

Tizenhét év az EGIS Gyógyszergyár kutatás-fejlesztésének élén

Blaskó Gábor,* a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja

EGIS Gyógyszergyár Nyrt., Servier Kutatóintézet Zrt.

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, melyet 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, melyet bárki is egy személyben végezni tudna. A gyógyszerkutatás több tudományos diszciplína: a kémia, a biológia különböző területei, a gyógyszer-technológia és a klinikai kutatás egyesített, egymásra épülő tevékenysége, melyet összhangba hozni nem egy egyszerű feladat, miközben még a gyógyszerpiacot, a kereskedelmi és gazdasági környezetet, érdekeket is figyelembe kell venni.

Az EGIS Gyógyszergyárban kétféle gyógyszerkutatás van és a Kutatási Igazgatóságnak mind a két terület feladatait el kell látni. Az egyik a generikus termékfejlesztés, mely rövid és középtávon biztosítja a Társaság bevételeit és versenyképességét, a másik az originális gyógyszerkutatás, melynek a Társaság hosszútávú versenyképességét és működését kell támogatnia.

Először szeretnék beszámolni a generikus termékfejlesztés eredményeiről a 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 licenc termékek törzskönyvezését, és átvett technológiák esetén azok adaptálását is. Feladat a kereskedelmi kapcsolatokon keresztül megszerzett, nem saját fejlesztésű generikus termékdokumentációk átvétele, törzskönyvezése és forgalmazási feltételeinek megteremtése. Folyamatos munka a meglévő gyártások fejlesztése, környezetvédelmi és gazdasági szempontok figyelembe vételével, valamint folyamatos munka a minőségfejlesztés, mely 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 hajtjunk az EGIS összes törzskönyvezett terméke dokumentációjának Európai Unió szintre történő emelését és harmonizálását a közösségi előírásokkal. E munka igen fontos végeredménye volt, hogy az EGIS Gyógyszergyár minden egyes termékének forgalmazási engedélyét az Európai Unión belül fenn tudtuk tartani.

A továbbiakban, csak az elvégzett munka mennyiségének

*telefon: 881-2012, fax: 881-2011, email: gabor.blasko@hu.netgrs.com
A 2007 november 13-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán

érzékeltetésére, bemutatom az 1990-től 2006. év végéig Magyarországon törzskönyvezett termékeket, melyek folyamatos törzskönyvezése export piacainkon is megtörtént (lásd 1.ábra).

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

1990

- BETADIN hüvelykúp
- BETADIN kenőcs
- BETADIN 30 ml, 120 ml, 1000 ml
- HOTE MIN 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

1991

- ANTAGEL szuszpenzió
- ANTAGEL A szuszpenzió
- DORMICUM 15 mg filmtabletta
- DORMICUM 5 mg/1 ml injekció
- DORMICUM 7,5 mg filmtabletta
- HOTE MIN 20 mg kapszula
- VITAMIN C 100 mg filmtabletta
- VITAMIN C 200 mg filmtabletta
- TALEUM orrspray

1992

- HOTE MIN 10 mg végbélkúp
- HOTE MIN 20 mg végbélkúp
- HOTE MIN krém
- TALEUM 5 mg aeroszol

1993

- 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

- CORDAFLEX spray
- EGISEPT spray
- HALIXOL 30 mg tabletta
- MILURIT 300 mg tabletta
- MIRALGIN 2x tabletta
- TALEUM szemcsepp

1995

- BETALOC ZOK 100 mg tabletta
- BETALOC 50 mg tabletta
- CARADONEL 60 mg tabletta
- 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

- ANTAGEL M tabletta
- EGILOK 25 mg tabletta
- EGILOK 50 mg tabletta
- EGILOK 100 mg tabletta
- EGIFERON 2 g gél
- EGIFERON 20 g gél
- FLOXET 20 mg kapszula
- HALIXOL szirup
- KALDYUM 600 mg retard kapszula

1997

- FRONTIN 0,25 mg tabletta
- FRONTIN 0,5 mg tabletta
- FRONTIN 1 mg tabletta
- LUCETAM 400 mg filmtabletta
- LUCETAM 800 mg filmtabletta
- LIDOCAIN spray
- M-ESLON 200 mg retard kapszula
- TELVIRAN 200 mg tabletta
- TELVIRAN 400 mg tabletta
- TELVIRAN 5% krém
- TENAXUM 1 mg tabletta
- ZALAIN krém

1998

- 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
- SETEGIS 5 mg tabletta
- SPITOMIN 5 mg tabletta
- SPITOMIN 10 mg tabletta
- VITAMIN C 500 mg filmtabletta

1999

- BETALOC 10 mg tabletta
- CRISMEL 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 tabletta
- NORIPLEX tabletta
- TELVIRAN 800 mg tabletta
- UMAREN 150 mg filmtabletta
- UMAREN 300 mg filmtabletta

2000

- CARDILOPIN 10 mg tabletta
- CARDILOPIN 2,5 mg tabletta
- CARDILOPIN 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

2001

- EROLIN szirup
- EROLIN tabletta
- FLOXET oldat
- STIMULOTON 50 mg filmtabletta
- VASILIP 10 mg filmtabletta
- VASILIP 20 mg filmtabletta

2002

- 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

2003

- 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

- 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

2005

- 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
- RIPEDON 1 mg filmtabletta
- RIPEDON 2 mg filmtabletta
- RIPEDON 3 mg filmtabletta
- RIPEDON 4 mg filmtabletta

2006

- 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

Összefoglalva, az elmúlt 17 év alatt 168 új gyógyszerterméket hoztunk forgalomba, önálló törzskönyvezési számon, 62 új hatóanyag felhasználásával, nagyobb részük gyártásának kifejlesztésével és ipari szintű megvalósításával. Természetesen ezen időszak alatt számos régi terméket kivontunk a piacról, melynek eredményeképpen az EGIS Gyógyszergyár termékpalettája mintegy 20%-kal bővült és több mint 75%-ban megújult. A 2. ábra összefoglalva mutatja

az EGIS Gyógyszergyár termék-palettájának 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 egyidőben 58 termék visszavonását kezdeményeztük. Végül 2006-ban 11 új

terméket hoztunk forgalomba. Ily módon összesen 168 új terméket hoztunk forgalomba, egyidejűleg az EGIS Nyrt. termék portfóliója 184-ről 219-re bővült.

