

Blaskó Gábor

TIZENHÉT ÉV AZ EGIS GYÓGYSZERGYÁR
KUTATÁS-FEJLESZTÉSÉNEK AZ ÉLÉN

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

A 2007. május 7-én megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Blaskó Gábor

TIZENHÉT ÉV
AZ EGIS GYÓGYSZERGYÁR
KUTATÁS-FEJLESZTÉSÉNEK
AZ ÉLÉN



Magyar Tudományos Akadémia • 2013

Az előadás elhangzott 2007. november 13-án

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN ISBN 978-963-508-676-4

© Blaskó Gábor

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Pálinkás József, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Először is szeretnék köszönetet mondani az MTA Kémiai Tudományok Osztálya tagjainak, hogy abban a megtiszteltetésben részesítettek, hogy az osztály tagjai közé választottak. A székfoglalóm témája az EGIS Gyógyszergyárban eltöltött tizenhét évem számadása lesz, amelyet nagyobb tiszteletű hallgatóság előtt előadni, mint a Kémiai Tudományok Osztálya, nem lehetséges.

Természetesen, és ezt az előadásomban többször is hangsúlyozni fogom, ez nem az én személyes teljesítményem beszámolója, hanem egy több száz fős kollektíváé, akiket megtiszteltetésem volt összefogni és irányítani tizenhét éven keresztül. Ez természetes, hiszen a gyógyszerkutatás nem olyan munka, amelyet bárki is egy személyben el tudna végezni. A gyógyszerkutatás több tudományos diszciplína: a kémia, a biológia különböző területei, a gyógyszer-technológia és a klinikai kutatás egyesített, egymásra épülő tevékenysége, amelyet összhangba hozni nem egyszerű feladat, miközben még a gyógyszerpiacot, a kereskedelmi és gazdasági környezetet, az érdekeket is figyelembe kell venni.

Az EGIS Gyógyszergyárban kétféle gyógyszerkutatás folyik, és a Kutatási Igazgatóságnak mind a két terület feladatait el kell látnia. Az egyik a generikus termékfejlesztés, amely rövid és középtávon biztosítja a társaság bevételeit és versenyképességét, a másik az originális gyógyszerkutatás, amelynek a társaság hosszú távú versenyképességét és működését kell támogatnia.

Először szeretnék beszámolni a generikus termékfejlesztés eredményeiről az EGIS Gyógyszergyárban. A generikus termékfejlesztési tevékenység feladata nem szűkül le kizárólag az új termékek fejlesztésére, noha ez a legfontosabb feladat, de el kell látni a licenctermekek törzskönyvezését és átvett technológiák esetén

ezek adaptálását is. Feladat a kereskedelmi kapcsolatokon keresztül megszerzett, nem saját fejlesztésű generikus termékdokumentációk átvétele, törzskönyvezése és forgalmazási feltételeinek a megteremtése. Folyamatos munka a meglévő gyártások fejlesztése, környezetvédelmi és gazdasági szempontok figyelembevételével, valamint folyamatos munka a minőségfejlesztés, amely minden esetben párhuzamosan halad az emelkedő hatósági követelményekkel. Kötelezettség továbbá a meglévő törzskönyvek folyamatos, illetve időszaki felújítása mind Magyarországon, mind külföldön. Megjegyzem, hogy 2003-tól 2004 májusáig végre kellett hajtanunk az EGIS összes törzskönyvezett terméke dokumentációjának európai uniós szintre történő emelését és harmonizálását a közösségi előírásokkal. E munka igen fontos végeredménye az volt, hogy az EGIS Gyógyszergyár minden egyes termékének forgalmazási engedélyét az Európai Unión belül fenn tudtuk tartani.

A továbbiakban, csak az elvégzett munka mennyiségének érzékeltetésére, bemutatom az 1990-től a 2006. év végéig Magyarországon törzskönyvezett termékeket, amelyek folyamatos törzskönyvezése exportpiacainkon is megtörtént (*1. ábra*).

Összefoglalva: az elmúlt 17 év alatt 168 új gyógyszerterméket hoztunk forgalomba, önálló törzskönyvezési számon, 62 új hatóanyag felhasználásával, nagyobb részük gyártásának a kifejlesztésével és ipari szintű megvalósításával. Természetesen ezen időszak alatt számos régi terméket kivontunk a piacról, ennek eredményeképpen az EGIS Gyógyszergyár termékpalettája mintegy 20%-kal bővült, és több mint 75%-ban megújult. A *2. ábra* összefoglalva mutatja az EGIS Gyógyszergyár termékpalettájának fejlődését, a megújításra végzett munka összesített eredményét. Az 1990–1994-ig terjedő időszakban 39 új terméket hoztunk forgalomba, és 29 öreg terméket vontunk ki a forgalomból. 1995 és 1999 között 58 új terméket hoztunk forgalomba, és 46-ot vontunk ki a piacról. 2000 és 2005 között pedig 60 új terméket hoztunk piacra, és vele egy időben 58 termék visszavonását kezdeményeztük. Végül 2006-ban 11 új terméket hoztunk forgalomba. Ily módon összesen 168 új terméket hoztunk forgalomba, egyidejűleg az EGIS Nyrt. termékportfóliója 184-ről 219-re bővült.

1990	1991
<ul style="list-style-type: none"> BETADIN hüvelykúp BETADIN kenőcs BETADIN 30 ml, 120 ml, 1000 ml HOTEMIN 20 mg injekció NEO-PANPUR filmtabletta PEFLACINE 400 mg filmtabletta PEFLACINE injekció infúzióhoz ROCEPHIN 1 g im., 1 g iv. inj. ROCEPHIN 2 g iv.inj. SANDONORM 1 mg tablettá 	<ul style="list-style-type: none"> ANTAGEL szuszpenzió ANTAGEL A szuszpenzió DORMICUM 15 mg filmtabletta DORMICUM 5 mg/1 ml injekció DORMICUM 7,5 mg filmtabletta HOTEMIN 20 mg kapszula VITAMIN C 100 mg filmtabletta VITAMIN C 200 mg filmtabletta TALEUM orrspray
1992	1993
<ul style="list-style-type: none"> HOTEMIN 10 mg végbélkúp HOTEMIN 20 mg végbélkúp HOTEMIN krém TALEUM 5 mg aeroszol 	<ul style="list-style-type: none"> CORDAFLEX 20 mg retard filmtabletta COVEREX 4 mg tablettá DORMICUM 15 mg/3 ml injekció DUELLIN 10 mg/100 mg tablettá DUELLIN 25 mg/100 mg tablettá DUELLIN 25 mg/250 mg tablettá INNOGEM 300 mg kapszula M-ESLON 10 mg retard kapszula M-ESLON 30 mg retard kapszula M-ESLON 60 mg retard kapszula M-ESLON 100 mg retard kapszula ZITAZONIUM 30 mg tablettá
1994	1995
<ul style="list-style-type: none"> CORDAFLEX spray EGISEPT spray HALIXOL 30 mg tablettá MILURIT 300 mg tablettá MIRALGIN 2x tablettá TALEUM szemcsepp 	<ul style="list-style-type: none"> BETALOC ZOK 100 mg tablettá BETALOC 50 mg tablettá CARADONEL 60 mg tablettá CARADONEL szuszpenzió EGIFILIN 100 mg retard kapszula EGIFILIN 200 mg retard kapszula EGIFILIN 300 mg retard kapszula EGIFILIN 400 mg retard kapszula EGIFILIN 500 mg retard kapszula
1996	1997
<ul style="list-style-type: none"> ANTAGEL M tablettá EGILOK 25 mg tablettá EGILOK 50 mg tablettá EGILOK 100 mg tablettá 	<ul style="list-style-type: none"> FRONTIN 0,25 mg tablettá FRONTIN 0,5 mg tablettá FRONTIN 1 mg tablettá LUCETAM 400 mg filmtablettá

