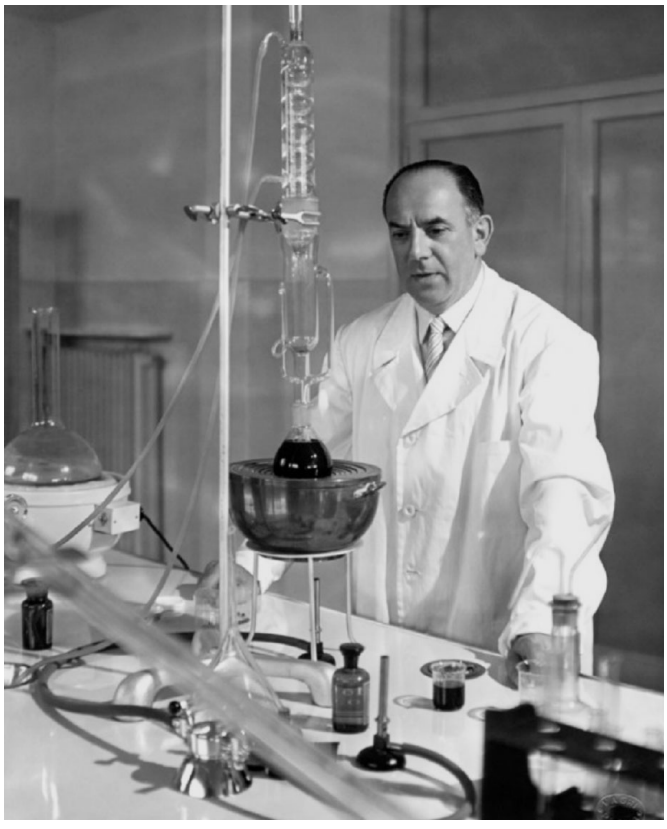
Keglevich András
Chiesi Hungary Kft. | a.keglevich@chiesi.com

Ezek vagyunk mi: a Chiesi Csoport története és küldetése

A Chiesi egy globális, kutatásorientált, fenntarthatóság-központú biogyógyszerészeti vállalatcsoport, amely a légúti betegségek, a ritka betegségek és a speciális ellátás területén fejleszt és forgalmaz innovatív terápiás megoldásokat. A vállalatot 1935-ben Pármában alapította egy kutatói ambíciókat tápláló vegyész, *Giacomo Chiesi*, aki megvásárolta a *Laboratorio Farmaceutico Parmense* vállalatot, elindulva ezzel a vállalkozói pályán. A II. világháború nehézségeit átvészelve (1944-ben a gyár egy része is megsemmisült egy bombázás során) az „új" gyógyszergyár 1955-ben nyílt 50 alkalmazottal, és sikeres gyógyszerekből álló széles termékválasztékot épített ki.



Dr. Giacomo Chiesi, a Chiesi Farmaceutici S.p.A. alapítója munka közben...

...és az első gyáregység Pármában, 1955-ből [1]

1966-ban *Giacomo Chiesi* átadta a termelés irányítását két fiának, *Albertónak* és *Paolónak*. A testvérek folyamatos bővítésbe és nemzetközi terjeszkedésbe kezdtek, melynek keretében a hetvenes évek végén Brazíliában megnyitották az első külföldi irodát. Az 1979-es év jelentős fordulópont volt a vállalat történetében, ekkor bocsátották ugyanis piacra az asztma, az allergiás rhinitis és a légúti gyulladás kezelésére javallt inhalációs kortikoszteroid-készítményt, amely Magyarországon ma már nincs forgalomban. A beklometazon-dipropionát hatóanyag-tartalmú gyógyszer sikerének hatására a Chiesi Farmaceutici elkötelezte magát a légúti betegségek kezelése felé. Fokozatosan a kardiovaszkuláris, neonatológiai és immunszuppresszív terápiás területek is előtérbe kerültek a cég portfóliójában. 2008-ban a Chiesi úttörőként lépett a regeneratív orvoslás területére a *Holostem Advanced Therapies Ltd* megalapításával, majd 2013-ban a *Zymenex* nevű dán biogyógyszerészeti cég felvásárlásával belépett a biotechnológiai piacra, és ezzel a biogyógyszerészeti iparág innovációs élvonalába pozicionálta magát.