	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 termékpalletájának fejlődése (1990-2006)

Komoly fejlődést láthatunk (3. ábra), ha ennek az új termék fejlesztő munkának az anyagi eredményeit nézzük. 1995-ben az EGIS Nyrt. magyarországi gyógyszer-forgalma 9,754 milliárd Ft volt, melyből az új termékek, melyeket 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, melyből az új termékek részaránya kb. 15% volt. Lényeges pozitív irányú változás következett be 2006-ra, amikor az éves hazai árbevétel 32,690 milliárd Ft-ra emelkedett, melyből a 2000 és 2006 között bevezetett új termékek 11,828 milliárd Ft-tal képviseltették magukat (36.2%).

	1995 m HUF	2000 m HUF	2005/06 m HUF
Teljes forgalom	9.754	16.449	32.690
Új termékek forgalma	1.495		
1990-1994	15.3%		
Új termékek forgalma		2.437	
1995-1999		14.8%	
Új termékek forgalma			11.828
2000-2006			36.2%

3. Ábra. Az új termékek részaránya a magyarországi forgalomban

Nem kívánom megismételni az export piacok vonatkozásában mindazt, amit felsoroltam a magyarországi törzskönyvezésekről. Csupán annyiban foglalom össze ezt a munkát, hogy az 1990-ben meglévő mintegy 350 külföldi törzskönyvi engedély 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.

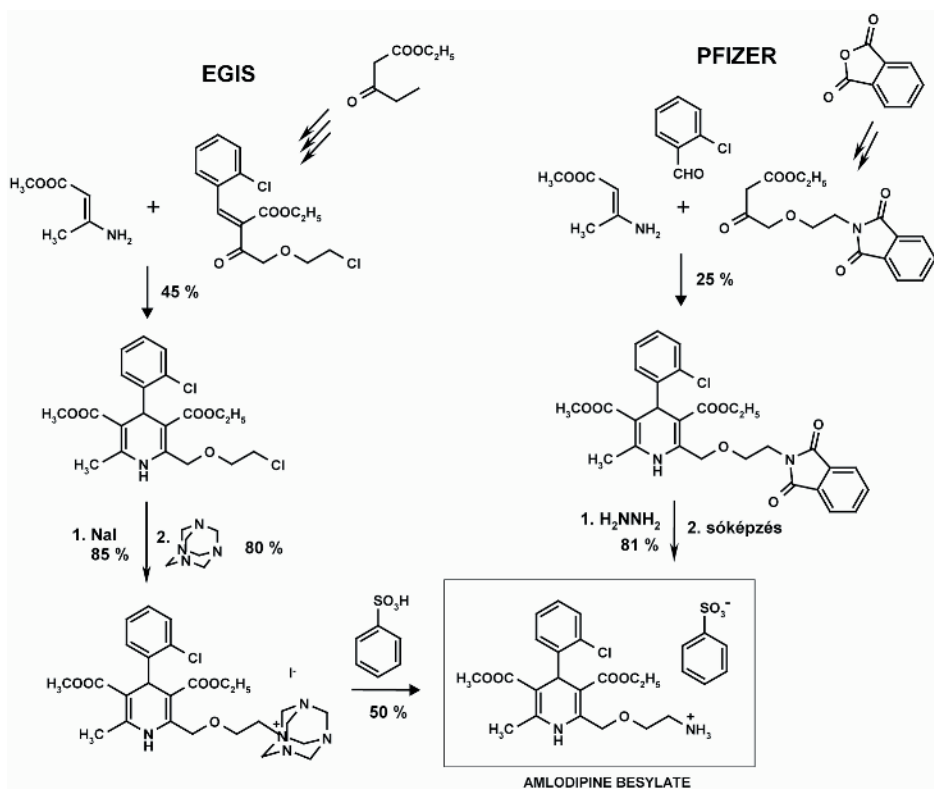
Termékfejlesztéseink több hivatalos elismerést kaptak. Innovációs Díjban részesült a Cordaflex (nifedipin) 1993-ban, a Talliton (carvedilol) 2003-ban, a Stimuloton (sertralin) 2004-ben és a Ripidon (risperidon) 2006-ban. Az EGIS Nyrt. első pellet alapú gyógyszerkészítménye a kálium pótló Kaldyum pedig az Év Gyógyszere lett 1998-ban.

A továbbiakban négy jellemző példán keresztül mutom be a generikus gyógyszer-fejlesztés kihívásait, innovációs igényét és elért eredményeinket.

Az első példa az amlodipin hatóanyagtartalmú Cardilopin készítmények kifejlesztése.

Az amlodipin a Pfizer cég által kifejlesztett és bevezetett tartós hatású dihidropiridin struktúrájú kalcium csatorna gátló. Magas vérnyomás ellen az elsődlegesen választandó szerek között ajánlják. Napi egyszeri adagolású, ami a betegek számára előnyös. Koszorúér megbetegedésben is indikált. Mellékhatás-profilja igen kedvező.