1998	1999
<ul style="list-style-type: none"> • ANIDON 100 mg tabletta • ANIDON 6 mg injekció • GLUCTAM tabletta • INNOGEM 600 mg filmtabletta • SETEGIS 1 mg tabletta • SETEGIS 10 mg tabletta • SETEGIS 2 mg tabletta 	<ul style="list-style-type: none"> • BETALOC 10 mg tabletta • CRISMEI 20 mg kapszula • FLOXET 10 mg kapszula • IPATON filmtabletta • LUCETAM 1 g, 3 g injekció • LUCETAM 1200 mg filmtabletta • MULTI-TAB készítmények (5db) • NITROMINT 6,5 mg retard
2000	2001
<ul style="list-style-type: none"> • CARDIOPIN 10 mg tabletta • CARDIOPIN 2,5 mg tabletta • CARDIOPIN 5 mg tabletta • NITROMINT NT 10 tapasz • NITROMINT NT 5 tapasz • TALLITON 6,25 mg tabletta • TALLITON 12,5 mg tabletta • TALLITON 25 mg tabletta 	<ul style="list-style-type: none"> • EROLIN szűrűp • EROLIN tabletta • FLOXET oldat • STIMULOTON 50 mg filmtabletta • VASILIP 10 mg filmtabletta • VASILIP 20 mg filmtabletta
2002	2003
<ul style="list-style-type: none"> • COVEREX KOMB tabletta • EGILOK R 50 mg retard tabletta • EGILOK R 100 mg retard tabletta • EGILOK R 200 mg retard tabletta • PARLAZIN 10 mg filmtabletta • PARLAZIN 10 mg/ml cseppek • TELVIRAN 3% szemkenőcs • UMAREN injekció 	<ul style="list-style-type: none"> • ADEXOR MR 35 mg filmtabletta • CYDONIN 100 mg filmtabletta • CYDONIN 250 mg filmtabletta • CYDONIN 500 mg filmtabletta • NOFUNG 50 mg kapszula • NOFUNG 100 mg kapszula • NOFUNG 150 mg kapszula • PIDEZOL 10 mg filmtabletta
2004	2005
<ul style="list-style-type: none"> • COVEREX FORTE tabletta • HARTIL 1,25 mg tabletta • HARTIL 10 mg tabletta • HARTIL 2,5 mg tabletta • HARTIL 5 mg tabletta • STIMULOTON 100 mg filmtabletta • VASILIP 40 mg filmtabletta • VELAXIN 25 mg tabletta • VELAXIN 37,5 mg tabletta • VELAXIN 50 mg tabletta • VELAXIN 75 mg tabletta • ZALAIN 300 mg hüvelykúp 	<ul style="list-style-type: none"> • APADEX 1,5 mg retard filmtabletta • DALSAN 10 mg filmtabletta • DALSAN 20 mg filmtabletta • DALSAN 40 mg filmtabletta • GLEMPID 1 mg tabletta • GLEMPID 2 mg tabletta • GLEMPID 3 mg tabletta • GLEMPID 4 mg tabletta • GLEMPID 6 mg tabletta • RIPPEDON 1 mg filmtabletta • RIPPEDON 2 mg filmtabletta • RIPPEDON 3 mg filmtabletta • RIPPEDON 4 mg filmtabletta

2006	
	<ul style="list-style-type: none"> • COVEREX PRECOMB tabletta • KETILEPT 25 mg tabletta • KETILEPT 100 mg tabletta • KETILEPT 150 mg tabletta • KETILEPT 200 mg tabletta • KETILEPT 300 mg filmtabletta • NOFLAMEN 7,5 mg tabletta • NOFLAMEN 15 mg tabletta • VELAXIN 37,5 mg retard kapszula • VELAXIN 75 mg retard kapszula • VELAXIN 150 mg retard kapszula

1. ábra. Az 1990-től 2006-ig törzskönyvezett új termékek

	Termékek száma	Törzskönyvezett új termékek az elmúlt 5 évben	Törölt termékek az elmúlt 5 évben
1995	184	39 (1990–1994)	29 (1990–1994)
2000	194	58 (1995–1999)	46 (1995–1999)
2005	206	60 (2000–2005)	58 (2000–2005)
2006	219	11	

2. ábra. Az EGIS Gyógyszergyár termékpalettájának fejlődése (1990–2006)

Komoly fejlődést láthatunk (3. ábra), ha ennek az új termékfejlesztő munkának az anyagi eredményeit nézzük. 1995-ben az EGIS Nyrt. magyarországi gyógyszerforgalma 9,754 milliárd Ft volt, amelyből azok az új termékek, amelyeket 1990 és 1994 között hoztunk piacra, közel 1,5 milliárd Ft értékben voltak képviselve (15,3%). A 2000. évre a hazai forgalom elérte a 16,449 milliárd Ft-ot, amelyből az új termékek részaránya körülbelül 15% volt. Lényeges pozitív irányú változás következett be 2006-ra, amikor az éves hazai árbevétel 32,690 milliárd Ft-ra emelkedett, amelyből a 2000 és a 2006 között bevezetett új termékek 11,828 milliárd Ft-tal képviselték magukat (36,2%).

	1995 M HUF	2000 M HUF	2005/2006 M HUF
Teljes forgalom	9,754	16,449	32,690
Új termékek forgalma, 1990–1994	1,495 15,3%		
Új termékek forgalma, 1995–1999		2,437 14,8%	
Új termékek forgalma, 2000–2006			11,828 36,2%

3. ábra. Az új termékek részaránya a magyarországi forgalomban

Nem kívánom megismételni az exportpiacok vonatkozásában mindazt, amit felsoroltam a magyarországi törzskönyvezésekről. Csupán annyiban foglalom össze ezt a munkát, hogy az 1990-ben meglévő mintegy 350 külföldi törzskönyvi engedély a 2006. év végére a világ 64 országában 1570 forgalombahozatali engedélyre növekedett.

Év	Országok száma	Törzskönyvek száma
1996	17	76
1997	16	113
1998	20	88
1999	17	68
2000	17	75
2001	17	74
2002	29	135
2003	29	129
2004	20	109
2005	26	162
2006	23	181

4. ábra. Külföldi törzskönyvek számának növekedése 1996 és 2006 között

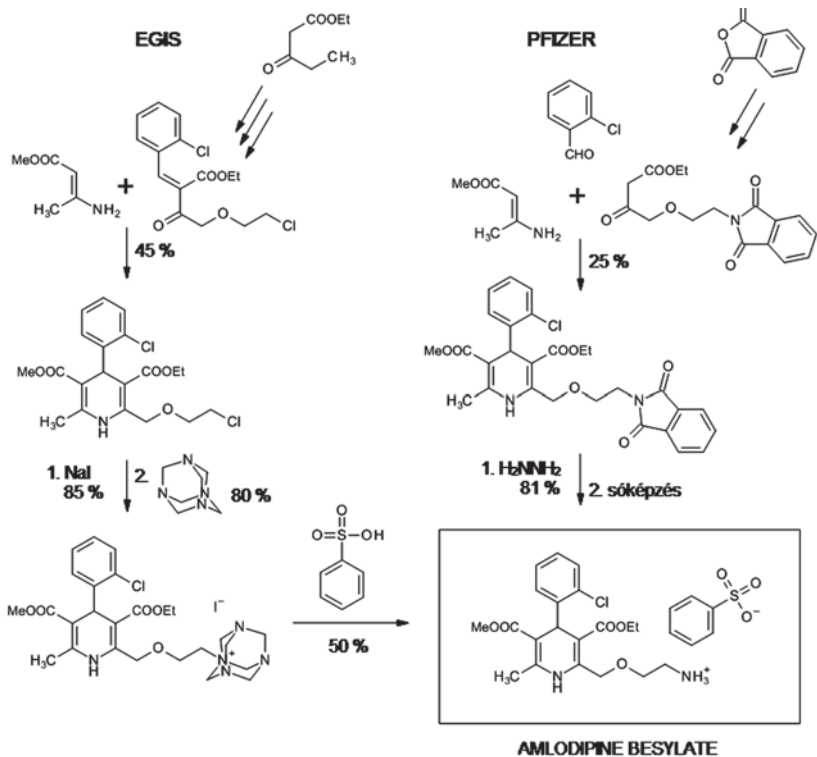
Termékfejlesztéseink több hivatalos elismerést kaptak. Innovációs Díjban részesült a Cordaflex (nifedipin) 1993-ban, a Talliton (carvedilol) 2003-ban, a Stimuloton (sertralin) 2004-ben és a Ripedon (risperidon) 2006-ban. Az EGIS Nyrt. első pelletalapú gyógyszerkészítménye a káliumpótló Kaldyum pedig az Év Gyógyszere lett 1998-ban. A továbbiakban négy jellemző példán keresztül mutatom be a generikus gyógyszerfejlesztés kihívásait, innovációs igényét és az elért eredményeinket.

