

Keserű György Miklós
Richter Gedeon NyRt.

A nagy fogyás, avagy a gyógyszerjelöltek fizikai-kémiai paramétereinek hatása a fejleszthetőségre

A molekuláris hatás-szerkezet összefüggésre épülő gyógyszerkutatásban a betegség patomechanizmusának felderítése, megértése a biológiai koncepció, azaz végső soron a molekuláris célpont és gyógyszertől elvárt funkcionális hatás (pl. gátlás vagy serkentés) meghatározásához vezet. A korai gyógyszerkutatás ezt követően olyan molekulák megtalálására koncentrált, amelyek a molekuláris célponton képesek a kívánt funkcionális választ kiváltani. Amennyiben sikerül ilyen vegyületeket azonosítani, úgy ezek a molekulák lesznek a további kémiai optimalálás kiindulópontjai. A kémiai kiindulópontokból első lépésben, korlátozott mértékű optimalálást végezve vezérmolekulát próbálunk kialakítani. A vezérmolekulát, amely az *in vitro* affinitáson és a reményteli szelektivitáson kívül, a felszívódás és metabolizmus tesztjein is megállta a helyét, sőt a célba vett betegség egy *in vivo* állatmodelljében is hatékonyan bizonyult további, immáron kiterjedt optimalálás során kíséreljük meg a hatás és mellékhatás, valamint farmakokinetikai és toxikológiai szempontok szerint optimalizált gyógyszerjelöltté alakítani. Az így kapott jelöltek végül a preklinikai fejlesztésen, valamint az azt követő klinikai vizsgálatokon keresztül válhatnak gyógyszerre.

A gyógyszeripar mára egységes abban, hogy az elmúlt évek gyógyszerkutatási erőfeszítéseit a korábbiaknál lényegesen kevesebb siker koronázta. A kutatás hatékonyságának csökkenésében feltehetően több szempont is szerepet játszik, ezek közé tartoznak a betegségek összetett patomechanizmusa, a célpontok működésének bonyolultsága, vagy a hatósági elvárások szigorodása. Ugyanakkor viszont mára az is nyilvánvalóvá vált, hogy a mai gyógyszerjelöltek fizikai-kémiai tulajdonságai lényegesen eltérnek a korábbi kutatások által azonosított és mára gyógyszerként használt korábbi gyógyszerjelöltek tulajdonságaitól. Angol és amerikai kutatók összehasonlító vizsgálatainak eredményeképpen tudjuk, hogy a mai gyógyszerjelöltek a korábbi sikeres jelöltekhez képest szerkezetileg bonyolultabb, nagyobb molekulatömegű, vízben kevésbé oldódó vegyületek. Mike Hann, Tudor Oprea és Paul Leeson a megfelelő vezérmolekulák összevetésével rámutattak arra, hogy ezek a tulajdonságok már a vezérmolekulák szintjén megjelennek, azaz a mai vezérmolekulák tulajdonságait tekintve kedvezőtlenebbek a sikeres gyógyszerekhez vezető vezérmolekuláknál. Kutatásaink során több száz kiindulópont-vezérmolekula pár összehasonlító elemzésével arra a következtésre jutottunk, hogy a mai vezérmolekulák kedvezőtlen tulajdonságai függetlenek a hozzájuk vezető kiindulópontok minőségétől. Azt tapasztaltuk, hogy akár a korábbi gyógyszerekhez, akár a korábbi vezérmolekulákhoz, akár természetes anyagokhoz hasonló vegyületekből, akár kedvező tulajdonságokkal rendelkező kisebb fragmentumból indulunk ki a korábbiaknál kedvezőtlenebb vezérmolekulához, majd abból a korábbiaknál szintén kedvezőtlenebb gyógyszerjelölthöz jutunk. Ebből a megfigyelésből kiindulva mutattak rá arra, hogy a kedvezőtlen vezérmolekulákért és így a szintén kedvezőtlen tulajdonságú gyógyszerjelöltekért, azaz a preklinikai gyógyszerkutatás hatékonyságának csökkenéséért nem a kiindulópontok és a belőlük nyert vezérmolekulák minősége, hanem a kezdeti korlátozott, majd a vezérmolekula részletes optimalálása során alkalmazott módszerek a felelősek. E felismeréssel a preklinikai kutatást megújítani próbáló törekvések fókuszát a kiindulópontok azonosítására szolgáló új eljárások, a vezérmolekulák és gyógyszerjelöltek teljesebb jellemzését preferáló koncepciók kidolgozása helyett a kémiai optimalálás stratégiájának helyes megválasztására próbáljuk irányítani.