A fenntarthatóság (*sustainability*) mindig fontos volt a Chiesi számára, ma azonban már a stratégiai tervünk része. Ennek jegyében jelenleg a Chiesi a legnagyobb globális gyógyszeripari csoport, amely 2019-ben elnyerte a magas társadalmi és környezeti normákat elismerő B Corp (*Benefit Corporation*) tanúsítványt. Emellett a vállalat kiemelt célja, hogy 2035-re elérje a nettó zéró üvegházhatású gáz- (ÜHG-) kibocsátást [2].

2022-ben a Chiesi munkavállalóinak összlétszáma 6500 fölé emelkedett. A vállalat világszerte 31 leányvállalattal rendelkezik (köztük a magyar leányvállalattal – https://www.chiesi.hu/ –, melynek tevékenysége követi a Chiesi globális célkitűzéseit, értékeit és terápiás területeit), illetve kereskedelmi képviseletetek révén több, mint 100 országban érhetők el a Chiesi technológiái és gyógyszerei. A fő piac az európai kontinens, és fontos növekedés észlelhető az Egyesült Államokban, Kínában és Brazíliában. A légzőszervi betegségek kezelésének növekedési tendenciája töretlen, a kapcsolódó készítmények a forgalom több mint 70%-át adják napjainkban [2]. Három gyárlétesítménnyel (Olaszország, Franciaország és Brazília) és hét K+F (kutatás-fejlesztés) egységgel büszkélkedhetünk. 2008 óta a párnai üzem az ún. *Lean Manu-*

facturing, azaz veszteségmentes gyártás alapelveire támaszkodó, a gyártósorok hatékonyságának és rugalmasságának megnövelését célzó irányítási eszközöket és rendszereket alkalmazó kezdeményezésnek megfelelően működik. A céget alapítása óta a Chiesi család – jelenleg *Alessandro Chiesi* – vezeti, habár hagyományosan a legmagasabb operatív vezetői pozíciót (vezérigazgató, CEO) egy „külsős" személy tölti be, jelenleg (2023. április 1. óta) *Giuseppe Accogli* [2].

A surfactans-story

Normális esetben a magzat a terhesség 37. és 42. hete között jön világra. A 37. hét előtt világra jött újszülött koraszülöttnek számít. Világszerte tíz baba közül egy koraszülött, a koraszülés a világon bekövetkező csecsemő-halálokok közül a leggyakoribb. Az 1500 g alatti és 32. terhességi hét előtt született koraszülöttek többsége a tüdő éretlensége miatt légzési nehézséggel küszködik, amit röviden RDS-nek nevezünk (neonatális respirációs distresszszindróma). Minél éretlenebb a koraszülött, annál nagyobb a valószínűsége az RDS kialakulásának. A betegséget a tüdőben termelődő és az alveolusok belső falát borító endogén felületaktív anyag (*surface active agent*, röviden surfactans) hiánya okozza, ami légzési nehézséghez és alacsony oxigenációhoz vezet. A kórkép sokáig a koraszülött babák elvesztését okozta.

A Chiesi évtizedek óta elkötelezett a neonatológia iránt, és az orvostársadalommal együttműködésben dolgozik a koraszülött csecsemők ellátásának javítása érdekében. De honnan indult a történet? A surfactans-kutatások egy világszerte ismert tragikus esemény után gyorsultak fel: *Patrick*, John Fitzgerald és Jacqueline (Jackie) Kennedy újszülött fia 1963-ban, kétnaposan elhunyt légzési elégtelenségben [3]. A stockholmi Karolinska egyetemi kórházban a kutatások 1980-ban indultak *Tore Curstedt* (1946) és *Bengt Robertson* (1935–2008) svéd orvosok vezetésével; közreműködésükkel 1983-ban alkalmazták az első sertéstüdőből kivont surfactanst [4]. Elmondásuk szerint az addig „kék" baba 5 perc alatt visszanyerte egészséges „rózsaszín" színét. A két kutató 1987-ben megegyezett *Paolo Chiesi*vel (később baráti viszonyba is kerültek), hogy a cég elkezdi a sertéstüdőből kivont surfactans gyártást. Az exogén felületaktív anyag (foszfolipidek + fehérjék) bejuttatása lehetővé tette az éretlen tüdő kitágulását és a tüdő összeesésének (*atelectasis*) elkerülését a kilégzési fázisok alatt. 30 évvel ezelőtti indulása óta a gyógyszer világszerte elterjedt, és a 2021-es adatok alapján már több mint 6 millió koraszülöttnek segített a normális légzésben [5]. A termék (endotracheopulmonalis csepegtető szuszpenzió) azóta is a cég egyik zászlóshajójának tekinthető. A gyártási folyamat (sertéstüdőszövet feldolgozása) összetett, kulcsfontosságú lépése egy kromatográfiás tisztítás, amely garantálja a foszfolipidek magas koncentrációját a végtermékben.