Az első példa az amlodipinhatóanyag-tartalmú Cardilopin készítmények kifejlesztése. Az amlodipin a Pfizer cég által kifejlesztett és bevezetett tartós hatású dihidropiridinstrukturájú kalciumcsatorna-gátló. Magas vérnyomás ellen az elsődlegesen választandó szerek között ajánlják. Napi egyszeri adagolású, ez a betegek számára előnyös. Koszorúér-megbetegedésben is indikált. Mellékhatásprofilja igen kedvező.

Az amlodipin-bezilát hatóanyagot 2007. december végéig termékoltalom védi a fejlett országokban. A magyar szabadalmi jogrend átalakítása az eljárászabados rendszerről a termékszabados rendszerre, egy átmeneti időszakra – éppen a 2007. év végéig – megengedte, hogy egy alapszabados eljárásszabadosnak tekintsen. Ennek következménye az, hogy saját, független eljárással az ilyen úgynevezett pipeline-oltalom alá eső hatóanyagot gyárthatjuk, és a belőle előállított készítményt forgalmazhatjuk azokon a piacokon, ahol a szabadalmi jogrend hasonló a magyar jogrendhez.

Az EGIS Nyrt. saját, független hatóanyag-előállító eljárást dolgozott ki az amlodipin-bezilát előállítására. A feladat nem volt egyszerű, mivel az originátor olyan egyszerű lépést is igényponban jelölt meg a szabadalmában, mint hogy az amlodipinbázishoz benzolszulfonsavat ad, és így nyeri az amlodipin-bezilát végterméket. Hogyan lehet ezt megkerülni? Az EGIS Nyrt. kutatói felépítették a dihidropiridinvázat egy O-klóretil-hidroximetil-szubsztituenssel, majd urotropinnal reagáltatták. Az előálló urotropinszármazékot pedig benzolszulfonsavval hasítot-

ták, ennek során egy lépésben alakult ki az amlodipin-bezilát, anélkül, hogy egy pillanatra is amlodipinbázis képződött volna. A reakciósorozat további előnye az, hogy nem használ karcinogén hidrazin-hidrátot, amely ily módon nyomokban sem szennyezheti a végterméket (5. ábra). Az EGIS-féle eljárás természetesen szabadalmaztatható volt, mivel függetlensége az originátor szabadalmától egyértelműen igazolhatónak bizonyult.



5. ábra. Az amlodipin-bezilát hatóanyaggyártó eljárása

A gyógyszeriparban igen nagy hangsúly van a minőségen. Egy generikus gyógyszergyár csak úgy tud versenyképes maradni, ha hatóanyagainak és készit-

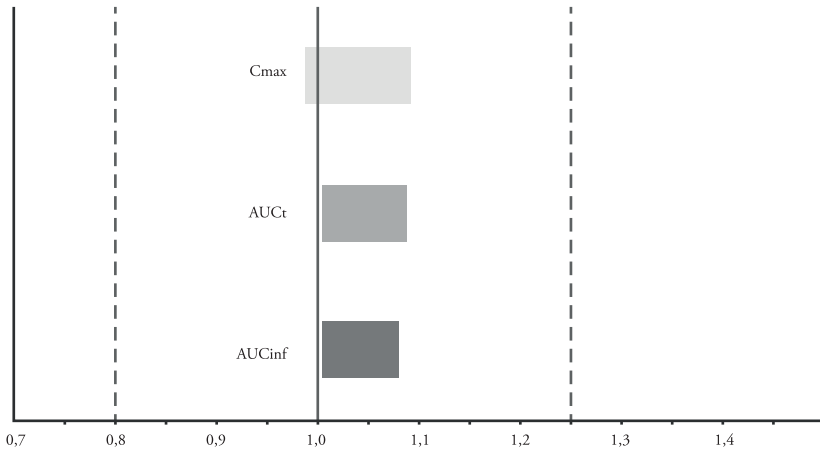
ményeinek szennyezéstartalma, illetve szennyezésprofilja kielégít minden hatósági követelményt. Az ábrán látható az amlodipin hatóanyag szennyezéseire vonatkozó hatósági előírás, illetve az EGIS-minőség, amely mind az egyes szennyezések, mind az össz-szennyezés vonatkozásában messzemenően kielégíti a minőségi követelményeket (6. ábra).

Szennyezés	Előírás (%)	EGIS átlag (%)
1st Intermediate	NMT 0,01	< 0,01
2nd Intermediate	NMT 0,1	< 0,01
3rd Intermediate	NMT 0,1	< 0,01
4th Intermediate	NMT 0,1	< 0,03
5th Intermediate	NMT 0,1	< 0,03
6th Intermediate	NMT 0,1	< 0,03
Impurity-D	NMT 0,3	< 0,03
Egyéb (egyedileg)	NMT 0,10	0,05–0,08
Összes	NMT 0,30	0,08–0,20

6. ábra. Az amlodipin hatóanyag szennyezései

Minden generikus gyógyszerkészítmény törzkönyvezéséhez elengedhetetlenül szükséges a bioekvivalencia-vizsgálat vagy -vizsgálatok elvégzése. Ennek az a lényege, hogy a vizsgálati készítményt, amely saját fejlesztésű generikus termék, humánvizsgálatban össze kell hasonlítani a referenciakészítménnyel, amely az originátor forgalomban lévő gyógyszer. Egészséges önkéntesek kapják mind a vizsgálati készítményt, mind a referenciakészítményt cross-over elrendezésben, majd időszakos vérvételek során mérik a gyógyszer vérplazmaszintjét az idő függvényében. A cross-over elrendezés azt jelenti, hogy az önkéntes egyszer a vizsgálati készítményt veszi be, majd megfelelő – a szervezetből való biztos eltávozási – idő után ugyanazon személy a referenciakészítményt is beveszi. Mindkét adagolás után megméri a vérszinteket, és megállapítják a jellemző farmakokinetikai

adatokat. Ezek a maximális koncentráció, a kezdeti időtől a maximális koncentrációhoz tartozó időig rendelhető görbe alatti terület, valamint a kezdeti időtől a szervezetből való eltűnés idejéig rendelhető görbe alatti terület. Ezen egyedi farmakokinetikai adatok 24 önkéntestől maximum körülbelül 100 önkéntesen mért adatai átlagának kell megadott statisztikai feldolgozás szerint a 80% és 125% konfidenciaintervallumban benne lennie. Cardilopin készítményünk 7. ábrán látható mindhárom farmakokinetikai paramétere igen nagy biztonsággal található ezen az intervallumon belül. Ennek alapján kimondható volt, hogy a saját fejlesztésű amlodipin-hatóanyag-tartalmú Cardilopin tablettá bioekvivalens a Pfizer Norvasc tablettájával, azaz a két készítmény terápiásan egyenértékű. Ennek alapján törzskönyvezte a hatóság a Cardilopin készítményünket, amelynek forgalmazását 2000-ben – 7 évvel a tényleges generikussá válás előtt – kezdtük meg, és már a hazai forgalmazás harmadik évben 1 milliárd Ft nagyságrendű bevételt jelentett a társaság számára, és ezt a szintet mind a mai napig tartja az értékesítés.

