

TECHNIKATÖRTÉNET

ANDRÁSI FERENC*

A XX. század legsikeresebb gyógyszerének története, avagy miért nem lett az EGYT a világ egyik legnagyobb gyógyszergyára?

A XX. században a gyomorfekély már népbetegségnek számított, hiszen a lakosság kb. 15%-a szenvedett benne valamikor élete során. Ugyanakkor már régóta ismeretes volt, hogy a gyomornedv pH-értéke 1, azaz erősen savas a benne lévő sósavtól. Így kézenfekvő volt, hogy a sav és az általa aktivált pepszin emésztőenzim támadja meg a gyomor nyálkahártyáját és okoz szöveti károsodást. A stressz, az idegfelesztés érszűkületet okoz a gyomor nyálkahártyájában, s ennek következtében csökken a sejtek ellenálló képessége, mivel romlik a táplálékkal és oxigénnel történő ellátásuk. Ezt a jelenséget már 1833-ban megfigyelte William Beaumont bostoni orvos egy baleset következtében gyomorsipolyossá vált kanadai prémvadászon: ha az illető dühös volt, elhalványodott látható gyomornyálkahártyája.

A hatvanas évekig a növényi eredetű atropint és szintetikus analógjait használták a sósavválasztás csökkentésére – nem nagy sikerrel. A betegek előbb-utóbb műtetre kerültek, ami a gyomor kétharmadának eltávolításával járt. Az USA-ban évente 150 000 ilyen műtétet végeztek, emellett 8000 beteg meghalt a gyomorfall átűrődése vagy vérzés miatt a 4 millió gyomorfekélyben szenvedő páciens közül.

Ezért akkoriban világszerte intenzív kutatás indult, hogy hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező gyógyszert találjanak a gyomorfekély kezelésére. Így az újpesti Gyógyszerkutató Intézetben (GYKI) is állatkísérletes modelleket állítottak be, amelyek segítségével új vegyületek gyomorfekély elleni hatását vizsgálták. Farkas Lajos 1968. február 19-én szintetizálta a GYKI-43023 jelzésű molekulát (2-piridil-tioacetamid, a továbbiakban: 2-PTA). Ez igen hatékonyan bizonyult patkányokon és kutyákon, így 1969. július 11-én az intézet szabadalmi bejelentést tett Magyarországon, majd 1970. július 16-án a kutatók előadták eredményeiket a IV. Gasztroenterológiai Világkongresszuson Koppenhágában. (159 303 lajstromszámú magyar, 894 824 számú kanadai, 133 744 számú dán szabadalom stb.)

A vizsgálatok szerint a 2-PTA gátolta mindhárom fontosnak tartott gyomorsav-elválasztást okozó vegyület (acetilkolin, hisztamin, gasztrin) hatását, így felmerült, hogy hatását a sósavtermelést végző enzim blokkolása révén fejti ki.

Ezt az enzimet egyébként csak 1973-ban izolálta John Forte az USA-ban.

Az előadásához többen hozzászóltak, köztük Morton Grossman amerikai gasztrológus is, az ülés végén pedig két francia hallgató meglepetésének adott hangot, mivel a 2-PTA-t ők is előállították Párizsban, és a magyar kutatókkal azonos eredményeket kaptak. Erről írt cikkük a következő évben jelent meg a Journal of Medicinal Chemistry-ben. Egyikük, Xavier Pascaud farmakológus további együttműködésre tett javaslatot. Ez 1970. szeptemberében, a francia kollégák Budapesten tett látogatásával el is indult. A GYKI-val kötött kutatási szerződés aláírásakor még személyesen Jacques Paul Servier, a francia gyár alapító-igazgatója is részt vett.

Ettől kezdve három éven át a Gyógyszerkutató Intézet együttműködött a Servier-céggel a vegyület gyógyszerre fejlesztése és piacra juttatása érdekében. A világ felosztása is megtörtént: a magyar fél a terület és népesség háromnegyed részét kapta, azonban a legfizetőképesebb országok a francia fél érdekszférájába tartoztak.