Az amlodipin bezilat hatóanyagot 2007. december végéig termékoltalom védi a fejlett országokban. A magyar szabadalmi jogrend átalakítása az eljárás-szabadalmas rendszerről a termék-szabadalmas rendszerre, egy átmeneti időszakra - épp 2007. év végéig - megengedte, hogy egy alap-szabadalmat eljárás-szabadalomnak tekint. Ennek következménye, hogy saját, független eljárással az ilyen ún. pipeline oltalom alá eső hatóanyagot gyárthatjuk és a belőle előállított készítményt forgalmazhatjuk azokon a piacokon, ahol a szabadalmi jogrend hasonló a magyar jogrendhez.



5. Ábra. Az amlodipin bezilat hatóanyaggyártó eljárása.

Az EGIS Nyrt. saját, független hatóanyag előállító eljárást dolgozott ki az amlodipin bezilat előállítására. A feladat nem volt egyszerű, mivel az originátor olyan egyszerű lépést is igénypontban jelölt meg a szabadalmában, mint hogy az amlodipin bázishoz benzolszulfonsavat ad, és ily módon nyeri az amlodipin bezilat végterméket. Hogyan lehet ezt megkerülni? Az EGIS Nyrt. kutatói ezért felépítették a dihidropiridin vázat egy O-klóretil-hidroximetil szubsztituenssel, majd urotropinnal reagáltatták. Az előálló urotropin származékot pedig benzolszulfonsavval hasították, minek során egy lépésben alakult ki az amlodipin bezilat,

anélkül, hogy egy pillanatra is képződött volna amlodipin bázis. A reakciósorozat további előnye, hogy nem használ karcinogen hidrazin hidrátot, mely ily módon nyomokban sem szennyezheti a végterméket (5. ábra). Az EGIS-féle eljárás természetesen szabadalmaztatható volt, mivel függetlensége az originátor szabadalmától egyértelműen igazolható volt.

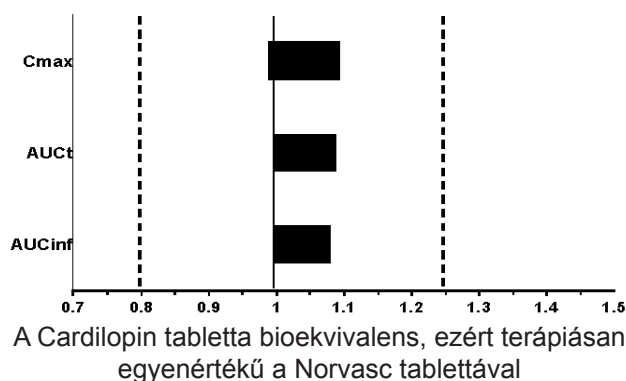
A gyógyszeriparban igen nagy hangsúly van a minőségen. Egy generikus gyógyszergyár csak úgy tud versenyképes maradni, ha hatóanyagainak és készítményeinek szennyezéstartalma ill. szennyezésprofilja kielégíti minden hatósági követelményt. Az ábrán látható az amlodipin hatóanyag szennyezéseire vonatkozó hatósági előírás, illetve az EGIS minőség, mely mind az egyes szennyezések, mind az össz-szennyezés vonatkozásában messzemenően kielégíti a minőségi követelményeket (6. ábra).

Minden generikus gyógyszerkészítmény törzskönyvezéséhez elengedhetetlenül szükséges bioekvivalencia vizsgálat vagy vizsgálatok elvégzése. Ennek lényege, hogy a vizsgálati készítményt, amely saját fejlesztésű generikus termék, humán vizsgálatban össze kell hasonlítani a referencia készítménnyel, amely az originátor forgalomban lévő gyógyszere. Egészséges önkéntesek kapják mind a vizsgálati készítményt, mind a referencia készítményt cross-over elrendezésben, majd időszakos vérvételek során mérik a gyógyszer vérplazma szintjét 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 referencia készítményt is beveszi. Mindkét adagolás után megmérik a vérszinteket, és megállapítják a jellemző farmakokinetikai adatokat. Ezek a maximális

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

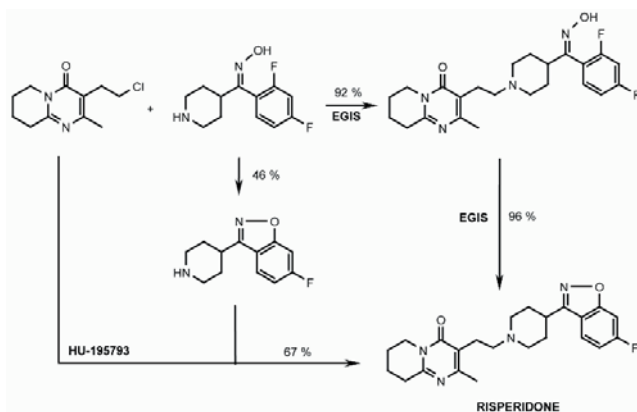
6. Ábra. Amlodipin hatóanyag szennyezései.

koncentráció, a kezdeti időtől a maximális koncentrációhoz tartozó időig rendelhető görbe alatti terület, valamint a kezdeti időtől a szervezetből való eltűnés ideig rendelhető görbe alatti terület. Ezen egyedi farmakokinetikai adatok 24 önkéntestől maximum kb. 100 önkéntesen mért adatai átlagának kell megadott statisztikai feldolgozás szerint a 80% és 125% konfidencia intervallumban benne lennie. Cardilopin készítményünk 7. ábrán látható mindhárom farmakokinetikai paramétere igen nagy biztonsággal található ezen intervallumon belül. Ennek alapján kimondható volt, hogy a saját fejlesztésű amlodipin hatóanyagtartalmú Cardilopin tablettá bioekvivalens a Pfizer Norvasc tablettájával, azaz a két készítmény terápiásan egyenértékű. Ennek alapján törzkönyvezte a hatóság a Cardilopin készítményünket, melynek 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, mely szintet mind a mai napig tartja az értékesítés.