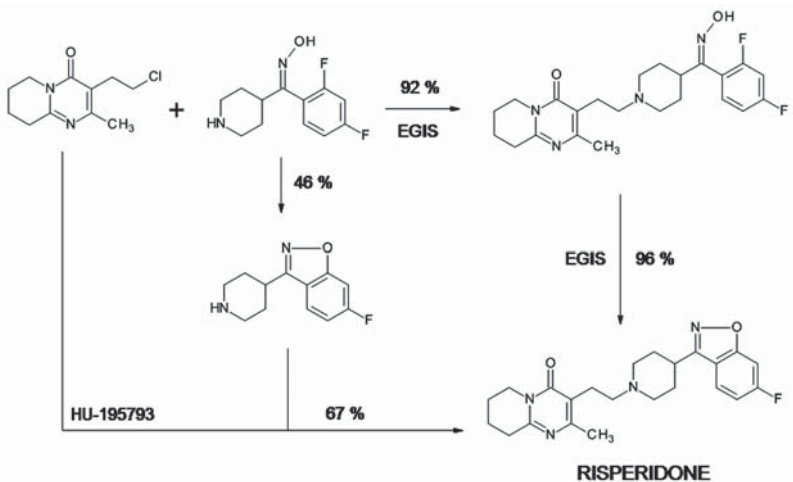


7. ábra. A Cardilopin termék bioekvivalencia-vizsgálati eredményei

Második példa a risperidonhatóanyag-tartalmú Ripedon készítmények fejlesztése. A risperidon egy korszerű, biztonságos atípusos antipszichotikum, igen

kiterjedt kedvező klinikai tapasztalatokkal. Huzamosabb adagolása esetén sem lépnek fel vérképzőszervi mellékhatások, illetve elhízás. A hatóanyag szabadalmi helyzete hasonló volt az amlodipinéhez, azaz a független eljárással előállított hatóanyagból gyártott gyógyszerkészítmény forgalmazható volt hazánkban még az eredeti Janssen-alapszabadalom lejárata előtt.

Az eredeti szintézis egy biciklusos és egy triciklusos intermedieren keresztül megy (8. ábra), amelynek során a benzisoxazol-gyűrű elég gyenge termelésű kapcsolási reakcióval képződik. Az EGIS a két alap-építőelem kapcsolását egy korábbi szakaszban igen jó termeléssel tudta megvalósítani, majd a végső benzisoxazol-gyűrű kialakítását közel kvantitatív termeléssel. Így az EGIS Nyrt. független úton, új intermediereken keresztül, szabadalmaztatható módon állította elő a risperidont; ezek a szintetikus lépések probléma nélkül nagyíthatók voltak ipari méretre.



8. ábra. A risperidon hatóanyag gyártóeljárása

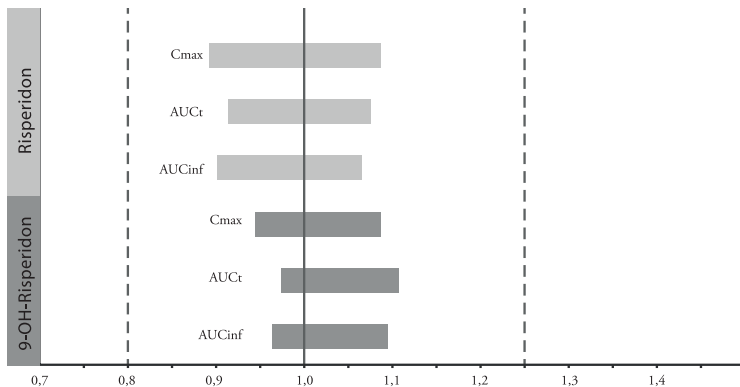
A risperidon hatóanyag minőségi követelményei igen szigorúak, maximum 0,3% össz-szennyezést engednek meg. Az EGIS Nyrt. hatóanyaga a még ennél az előírásnál is szigorúbb belső követelménynek is megfelel.

Szennyezés	Az European Pharmacopoeia előírása (%)	Az EGIS előírása (%)	Az EGIS átlaga (%)
A	0,2	–	–
B	0,2	0,1	< 0,03
C	0,2	0,1	< 0,03
D	0,2	0,1	< 0,03
E	0,2	0,1	< 0,03
F	0,1	0,1	< 0,03
H	0,1	0,1	< 0,03
I	0,1	0,1	< 0,03
Total	0,3	0,2	0,12

9. ábra. A risperidon hatóanyag szennyezései

A törzskönyvezési hatóság a risperidonhatóanyag-tartalmú EGIS Ripedon készítmény bioekvivalencia-vizsgálata során a Janssen cég Risperdaljával szemben nem csupán a hatóanyag, hanem az aktív metabolit plazmakoncentrációjának és egyéb farmakokinetikai paramétereinek az összehasonlítását is megkívánta. A 10. ábrán

(MC-0067, n = 27)



10. ábra. A Ripedon készítmény bioekvivalencia-vizsgálatának eredményei

látható plazmakoncentrációk egy önkéntes esetén jól mutatják, hogy mind a vizsgálati készítmény, mind a referenciakészítmény vonatkozásában a risperidon és metabolitjának koncentrációgörbéje az idő függvényében teljesen hasonló lefutású.

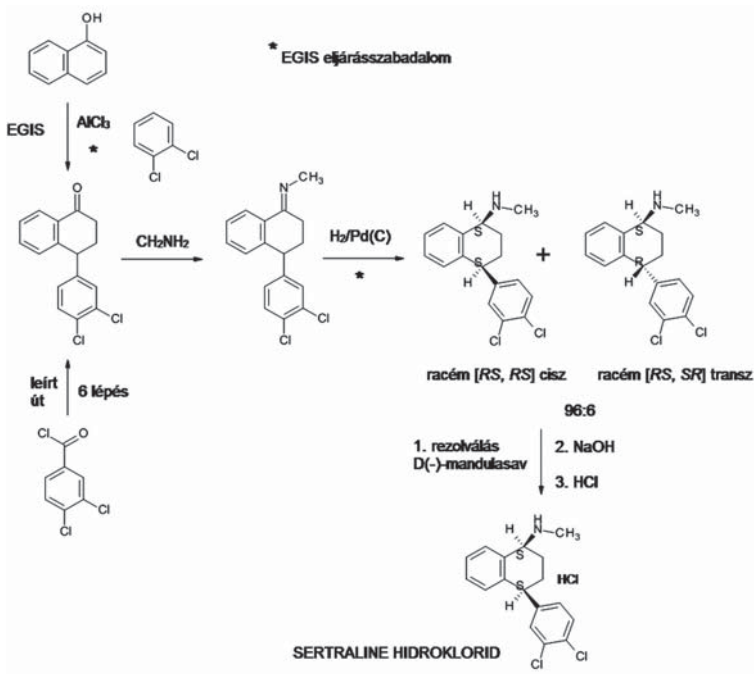
A bioekvivalencia-vizsgálat végeredménye meggyőzően mutatja, hogy mindhárom megkívánt farmakokinetikai paraméter mind a hatóanyag vonatkozásában, mind az aktív metabolit vonatkozásában messze a megkívánt konfidenciaintervallum határai között van. Kimondható volt tehát, hogy az EGIS Ripedon készítménye bioekvivalens, azaz terápiásan egyenértékű a Risperdal tablettával.

Megjegyzem, hogy a Ripedon készítménycsalád a 2006. januári bevezetéstől 2007 októberéig több mint 900 millió Ft bevételt jelentett az EGIS Gyógyszergyár számára, és ez sikeres forgalmazási kezdésnek tekinthető a magyar gyógyszerpiacon.

Harmadik példának a sertralin hatóanyagú Stimuloton készítményeket mutatom be. A sertralin egy hatékony SSRI-típusú antidepresszáns, szelektív, szerotonin, reuptake inhibitor. Széles indikációs körben használatos, depresszió, különböző kényszerbetegségek, pánikbetegség, poszttraumás stressz és szociális fóbia esetében. Az originátor a Pfizer Gyógyszergyár, amelynek a hatóanyag előállítására vonatkozó szabadalma hazánkban, a fejlesztés kezdetén, csak eljárászabadalom volt.

Az EGIS Nyrt. új eljárászabadalma (11. ábra), a tetralon közűtermék előállítására kidolgozott eljárása lényegesen egyszerűbb a Pfizerénél, és az izomer szennyezéstartalma is lényegesen csekélyebb. Oximképzés után a saját katalizátorral végzett hidrogénezés jobb termeléssel adja a kívánt *cis*-racemátot, és egyben kevesebb deklórmelléktermék-szennyeződést is eredményezett, mint az originátor közölt eljárása. Az optikailag aktív sertralint D-mandulasavval alkalmazott rezolválással lehetett megoldani.