Az RDS az éretlen tüdő, az alveolusok belső falát borító biofilm hiánya okán kialakuló összetett klinikai kórképet jelenti. A 28. gesztációs hét előtt világra jött csecsemők esetében fokozottabb az RDS kockázata

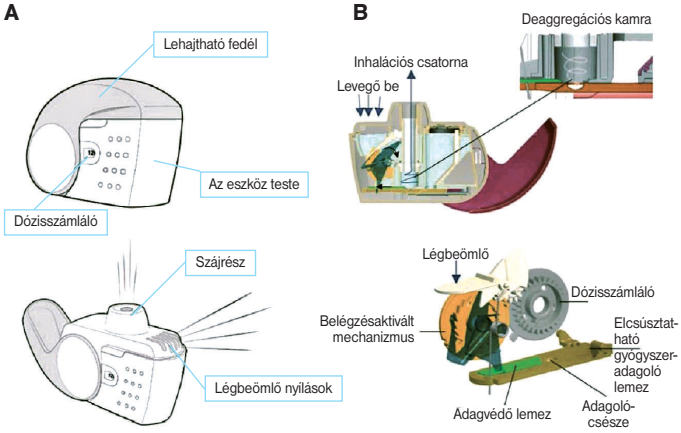
Az obstruktív tüdőbetegségek (asztma, COPD) kezelésében nyújtott terápiás lehetőségek

Ezen betegségek jelentőségét jól mutatja, hogy az európai országokban az asztma prevalenciája 5–10% körül mozog [6], a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) pedig napjainkban már a harmadik (!) vezető halálok világszerte [7]. Asztmában és COPD-ben a fenntartó kezelés javasolt gyógyszerbeviteli módja az inhaláció, mert a készítmény azonnal a hatás helyszínére kerül, így alacsonyabb dózis szükséges és kevesebb szisztémás mellékhatás fordul elő, mint *per os* alkalmazott készítmények esetén. A hatóanyagok tüdőbe juttatása azonban nem könnyű feladat, összetett terápiás rendszerek (orvostechnikai eszközök) szükségesek, amelyeket összefoglalóan inhalátoroknak nevezünk. A megfelelő terápiás hatáshoz kulcsfontosságú az inhalált részecskék mérete: az elfogadható tüdődepozícióhoz az 1–5 μm-es tartományt tekintjük optimálisnak. Az ennél nagyobb partikulumok (ún. durva részecskék) lerakódnak a felső légutakban, a kisebb (ún. ultrafinom) részecskék már eljuthatnak az acináris (alveoláris) régióba is, vagy kitapadás nélkül távoznak kilégzéskor. Az inhalációra szánt aeroszolok (levegőben szuszpendált folyadékcseppek vagy szilárd részecskék) több módon hozhatók létre: porlasztókészülékkel (nebulizátor), túlnyomásos adagolószelepes, illetve szárazporbelégzőkkel, valamint ún. finomköd-típusú inhalátorokkal (*soft-mist inhalers*, Boehringer Ingelheim, 2004) [8].