7. Ábra. A Cardilopin termék bioekvivalencia vizsgálati eredményei.

Második példa a risperidon hatóanyagtartalmú 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 független eljárással előállított hatóanyagból gyártott gyógyszerkészítmény forgalmazható volt hazánkban még az eredeti Janssen alapszabadalom lejárata előtt.



8. Ábra. Risperidon hatóanyag gyártó eljárása.

Az eredeti szintézis egy biciklusos és egy triciklusos intermedieren keresztül megy (8. ábra), melynek során az 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. Ily módon az EGIS Nyrt. független úton, új intermediereken keresztül, szabadalmaztatható úton állította elő a risperidont, mely szintetikus lépések probléma nélkül nagyíthatók voltak ipari méretre.

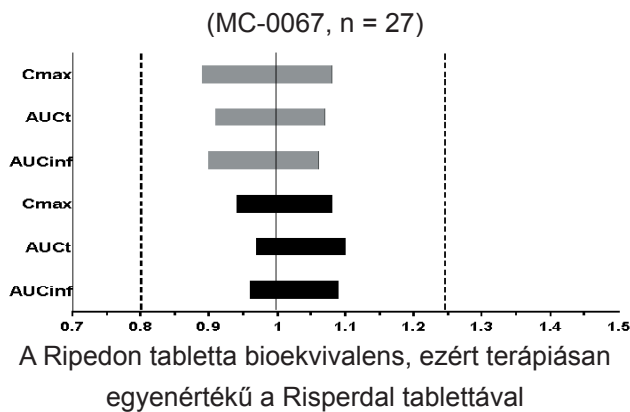
A risperidon hatóanyag minőségi követelményei igen szigorúak, max 0,3% össz-szennyezést engednek meg. Az EGIS Nyrt. hatóanyaga a még ennél az előírásnál is szigorúbb belső követelménynek is megfelel.

Szennyezés	European Pharmacopoeia előírás (%)	EGIS előírás (%)	EGIS átlag (%)
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 törzkönyvezési hatóság a risperidon hatóanyagtartalmú EGIS Ripedon készítmény bioekvivalencia vizsgálatát során a Janssen cég Risperdaljával szemben nem csupán a hatóanyag, hanem az aktív metabolit plazmakoncentrációjának és egyéb farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítását is megkívánta. A 10. ábrán látható plazmakoncentrációk egy önkéntes esetén jól mutatják, hogy mind a vizsgálati készítmény, mind a referencia készítmény vonatkozásában a risperidon és metabolitjának koncentráció görbéje 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 konfidencia intervallum határai között van. Kimondható volt tehát, hogy az EGIS Ripedon készítménye bioekvivalens, azaz terápiásan egyenértékű a Risperdal tablettával.

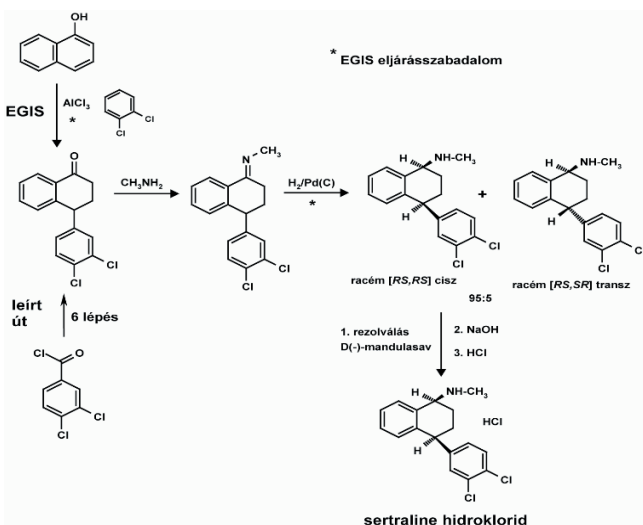


10. Ábra. A Ripedon készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

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

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

Az EGIS Nyrt. új eljárás-szabadalma (11. ábra) a tetralon köztitermék előállítására kidolgozott eljárása lényegesen egyszerűbb a Pfizerénál, és az izomer szennyezés tartalma is lényegesen csekélyebb. Oximképzés után a saját katalizátorral végzett hidrogénezés jobb termeléssel adja a kívánt cisz-racemátot és egyben kevesebb dez-klór melléktermék szennyeződést is eredményezett, mint az originátor közölt eljárása. Az optikailag aktív sertralint D-mandulusavval történő rezolválással lehetett megoldani.



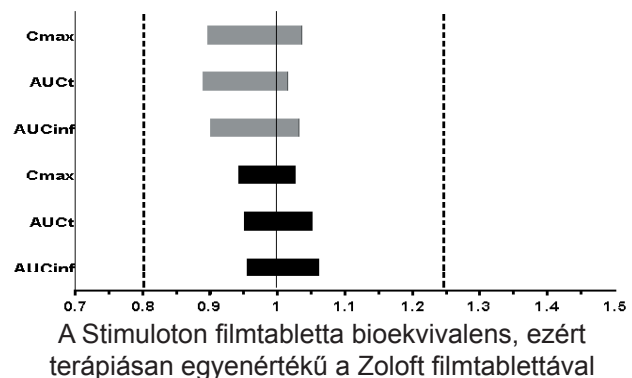
11. Ábra. A sertralín hatóanyag előállítása.

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

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 sertralín hatóanyag szennyezései.