A sokat hangoztatott „EGIS Minőség” a sertralin esetében is közel háromszor kevesebb szennyeződést tartalmazó hatóanyagot jelent a hatósági követelményekhez viszonyítva (12. ábra).

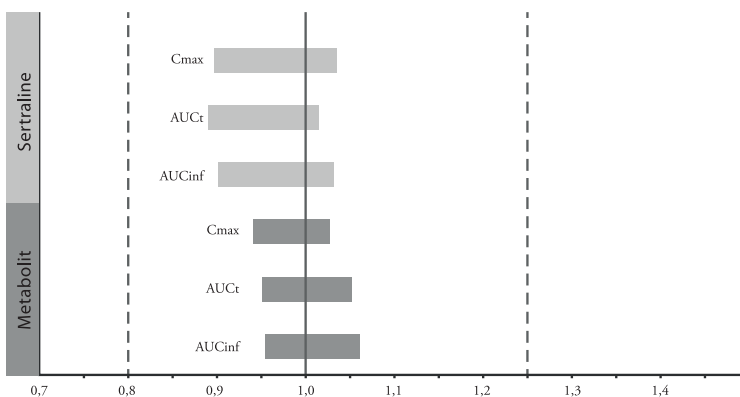


11. ábra. A sertralin hatóanyag előállítása

Szennyezés	Előírás (%)	EGIS- átlag (%)
Impurity 1	NMT 0,1	< 0,05
Impurity 2	NMT 0,1	< 0,05
ImpCHsun,uv	NMT 0,10	< 0,03
ImpCHox1	NMT 0,10	< 0,03
ImpCHox2	NMT 0,10	< 0,03
ImpCHox3	NMT 0,10	< 0,03
Egyéb (egyedileg)	NMT 0,10	0,03–0,04
ÖSSZES	NMT 0,3	0,03–0,10

12. ábra. A sertralin hatóanyag szennyezései

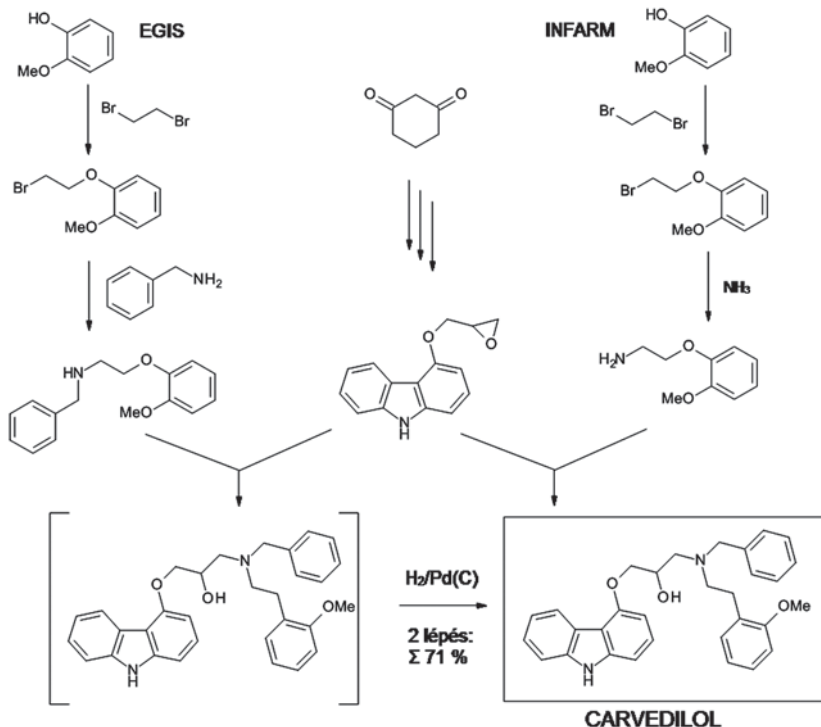
A sertralinhatóanyag-tartalmú vizsgálati készítmény, a Stimuloton, összehasonlítása egészséges önkénteseken a Pfizer referenciakészítményével, a Zolofttal kiváló bioegyenértékűséget mutatott, mind a sertralin hatóanyag, mind az aktív metabolitjának a vonatkozásában. Tehát az EGIS Nyrt. Stimuloton tablettája bioekvivalens és terápiásan egyenértékű a Zolofit tablettával.



13. ábra. A Stimuloton készítmény bioekvivalencia-vizsgálatának eredményei

A negyedik példa a carvedilolhatóanyag-tartalmú Talliton termékcsalád. A carvedilol egy kiváló klinikai hatású béta-blokkoló, vérnyomáscsökkentő szer. A béta-blokkoló hatáson kívül az alfa-1 receptorokat is gátolja, továbbá anti-oxidáns hatással is rendelkezik. Hypertóniában, magasvérnyomás-betegségben, illetve szívelégtelenség esetén alkalmazható. A kardiovaszkuláris kontinuum valamennyi szakában indikált. Perifériás érbetegek számára is adható. Kedvező metabolitikus, illetve mellékhatásprofilal rendelkezik.

Az originátor INFARM cég hatóanyag-előállításában egy primer amin alkilezése szerepel egy epoxivegyülettel (14. ábra). Az alkalmazott eljárás természetétől fogva jelentős mennyiségű kétszeresen alkilezett termék (44%) képződik, amelytől az elválasztás ugyan nehézkes, de megoldható, a kitermelés



14. ábra. A carvedilol hatóanyag előállítása

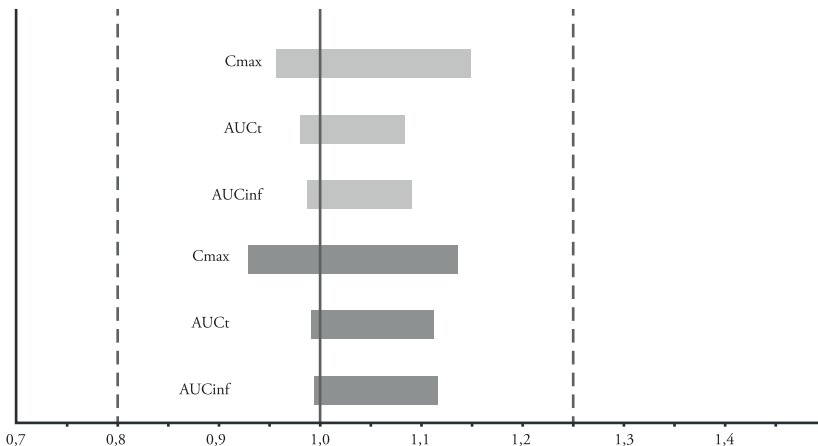
azonban ugyancsak gyenge (33%). Az EGIS Nyrt. saját eljárásában a szóban forgó primer amint benzileztük, majd a benzilvédőcsoporttal rendelkező szekunder amint alkileztük ugyanazzal az epoxivegyülettel. Nem fedeztünk fel nagy dolgot, csak ily módon teljes mértékben elkerültük a dimerszennyezés fellépésének még a lehetőségét is, és még a védőcsoport-eltávolítási reakcióval együtt is lényegesen jobb termeléssel jutottunk a carvedilolhoz, mint az originátor. Az EGIS Nyrt. szintézise természetesen szabadalmaztatható volt, és a világon egyedülálló tisztaságú carvedilolt eredményezett.

A 15. ábrán láthatók az előírt tisztaságra vonatkozó előírások, illetve a jellemző EGIS carvedilol hatóanyag szennyezettségére jellemző adatok.