A hatástani mérések után megtörténtek a biztonsági (toxikológiai) vizsgálatok is, majd ennek alapján sor került a klinikai kipróbálásra a párizsi Bichat Kórházban 1972. júliusában, 23 önkéntesen. Serge Bonfils professzor igen jó eredményekről tudott beszámolni, még a legsúlyosabb esetek is jól reagáltak. A kiterjesztett és tartósabb humán vizsgálatokhoz szükségesnek látszott a két évig tartó, naponta nagy dózisban adagolt vegyülettel végzett biztonsági tanulmány is egereken és patkányokon. Ennek során azonban enyhe májkárosító hatásra utaló jeleket tapasztaltak egyes állatoknál. Jelen cikk szerzőjének javaslatára – hogy több dózissal ismételjék meg a kísérleteket – azonban pénz hiányában nem került sor. Így végül a fejlesztés leállt, és a franciák is abbahagyták a témát.

Nem így a svédek! Hans Corrodi, az Astra gyógyszer-gyár kutatási igazgatója 1973. március 9-én Lars Olbe göteborgi sebészprofesszor számára a GYKI-től vizsgálati anyagot kért a 2-PTA-ból. Ezt meg is kapta, s ezzel az Astra elindult a világhír felé.

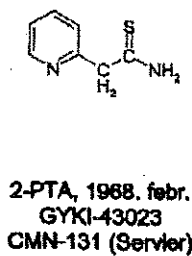
A svédek ugyanis már 1956 óta próbáltak új, fekélyellenes gyógyszert kifejleszteni. Be is vezettek a terápiába egy új, Novalucol nevű savközömbösítőt. 1966-ban azután ismét felmerült az igény egy még hatékonyabb szerre. Találtak néhány vegyületet, amelyek hatottak patkányokon, de

* A szerző a Gyógyszerkutató Intézet munkatársa, a cikkben szereplő kutatócsoport biológiai vezetője

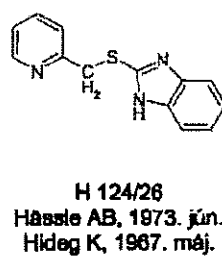
hatástalannak bizonyultak emberen. Saját bevallásuk szerint e pillanatban fogalmuk sem volt, milyen kémiai szerkezettel kellene foglalkozniuk. Ekkor figyeltek fel a 2-PTA-ra egy budapesti kongresszuson (a Magyar Farmakológiai Társaság első, angol nyelvű kongresszusa: 1971. október). A náluk is igen hatásosnak bizonyult 2-PTA lett az Astra számára a további kutatás alapjául szolgáló ún. vezérmolekula. Ebből kiindulva mintegy 500 vegyületet állítottak elő, és a H 124/26 (2. ábra) jelzésű vegyület igen jónak látszott. Már több kilogramm anyagot gyártottak, és folytak a biztonsági vizsgálatok, amikor robbant a bomba. Kiderült ugyanis, hogy e vegyületet – bár más terápiás hatást megjelölve – egy magyar munkacsoport már előállította, és (ekkor Magyarországon még nem engedélyeztek termékalkalmat gyógyszerek hatóanyagára) 1969-ben szabadalmat is kapott.

A találmányt, amelynek feltalálói Hideg Kálmán és munkatársai, az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (EGYT) 1967. május 5-én jelentette be szabadalmaztatásra. Az EGYT az eljárásra és ezzel a szabadalmazott eljárással előállított termékre 1969. június 28-án, 156 129 lajstromszámon szabadalmat kapott. Ugyanis az EGYT szponzorálta a Gyógyszerkutató Intézet munkacsoportjának fekélygyógyszer előállítására irányuló kutatását, ezért a gyár jelentette be a GYKI szabadalmait is külföldön, mert devizája csak neki volt, külkereskedelmi joga pedig csak a Medimpexnek.

Mikor a svédek felocsúdtak a kellemetlen meglepetésből, úgy döntöttek, hogy megveszik az EGYT szabadalmát. Budapesten a Medimpex képviselőivel folytatott kétnapos tárgyalás végén azonban sajnálatos módon kiderült, hogy a szabadalom már nem érvényes, mert az EGYT „takarékoságból” nem fizette ki a fenntartási illetéket. Valószínűleg nem tartották elég értékesnek a benzimidazol származékokat, mivel nem végeztek vele vizsgálatokat más terápiás területen, így gyomorfekély ellen sem, illetve nem fedezték fel az összefüggést a gyomorfekély-ellenes 2-PTA és a kemoterápiás hatásúként ismertté vált piridil-alkil-tio szubsztituált benzimidazol vegyületek kémiai szerkezete között (1. és 2. ábra).