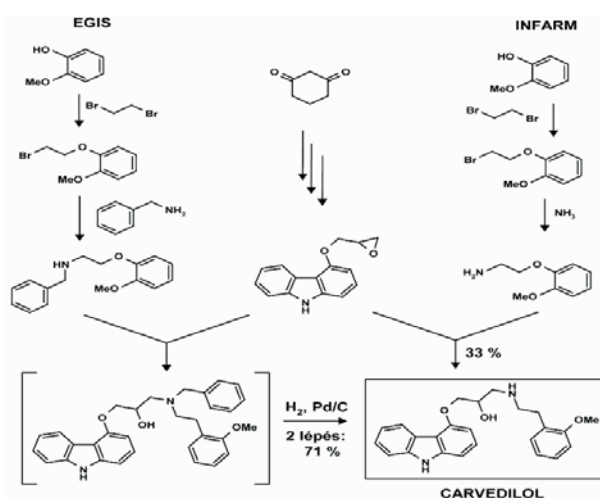
A sertralín hatóanyag-tartalmú vizsgálati készítmény, a Stimuloton, összehasonlítása egészséges önkénteseken a Pfizer referencia-készítményével, a Zoloft-tal kiváló bioegyenértékűséget mutatott, mind a sertralín hatóanyag, mind az aktív metabolitjának vonatkozásában. Tehát az EGIS Nyrt. Stimuloton tablettája bio-ekvivalens és terápiásan egyenértékű a Zoloft tablettával.



13. Ábra. A Stimuloton készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

A negyedik példa a carvedilol hatóanyag-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 antioxidáns hatással is rendelkezik. Hypertóniában, magas vérnyomás betegségben, illetve szívelégtelenség esetén alkalmazható. A kardiovaszkuláris kontinuum valamennyi szakában indikált. Perifériás érbetegség számára is adható. Kedvező metabolikus, illetve mellékhatás profillal rendelkezik.

Az originátor INFARM cég hatóanyag előállítási eljárása egy primer-amin alkilezése szerepel egy epoxi vegyülettel (14. ábra). Az alkalmazott eljárás természetétől fogva jelentős mennyiségű kétszeresen alkilezett termék (44%) képződik, melytől az elválasztás ugyan nehézkes, de megoldható, a kitermelés azonban ugyancsak gyenge (33%). Az EGIS Nyrt. saját eljárásában a szóbanforgó primer-amint benzileztük, majd a benzil védőcsoporttal rendelkező szekunder-amint alkileztük ugyanazon epoxi vegyülettel. Nem fedeztünk fel nagy dolgot, csak ily módon teljes mértékben elkerültük a dimer szennyezés 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 világpiacon egyedülálló tisztaságú carvedilol eredményezett.



14. Ábra. A carvedilol hatóanyag előállítása.

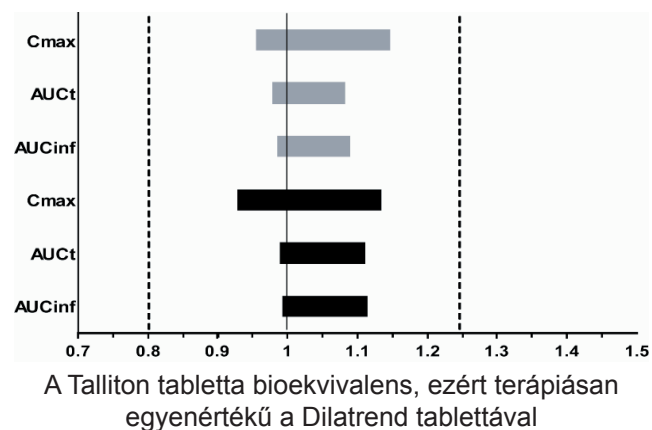
A 15. ábrán láthatók az előírt tisztaságra vonatkozó előírások, illetve a jellemző EGIS carvedilol hatóanyag szennyezettségére jellemző adatok.

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 ez

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



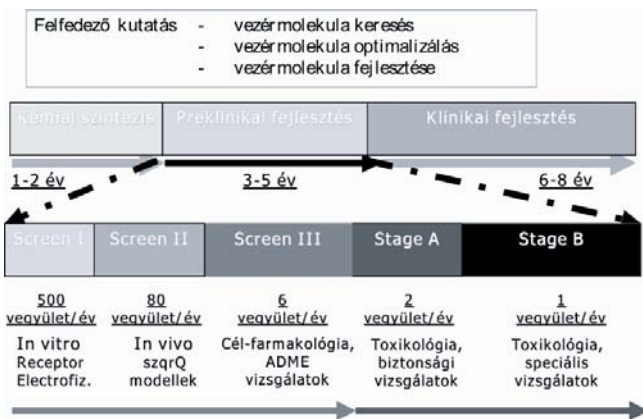
16. Ábra. A Talliton készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei.

A továbbiakban rátérnek az EGIS Gyógyszergyárban végzett originális gyógyszer-kutatás 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. feladatul kapta a központi idegrendszer betegségek lehetséges gyógyszereinek kutatását, azon belül is a szorongás, a depresszó illetve a neuroprotektív gyógyszereinek kifejlesztésére irányuló munkát. A feladat minden esetben az egyes értékes farmakológiai tulajdonságú molekulák felfedezése, szerkezet-hatás összefüggéseinek 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 legyen, mely várhatóan megközelíthetővé tesz egy adott terápiás célkitűzés megvalósítását. A vezérmolekula optimalizálása a preklinikai fejlesztés során már nem kizárólag az értékes biológiai tulajdonság irányában történik, hanem a fejlesztés figyelembe vesz ADME – abszorpció, disztribúció, metabolikus és eliminációs – által megkívánt tulajdonságokat is, mely munka a gyógyszerbiztonság oldaláról a toxikológiai, teratológiai, biztonság-farmakológiai és karcinogenezis vizsgálatokkal válik teljessé. Végezetül a kiválasztott vezérmolekula klinikai fejlesztése következik a humán fázis I., II., és III. vizsgálatok sorozatával, mely munkát a gyógyszerjelölt törzskönyvezése fejez be.