Szennyezés	Specifikáció (%)	EGIS-jellemző (%)
Impurity-A	NMT 0,20	0,01–0,08
Impurity-B	NMT 0,10	< 0,02
Impurity-C	NMT 0,02	< 0,01
Impurity-CHuv	NMT 0,10	< 0,01
Impurity-CHox	NMT 0,10	< 0,01
Egyéb (egyedileg)	NMT 0,10	0,01–0,07
ÖSSZES	NMT 0,50	0,03–0,15

15. ábra. A carvedilol hatóanyag szennyezései

Végezetül a 16. ábrán láthatók a Talliton készítmény bioekvivalencia-vizsgálatának eredményei az originátor Dilatrend tablettájával szemben. Mind a carvedilol, mind az aktív metabolit vonatkozásában a C_{max} , az AUC és az AUC végtelen értékek kiválóan benne vannak az előírt konfidenciaintervallumban. Mind-



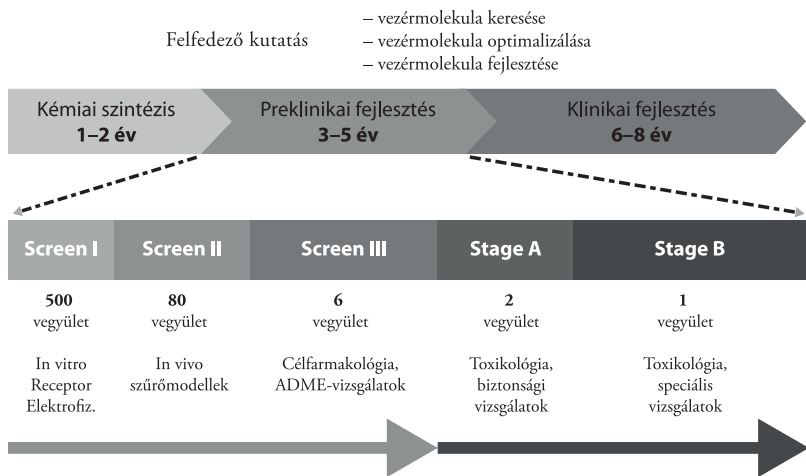
16. ábra. A Talliton készítmény bioekvivalencia-vizsgálatának eredményei

ezek alapján az EGIS Nyrt. Talliton tablettája bioekvivalens és terápiásan egyenértékű a Diletrend tablettával. A Talliton termékcsalád forgalma már a második forgalmazási évben (2000-ben) nagyobb volt a magyar piacon, mint az originátor Dilatrend tablettájáé, és a forgalom a 2006. év végére elérte az évi 1 milliárd 366 millió Ft-ot.

A továbbiakban rátérek az EGIS Gyógyszergyárban végzett originális gyógyszerkutatás eredményeire. Az EGIS Nyrt. originális gyógyszerkutatását szoros együttműködésben végzi immár 12 éve fő tulajdonosunkkal, a Servier Gyógyszergyárral. Az originális kutatási témák harmonizálása után az EGIS Nyrt. feladatult kapta a központi idegrendszeri betegségek lehetséges gyógyszereinek a kutatását, azon belül is a szorongás, a depresszió, illetve a neuroprotektív gyógyszereinek kifejlesztésére irányuló munkát. A feladat minden esetben az egyes értékes farmakológiai tulajdonságú molekulák felfedezése, szerkezet-hatás összefüggéseinek a feltárása, az optimális gyógyszerjelölt megtalálása és annak preklinikai fejlesztése volt.

Az originális kutatás a kémiai szintetikus munkával kezdődik, és célja egy vezérmolekula megtalálása (*17. ábra*). A vezérmolekula megfelelő biokémiai és farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező molekula kell, hogy legyen, amely várhatóan megközelíthetővé teszi egy adott terápiás célkitűzés megvalósítását. A vezérmolekula optimalizálása a preklinikai fejlesztés során már nem kizárólag az értékes biológiai tulajdonság irányába történik, hanem a fejlesztés figyelembe veszi az ADME – abszorpció, disztribúció, metabolitika és elimináció – által megkívánt tulajdonságokat is: ez a munka a gyógyszerbiztonság oldaláról a toxikológiai, teratológiai, biztonságfarmakológiai és karcinogenezis-vizsgálatokkal válik teljessé. Végezetül a kiválasztott vezérmolekula klinikai fejlesztése következik a humánfázis I., II. és III. vizsgálatának a sorozatával, majd ezt a munkát a gyógyszerjelölt törzskönyvezése fejezi be.

A továbbiakban pár konkrét példán szeretném bemutatni, melyik vegyületcsoportokban, milyen értékes farmakológiai tulajdonságú molekulákat sikerült megtalálnunk, és a fejlesztés melyik adott szakaszáig sikerült eljuttatnunk. Termé-



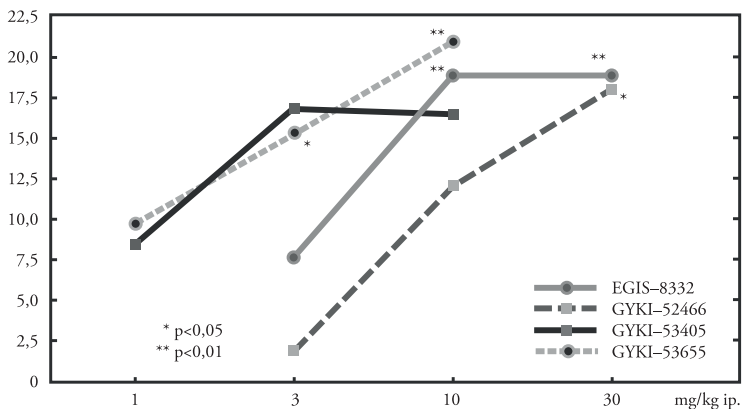
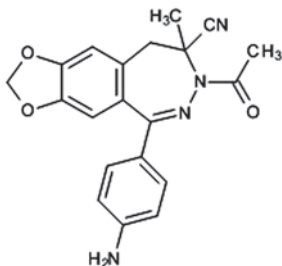
17. ábra. Az originális gyógyszerkutatás lépései

szetesen csak olyan befejezett munkákról adhatok számot, amelyek közlése nem sért vállalati, iparjogvédelmi érdeket.

Az EGIS–8332 jelzésű molekula, egy 2,3-benzodiazepin-származék, hatásmechanizmusát tekintve AMPA-negatív modulátor, és elsősorban agyi értörténések esetén lenne használható mint neuroprotektív gyógyszer.

Korábban a Gyógyszerkutató Intézetben voltak kutatások a 2,3-benzodiazepin vegyületcsoporttal kapcsolatban, ennek eredményeként a GYKI–52466 klinikai vizsgálati szakaszba is jutott. A 18. ábrán látható, hogy az EGIS–8332 ezen referensvegyületekkel azonos mértékű neuroprotektív hatást fejt ki a fokális iszkémia modelljében, hozzáátéve azt, hogy az EGIS vegyületmellékhatás-profilja sokkal kedvezőbb volt a referensekhez viszonyítva.

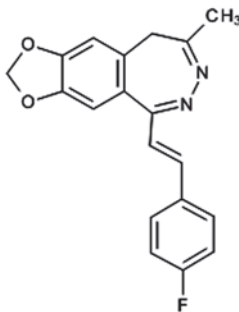
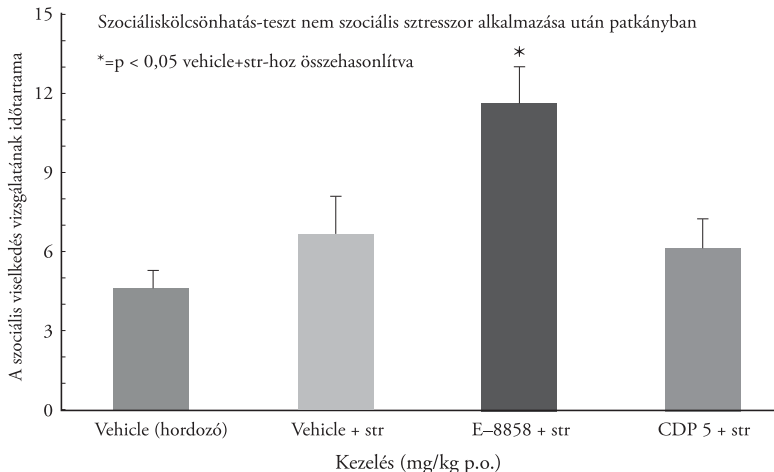
A következő molekula az EGIS–8858 volt, amely egy sztiril-2,3-benzodiazepin-származék. Hatásmechanizmusa ismeretlen, de igen jelentős szorongásgátló, anxiolitikus hatást mutatott *in vivo* állatkísérletes modellekben. Érdemes megjegyezni, hogy a sztiril-2,3-benzodiazepin-származék hatása sokkal erősebb volt a referensekhez viszonyítva.



