Int. J. Health Care Finance Econ.*, 2005. 5. 47–73.
39. Fontaine, K. R. Redden – D. T. – Wang, C. – Westfall, A. O. – Allison, D. B.: Years of life lost due to obesity. *J. Am. Med. Assoc. (JAMA)*, 2003. 289, 187–193.
40. Olshansky, S. J. – Passaro, D. J. – Hershow, R. C. – Layden, J. – Carnes, B. A. – Brody, J. – Hayflick, L. – Butler, R. N. – Allison, D. B. – Ludwig, D. S.: A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med.*, 2005. 352. 1138–1145.
41. Wyatt, S. B. – Winters, K. P. – Dubbert, P. M.: Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am. J. Med. Sci.*, 2006. 331. 166–174.
42. Wang, Y. – Beydoun, M. A.: The obesity epidemic in the United States – gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol. Rev.*, 2007. 29. 6–28.
43. Behan, D. F. – Cox, S. H. – Lin, Y. – Pai, J. – Pedersen, H. W. – Yi, M.: Obesity and its Relation to Mortality and Morbidity Costs. *Society of Actuaries*, 2010. 1–78.
44. Akst, D. *We Have Met the Enemy. Self Control in an Age of Excess*, Penguin Press, New York, 2011.