A továbbiakban pár konkrét példán szeretném bemutatni, mely vegyület-csoportokban, milyen értékes farmakológiai tulajdonságú molekulákat sikerült találnunk és a fejlesztés mely adott szakaszáig sikerült eljuttatnunk. Természetesen csak olyan befejezett munkákról adhatok számot, melyek

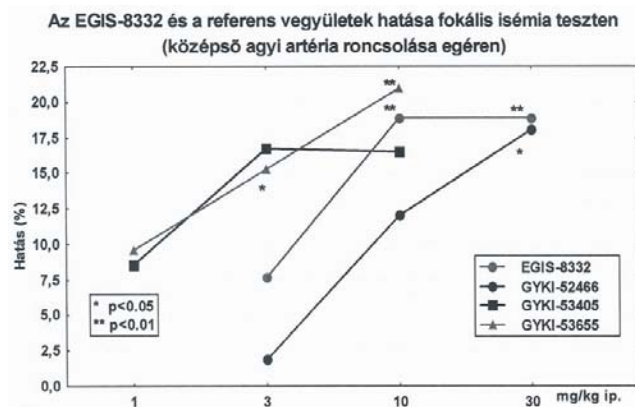
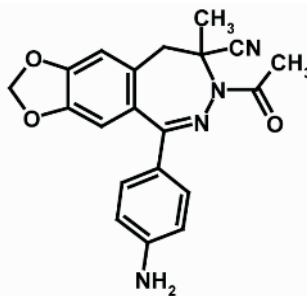
közlése nem sért vállalati, iparjogvédelmi érdeket.



17. Ábra. Az originális gyógyszerkutatás lépései

Az EGIS-8332 jelzésű molekula, egy 2,3-benzodiazepin származék, hatás-mechanizmusát tekintve AMPA negatív modulátor, és elsősorban agyi ér-történések esetén lenne használható, mint neuroprotektív gyógyszer.

Korábban a Gyógyszerkutató Intézetben voltak kutatások a 2,3-benzodiazepin vegyületcsoporttal kapcsolatban, melynek eredményeként a GYKI-52466 klinikai vizsgálati szakaszba is jutott. A 18. ábrán látható, hogy az EGIS-8332 ezen referens vegyületekkel azonos mértékű neuroprotektív hatást fejt ki fokális iszkémia modellben, hozzáátve azt, hogy az EGIS vegyület mellékhatás profilja sokkal kedvezőbb volt a referensekhez viszonyítva.

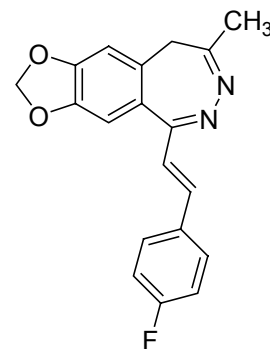
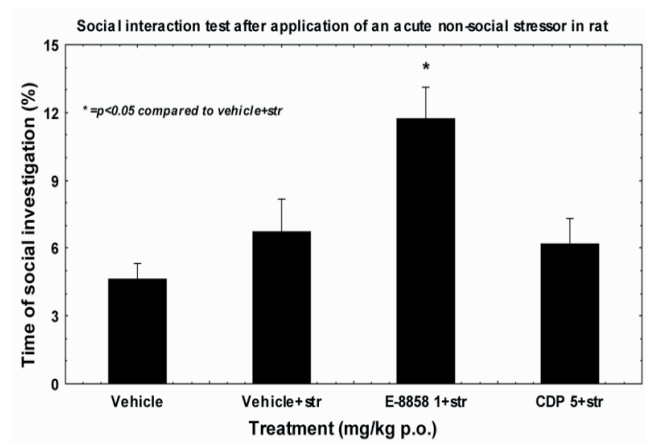


18. Ábra. EGIS-8332 szerkezete és hatása fokális iszkémia teszten.

A következő molekula az EGIS-8858 volt, mely egy sztril-2,3-benzodiazepin származék. Hatásmechanizmusa ismeretlen, de igen jelentős szorongásgátló, anxiolitikus hatást mutatott *in vivo* állatkísérletes modellekben. Érdemes

megjegyezni, 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 hosszabb toxikológiai vizsgálatok során a kísérleti állatok vese felhám-sejtjeit károsan befolyásolta, ezért a molekula klinikai vizsgálatra nem került.

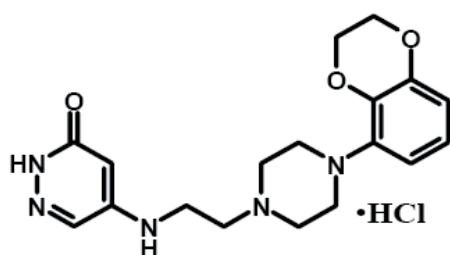
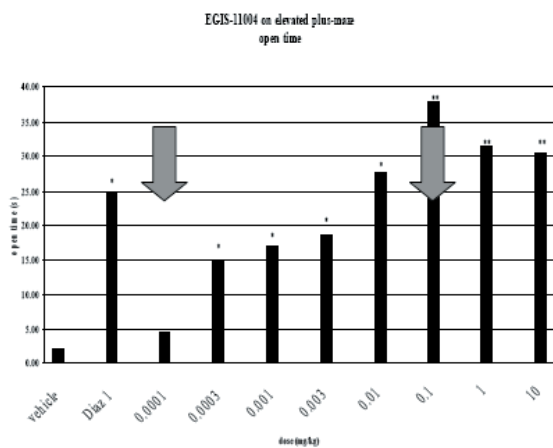
Az EGIS-8858 molekula két kulcsfontosságú *in vivo* tesztben az EGIS-8858 jelentős anxiolitikus hatást mutat 0.03 mg/kg p.o. Farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálatok eredményeként arra a következtetésre jutottunk, hogy nem maga a vegyület toxikus, hanem a belőle a metabolizmus során képződő egyik metabolit. Meghatároztuk, hogy a kérdéses toxikus metabolit egy olyan származék, amely a sztril szerkezeti 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.