18. ábra. EGIS-8332 szerkezete és hatása fokálisizskémia-teszten

gyezni, hogy a molekula szintézisére 1993-ban került sor, magyar szabadalmi bejelentése 1995-ös elsőbbségű, a nemzetközi PCT-bejelentés dátuma pedig 1996. A preklinikai fejlesztés „A” szakasza egy év alatt, a „B” szakasz pedig 15 hónap alatt fejeződött be. Sajnos a vizsgált molekula a hosszabb toxikológiai vizsgálatok során a kísérleti állatok vesefelhámsejtjeit károsan befolyásolta, ezért a molekula nem került klinikai vizsgálatra.

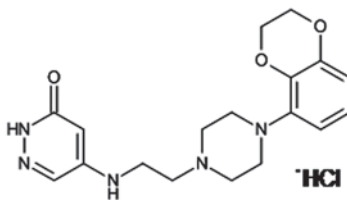
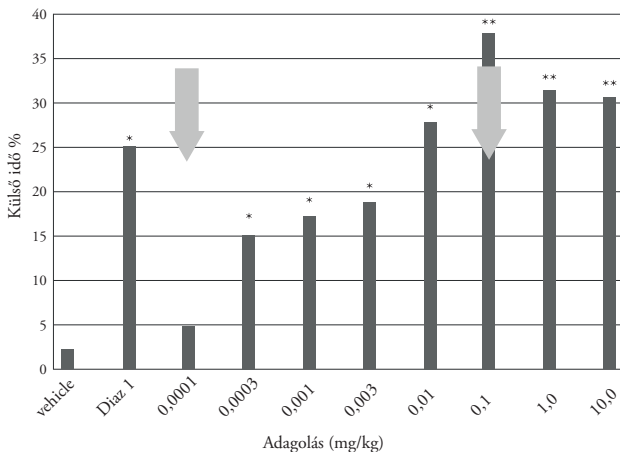
Az EGIS-8858 molekula két kulcsfontosságú *in vivo* tesztben jelentős anxiolitikus hatást mutat 0,03 mg/kg p. o. Farmakokinetikai és metabolizmusvizsgálatok



19. ábra. Az EGIS-8858 szerkezete és farmakológiai hatásai

eredményeként arra a következtetésre jutottunk, hogy nem maga a vegyület toxikus, hanem a belőle a metabolizmus során képződő egyik metabolit. Meghatároztuk, hogy a kérdéses toxikus metabolit egy olyan származék, amely a sztrilszerkezeti egység kettős kötésének reakciójával jön létre. Ezért a továbbiakban erőfeszítéseink arra irányultak, hogy ezen kettős kötés reaktivitását csökkentjük a molekulában az értékes anxiolitikus hatás elvesztése nélkül.

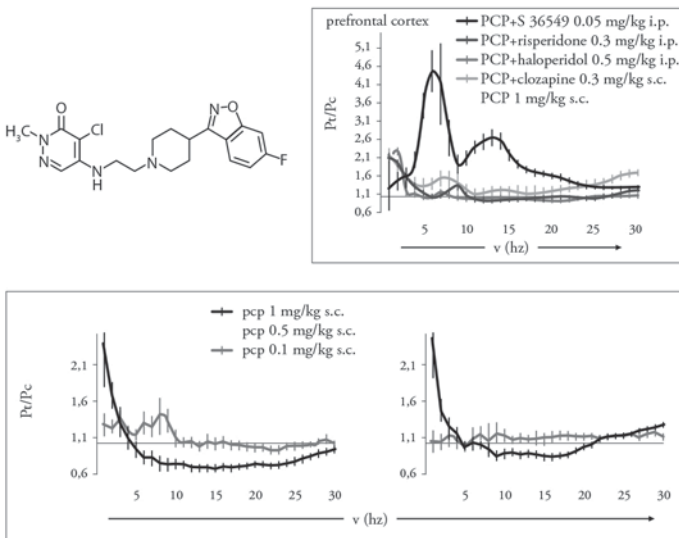
Az EGIS–8858 molekulához hasonlóan az EGIS–11004 molekula szintén egy még nem ismert hatásmechanizmusú anxiolitikus vegyület, amely azonban más stuktúrákörbe, a piperazinfarmakofort tartalmazó piridazinonszármazékok körébe tartozik.



20. ábra. Az EGIS–11004 szerkezete és anxiolitikus hatása

Az EGIS–11004 rendkívül hatékony anxiolitikum, 0,01 mg/kg p. o. dózisban ugyanolyan hatást ér el, mint a referencia 1,4-benzodiazepin-diazepam 1 mg/kg-os dózisban. A vegyület nem nyújtja a QT-intervallumot, és teljesen eltérő EEG-spektrumot mutat, mint az 1,4-benzodiazepinek. Sajnos ezen vegyület fejlesztését is le kellett állítani toxikológiai problémák miatt.

A következő molekula a piperidinfarmakofor-csoportot tartalmazó szintén piridazinonszármazék, az EGIS-11150 jelentős hatékonyságú antipszichotikumnak bizonyult, amely alkalmas a skizofrénia gyógyítására. Mechanizmusát tekintve a serotonin 7-es receptor antagonistája, bizonyos 5-HT-1A és alfa-1 hatással kiegészülve. A molekula a fejlesztés során humán fázis I. vizsgálati szintre jutott, ahol egészséges önkénteseken jelentős ortosztatikus hypotóniát, vérnyomáscsökkenést okozott, így ennek a felismerésnek az alapján a fázis II. klinikai vizsgálat nem indult meg. A vegyületsorozatban továbbra is érdekes, csak még inkább szelektív 5-HT-7 antagonistára van szükség, és fontos, hogy lehetőleg az anyag ne hasson az 5-HT-1 receptoron, mert ekkor várható, hogy nem lép fel ortosztatikus hypotónia (21. ábra).



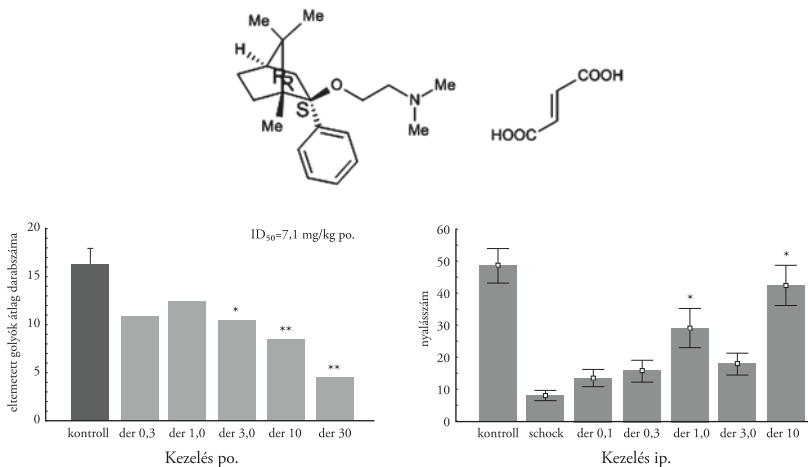
21. ábra. Az EGIS-11150 szerkezete és antipszichotikus hatása

Az 5-HT-7 antagonistája hatású EGIS-11150 vagy valamely származéka azért lehet különös érdeklődésre számot tartó antipszichotikum, mivel a propszichotikus

fenciklidin (PCP) által indukált kóros EEG-hullámokat az EGIS–11150 már 0,05 mg/kg dózisban gátolja, míg más referens-antipszichotikumok – haloperidol, risperidon, clozapin – ilyen hatással nem rendelkeznek.

Utolsó példaként a deramciclan nemzetközi szabadnevű molekulánk fejlesztéséről számolok be. Ez a molekula a klinika fázis III. fejlesztési szakaszba jutott. A fejlesztést a finn Orion céggel együtt végeztük.