1. ábra



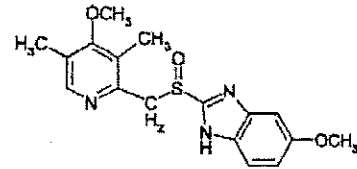
2. ábra

Ezután már szabad volt az út az Astra előtt. Még optimalizálták a struktúrát, s végül eljutottak az omeprazolhoz (3. ábra).

Az omeprazol különlegessége, hogy a sósavtermelő mechanizmust (ún. protonpumpát) gátolja irreverzibilis módon: ugyanis az enzim hatóhelyén levő ciszteinhez kötődik kovalens kötéssel. Viszont azért nincs mellékhatása, mert a kötődéshez előzetesen szükséges intramolekuláris átrendeződés (aktiváció) csak pH = 1-nél megy végbe, s ilyen pH-érték kizárólag a gyomorban fordul elő szervezetünkben.

Az omeprazol kifejlesztése során is találtak problémás toxikológiai jelenségeket, ezeket azonban ismételt kísérletek-

ben sikerült eliminálni. Ez komoly idővesztést okozott, a vegyület csak 1988-ban került forgalomba. A piac értékítése egyértelmű volt: 1996-ban már az omeprazol volt az első számú gyógyszer a világon 4,3 milliárd dollár évi forgalommal, ami 2000-re 6,3 milliárdra nőtt. Ezzel a betegek milliói számára vált elkerülhetővé a súlyos csónkító műtét.



omeprazol, 1979
H168/88

3. ábra

Tanulságok

1. Svédországban mindent elkövettek, hogy a hatásos vegyületből gyógyszer váljon. Ha kellett, megismételték a nagyon költséges toxikológiai vizsgálatokat, míg nálunk ezzel szemben mindig „spórolni” igyekeztek. Volt a projektnek olyan szakasza, amikor külső támogatásra szorult, s akkor a svéd állam segített: 250 000 dollárt adott.

Az omeprazol-projekt végül 170 millió dollárba került, 22 évig összesen 150 fő dolgozott rajta, és ötször akarták leállítani. A mi 2-PTA kutatásunkat csak egyszer, de sikeresen. Idehaza a nehézségek túl hamar elbizonytalanították a vezetőket. Másrészt a GYKI-ban csupán három fő dolgozott a kémiai szintézisen és két fő a biológiai méréseken.

2. A svéd munkacsoport egy emberként harcolt, s megvolt a „champion” is: a kutatási igazgató, Ivan Östholm személyesen irányította a hadműveleteket. Nálunk viszont az EGYT-ben az a kis odafigyelés hiányzott, hogy elküldjék nekünk a Hideg Kálmánék által előállított vegyületeket savszekréciós vizsgálatra. Ha ez megtörténik, akkor talán nem a Servier veszi meg az EGIS-t, hanem az EGIS az Astrát, a Fisonst, a Zenecát és így tovább.

Említésre méltó, hogy a 2-PTA-t Alfred Burger virginiai professzor a gyógyszerek történetéről írott munkájában már 1980-ban az „1971. év molekulájának” nevezte, bár akkor még az omeprazolról nem tudott. A japán kutatók még az 1990-es években is újabb származékait állították elő, új protonpumpagátlók nyerése céljából. Az Astrán kívül a Rhone-Poulenc, az American Home Products Corporation és a Santory is vezervegyületek használták a 2-PTA-t. Emellett a hisztamin-2 receptort gátló, savszekréció-csökkentő burimamid megtervezésénél is inspiráló hatása volt a SmithKline & French Co. kutatóira.

Irodalom

Andrási Ferenc: Gyomorfekély elleni szerek kutatása a GYKI-ban. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 71. évf., 2001, 1. sz., március, p. 40–43

Andrási Ferenc: Search for antiulcer agents at IDR. *Pharmazie*, 56. évf., 2001, Supplement, p. S31–33

Andrási Ferenc, Berzsenyi Pál et al.: Omeprazole and talampanel as two examples of retrometabolic drug design. *Pharmazie*, 59. évf., 2004, 5. sz., május, p. 365–366

Ivan Östholm: Drug Discovery. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 1995. *Richter gyár levélben megvan.*