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

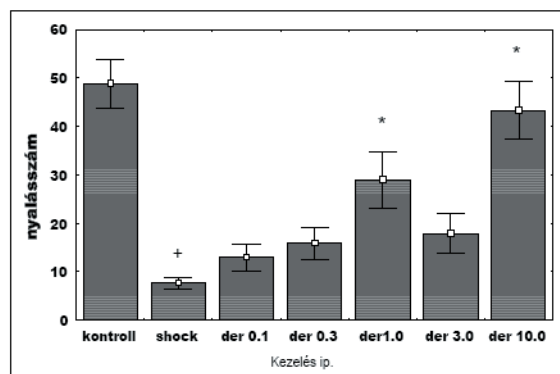
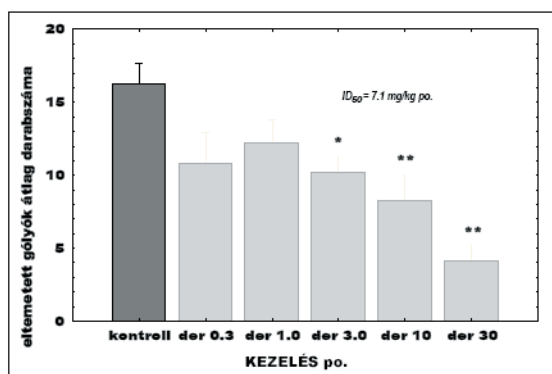
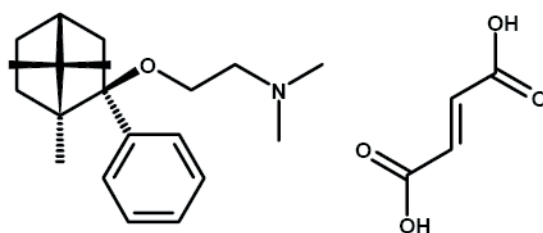
Az EGIS-8858 molekulához hasonlóan az EGIS-11004 molekula szintén egy még nem ismert hatásmechanizmusú anxiolitikus vegyület, mely azonban más stuktúrákörbe, a piperazin farmakofort tartalmazó piridazon származékok körébe tartozik.

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 fejlesztése is leállításra került toxikológiai problémák miatt.



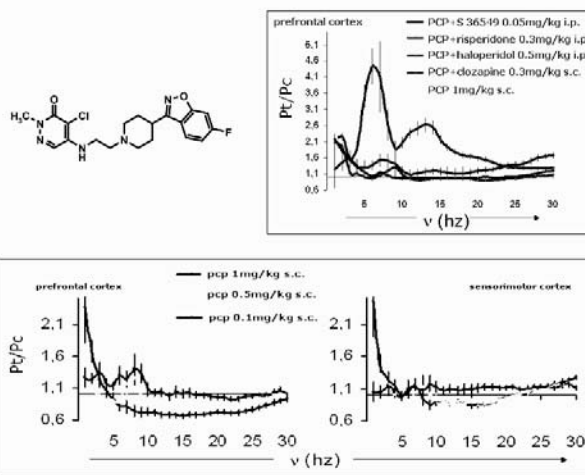
20. Ábra. Az EGIS-11004 szerkezete és anxiolitikus hatása.

A következő molekula a piperidin farmakofor csoportot tartalmazó szintén piridazinon származék az EGIS-11150 jelentős hatékonyságú antipszichotikumnak bizonyult, mely 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



22. Ábra. A deramciclan szerkezete és anxiolitikus hatása.

egészséges önkénteseken jelentős ortosztatikus hypotoniát, vérnyomáscsökkenést okozott, mely felismerés alapján a fázis II. klinikai vizsgálat nem indult meg. A vegyületcsalád azonban továbbra is érdekes, csak még inkább szelektív 5-HT₇ antagonistára van szükség és lehetőleg az anyag ne hasson az 5-HT₁ receptoron, mert ekkor várható, hogy nem lép fel ortosztatikus hypotonia (21. ábra).



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

Az 5-HT₇ antagonistá 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 referens más antipszichotikumok – haloperidol, risperidon, clozapin – ilyen hatással nem rendelkeznek.

Utolsó példaként a deramciclan nemzetközi szabadnevű molekulánk fejlesztéséről számolok be, mely 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).