A deramciclan egy szerotonin 5-HT-2A/2C antagonistá hatású vegyület, jelentős szorongásgátló, anxiolitikus hatással (22. ábra).



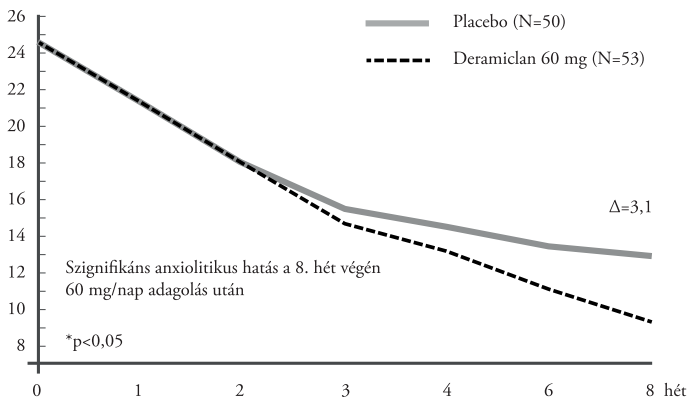
22. ábra. A deramciclan szerkezete és anxiolitikus hatása

A deramciclan kiváló mellékhatásprofilal rendelkező, nem toxikus és nem mutagén anxiolitikum, amely nem kötődik a GABA/ benzodiazepinreceptor-komplexhez, tehát várhatóan nem rendelkezik az 1,4-benzodiazepinek azon káros tulajdonságával, hogy hozzászokás, függőség alakulhat ki vele kapcsolatban.

A klinikai fejlesztés először mindig az egészséges, férfi önkénteseken végzett humánfázis I. vizsgálatokkal indul. Ezek a vizsgálatok elsősorban az egészséges emberek toleranciáját nézi a molekulával szemben. Van egyszeri adagolású egyszerű dóziszemelő vizsgálat, amely a dózist az első komolyabb mellékhatás megjelenéséig emeli. Ugyanez megismétlődhet többszöri adagolással, például 27 napon keresztül. Pozitronemissziós tomográfiával vizsgálták az agyi 5-HT-2 receptorok telítődését, farmakokinetikai vizsgálatokkal a biológiai hasznosíthatóságot. Egészséges önkénteseken is elvégeztük az ADME – adszorpció, disztribúció, metabolizmus és elimináció – vizsgálatokat. Megvizsgáltuk a deramciclan interakcióját különböző diéták esetében. Bioekvivalencia-vizsgálatot is végeztünk az EGIS Nyrt.-ben, illetve az ORION cég által kifejlesztett, illetve gyártott klinikai minták összehasonlítására. Vizsgáltuk különböző molekulák, mint például a klinikai referensként használandó buspironnal, illetve az alkohollal történő interakciók fellépését. Összesen 17 fázis I. vizsgálatot végeztünk el sikerrel, és a gyógyszerjelölt kipróbálása megkezdődhetett beteg önkénteseken is.

Az első betegek, akiken a deramciclant kipróbáltuk, úgynevezett általános szorongás betegségben (general anxiety disorderben) szenvedtek. Kettősvak fázis II. vizsgálatban placebokontroll mellett szedték a betegek a deramciclant napi 60 mg dózisban 8 héten keresztül. A szorongás megállapítása egy úgynevezett Hamilton-pontrendszer alapján történik, ahol a betegek különböző kérdésekre válaszolnak, és az orvos a válaszokat pontozza. Minél nagyobb a szorongás, annál magasabb pontszámú lesz a beteg a Hamilton-skálán. Sem a beteg, sem az orvos nem tudja, hogy placebokészítményt vagy tényleges vizsgálati készítményt vett-e be a beteg.

53 betegen mért, a szorongás mértékére felvilágosítást adó Hamilton-pontok átlagának az idő függvényében mutatott lefutása jelzi, hogy a betegséghez jelentős placebohatás kapcsolódik, azaz a kezelés első szakaszában a mért hatás a placebo- és a vizsgálati minta esetében közel azonos, ám a harmadik hét eltelte után jól látható, hogy a gyógyszerhatás szignifikánsan eltérő pozitív irányban a placebohoz viszonyítva.



23. ábra. A deramiclan fázis II. vizsgálata GAD-indikációban

Több mint ezer beteg bevonásával történt a következő – immár fázis III. – vizsgálat. Sajnos már az első fázis III. vizsgálat protokollja is eltért a fázis II. protokolljától. A leglényegesebb különbség a beválasztási kritériumok megváltoztatása volt, alacsonyabb Hamilton-pontszámú betegek is bekerültek a vizsgálatba, továbbá a napi 60 mg deramiclandózisról napi egyszeri 30 mg-ra csökkentették a kezelési dózist. A vizsgálatot nem kizárólag placebo mellett, hanem buspiron mint aktív kontroll mellett is végezték. Sajnos egyszerre több, azonos protokollú fázis III. vizsgálatot is indítottak, ahelyett, hogy megvárták volna az első nagyobb vizsgálat eredményét, és annak tapasztalatai alapján alakították volna ki a további vizsgálatok protokolljait. Ám mind az első, mind a közvetlenül utána indított nagy betegszámú vizsgálat mutatott ugyan anxiolitikus hatást mind a placebóval, mind a buspironnal összehasonlítva, a változás azonban biostatistikailag nem volt szignifikánsnak tekinthető, tehát a vizsgálatot negatív eredménnyel zárták le.

További fejlesztési lehetőségek vannak, amennyiben túllépnénk a GAD-indikáción. Érdekes volna a vegyületet szociális szorongásban, pánikbetegségben, bifázisos betegségek esetén megvizsgálni. Továbbá a felmutatott farmakológiai eredmények alapján neuroprotekción, alvászavarban, illetve a tanulási funkciók

fokozásában is várható eredményesség kellően tervezett új fázis II., illetve fázis III. vizsgálatokkal. Mindez humánrizikó nélkül megtehető, mivel a deramciclan több mint 2000 beteg huzamosabb ideig szedte, és gyakorlatilag semmiféle káros mellékhatást nem észleltek. Természetesen az anyagi ráfordítás rizikója mindenképpen megvan, hogy egy olyan gyógyszerhatás-potenciálú vegyület, mint a deramciclan, vissza tudja-e téríteni a majdani forgalmazás során a még szükségesen ráköltendő igen nagy anyagi befektetést.

Köszönetnyilvánítás

Végezetül szeretném megköszönni vezetőtársaimnak és minden munkatársamnak, hogy mindezen eredmények létrejöhetnek, és az EGIS Gyógyszergyár új termék-bevezetési tervei megvalósulhattak. Kiemelten köszönöm a következő kollegáknak a munkáját: Dr. Orbán István, Gál Péterné, Mihályi György, Dr. Marosffy László, Dr. Simig Gyula, Dinnyés Istvánné, Dr. Nagy Kálmán, Dr. Barkóczy József, Dr. Bózsing Dániel, Dr. Mezei Tibor, Dr. Lax Györgyi, Dr. Kótay Péter, Dr. Lukács Gyula, Dr. Rátkai Zoltán, Dr. Reiter József, Dr. Volk Balázs, Dr. Porcs-Makkay Márta, Dr. Pongó László, Dr. Hársing G. László, Dr. Egyed András, Dr. Lévay György, Dr. Szénási Gábor, Dr. Dányi Dezső, Gacsályi István, Dr. Kapus Gábor, Dr. Kovács Anikó, Dr. Gigler Gábor, Dr. Bern Zoltán, Dr. Ujfalussy György, Dr. Fekete Pál, Dr. Nagy Kálmánné, Dr. Zsigmond Zsolt, Dr. Csörgő Margit, Dr. Szentpéteri Imre, Dr. Cseh Anna, Dr. Klebovich Imre, Dr. Balogh Katalin, Dr. Drabant Sándor, Dr. Márkus Sarolta, Kiss Andrásné, Dr. Kneffel Zsuzsanna, Dr. Báthory Gábor, Dr. Sidó Sándor, Dr. Lady Blanka, Dr. Kenéz Mária, Dr. Clementis György, Dr. Oláh Sándor, Furdyga Éva, Góra Magdolna.