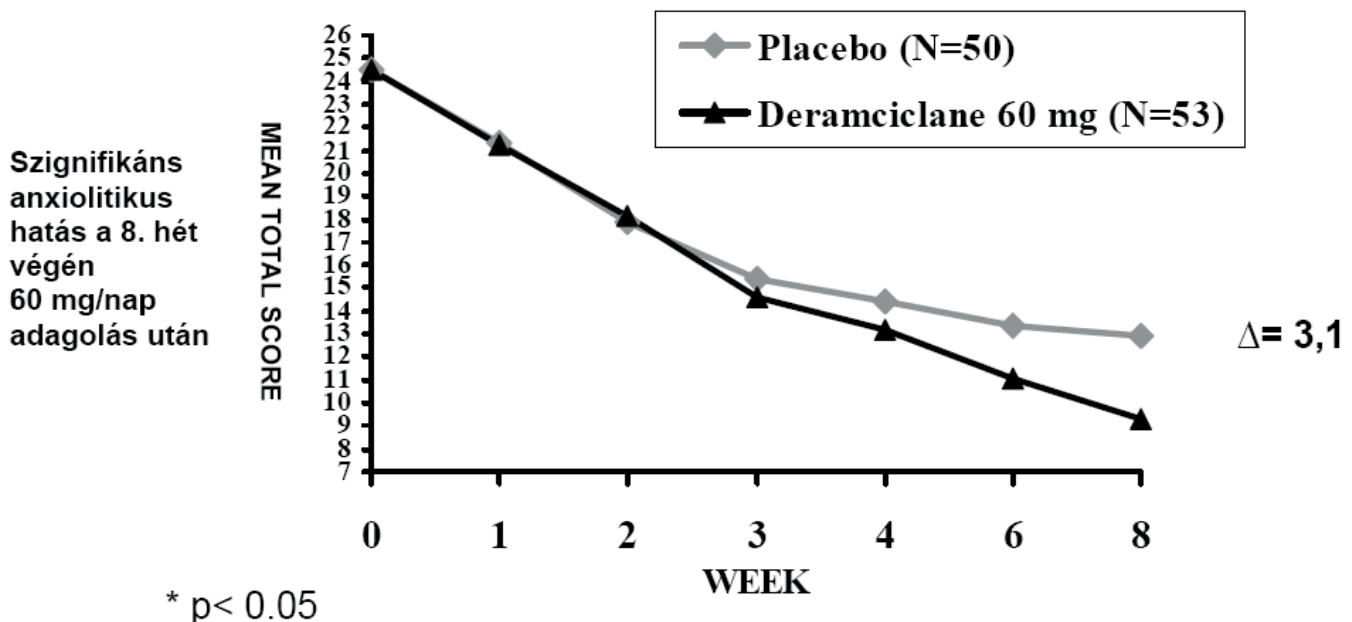
A deramciclan kiváló mellékhatás-profillal rendelkező, nem toxikus és nem mutagén anxiolitikum, mely nem kötődik a GABA/ benzodiazepin receptor komplexhez, tehát várhatóan nem rendelkezik az 1,4-benzodiazepinek azon káros tulajdonságával, hogy hozzászokás, függőség alakulhat ki vele kapcsolatban.

A klinikai fejlesztés először mindig az egészséges, férfi önkénteseken végzett humán Fázis I. vizsgálatokkal indul, mely vizsgálatok elsősorban az egészséges emberek toleranciáját vizsgálja a molekulával szemben. Van egyszeri adagolású egyszerű dóziszemelő vizsgálat, mely a dózist az első komolyabb mellékhatás megjelenéséig emeli. Ugyanez megismétlésre kerülhet többszöri adagolással pl. 27 napon keresztül. Pozitron emissziós tomográfiával vizsgálták az agyi 5-HT-2 receptorok telítődését, farmakokinetikai vizsgálatokkal a biológiai hasznosíthatóságot. Egészséges önkénteseken is elvégeztük az ADME – adszorpció, disztribúció, metabolizmus és eliminációs vizsgálatokat. Megvizsgáltuk a deramciclan interakcióját különböző diéták

esetén. Bioekvivalencia vizsgálatot is végeztünk az EGIS Nyrt. által, illetve az ORION cég által kifejlesztett, illetve gyártott klinikai minták összehasonlítására. Vizsgáltuk különböző molekulák, mint pl. a klinikai referensként használni kívánt 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 deramciclan kipróbálásra került úgynevezett általános szorongás betegségben (general anxiety disorder-ben) szenvedtek. Kettősvak Fázis II. vizsgálatban placebo kontroll mellett szedték a betegek a deramciclant napi 60 mg dózisban 8 héten keresztül. A szorongás megállapítása egy ún. 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 placebo készítményt 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 mutatja, hogy a betegséghez jelentős placebo hatás kapcsolódik, azaz a kezelés első szakaszában a mért hatás a placebo és a vizsgálati minta esetében közel azonos, azonban a harmadik hét eltelte után jól látható, hogy a gyógyszerhatás szignifikánsan eltérő pozitív irányban a placebohoz viszonyítva.



23. Ábra. A deramciclan 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 deramciclan dóziszról 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. Azonban mind az első, mind a közvetlenül utána indított nagy betegszámú vizsgálat ugyan mutatott anxiolitikus hatást mind a placeboval, mind a buspironnal

összehasonlítva, azonban a változás biostatistikailag nem volt szignifikánsnak tekinthető, tehát a vizsgálatot negatív eredménnyel zárták le.

További fejlesztési lehetőségek vannak, amennyiben túllépnénk a GAD indikáción. Érdekes volna a vegyület szociális szorongásban, pánikbetegségben, bifázisos betegségek esetén megvizsgálni. Továbbá a felmutatott farmakológiai eredmények alapján neuroprotekciónban,

Köszönetnyilvánítás:

Végezetül szeretném megköszönni vezető társaimnak és minden munkatársamnak, hogy mindezen eredmények létrejöttek, 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

alvászavarban illetve a tanulási funkciók fokozásában is várható eredményesség kellően tervezett új Fázis II., illetve Fázis III. vizsgálatokkal. Mindez humán rizikó nélkül megtehető, mivel a deramciclant több mint 2000 beteg huzamosabb ideig szedte, és gyakorlatilag semmiféle káros mellékhatást nem észleltek. Természetesen az anyagi ráfordítás rizikója mindenképp 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.

László, Dr. Hársing G. László, Dr. Egyed András, Dr. Lévy 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.