A legnagyobb technológiai fejlődés az MDI- (*metered dose inhaler* = gyógyszeradagoló spray) megoldások terén figyelhető meg, hiszen ez volt az inhalációs gyógyszerbevitelre elsőként kifejlesztett technológia a 20. században. A túlnyomásos adagolószelepes aeroszol (pMDI, p = *pressurized*) hajtógázos spray, amely az aeroszol-típusú gyógyszer (szuszpenzió vagy oldat) egyetlen, előre kimért adagját juttatja egy „puff"-ban a külvilágba. A szilárd részecskékből kiinduló szuszpenziós technológiák esetén a klaszszikus hajtógáz eredetileg a CFC (freon) volt, ezt az 1987-es Montreali egyezmény után a HFA (hidrofluor-alkán) váltotta (jellemzően a norfluran: HFA-134a). A hatóanyag oldékonyabb volt a HFA-ban, mint a CFC-ben, ezért nehéz volt szuszpenziót létrehozni. Az egyik megoldás az volt, hogy a gyógyszer szuszpenzió helyett képezzen oldatot a hajtógázzal, de ehhez a fejlesztés következő lépésében az oldékonyságot még tovább kellett növelni. Ezt etil-alkohol oldószerrel sikerült megvalósítani, azonban a környezettől függő párolgás mértéke jelentősen befolyásolta a finomrészecske-arányt. Ezt a problémát a brit származású *David Lewis* oldotta meg 1997-ben a Modulite® oldattechnológia kifejlesztésével [9–12]. A fizikus végzettségű *Lewis* 1996-ban csatlakozott a Bathi Egyetemhez Angliában, majd 1999-ben a Vectura nevű céghez szerződött. 2008-ban a Chiesihez került, és Chippenhamben létrehozta az Angliai Kutatóközpontot, amely 2009-ben nyílt meg.

A Modulite® az egyszerű HFA-oldattechnológiát a nem illékony komponens (glicerin) tartalmával haladta meg. Ennek köszönhetően a párolgásból fakadó bizonytalanság megszűnt, a kifújt permetben az oldatcseppek, részecskék mérete már nem változott meg. Sőt, az eszközt elhagyó aeroszolfelhő paraméterei

pontosan szabályozhatóvá váltak az alábbi paraméterek mentén: 1) a nem illékony komponens (glicerin) mennyisége; 2) a koszolvens (etanol) mennyisége; 3) a stabilizáló komponens (sósav) mennyisége; 4) a hajtógáz (HFA-134a) gőznyomása; és 5) az elsütőszerkezet nyílásának geometriája (a szelep és a porlasztófej méretei). A tudatos aeroszol-tervezésnek köszönhetően a Chiesi stabil részecskeméretű extrafinom részecskés (< 2 µm) aeroszolgyógyszereket tudott létrehozni, amelyek nemcsak a nagylégutakat, hanem a légúti obstrukció fő területének tekinthető kislégutakat (belső átmérő < 2 mm) is elérik. A Modulite®-technológiáért a Chiesi 2006-ban Európai Innovációs Nagydíjat kapott (Frost&Sullivan) [11, 12].



A Chiesi Farmaceutici – Cambridge Consultants által szabadalmaztatott tartályos szárazporbelégző felépítése, szerkezete (A) és működési elve (B) [14]

Érdemes szót ejteni a szárazportípusú inhalátorokról is. Minden szárazporbelégzőnek (*dry powder inhaler*, röviden DPI) négy fő funkcionális egysége van: a por tárolására, a por adagolására és a por dezintegrálására szolgáló egység, valamint a szájrész. A pMDI-eszközöktől eltérően használatkor nincs szükség a belégzés és az adagolás összehangolására (szinkronizáció). A szárazporbelégzők 1988-ban rajtoltak el, amikor megjelent az AstraZeneca DPI inhalációs eszköze [11, 13], amely jóval nagyobb tüdődepozíciót tudott létrehozni, mint az addigi MDI-k. Ennek hatására a többi inhalációs gyógyszerkészítményekkel foglalkozó gyógyszercég is hozzáfogott saját szárazporbelégzője kifejlesztéséhez. A Chiesi is intenzív kutatásba kezdett, melynek eredményeként 2013-ban szabadalmaztatták azt a tartályos, szárazporalapú inhalációs orvostechnikai eszközt (Chiesi Farmaceutici + *Cambridge Consultants* közös fejlesztése) [14], amely a Chiesi túlnyomásos spray-készítményeihez hasonlóan extrafinom részecskéket tudott létrehozni, és azóta is az egyetlen kisrészecskés porinhalátor a piacon. Az eszközben lévő gyógyszerkészítmény egy adhezív keverék (vö. régi szférikus pelletek!), amely a hatóanyag-kombináció mellett strukturált laktózt tartalmaz, mint vivőanyagot. Az eszköz kulcselemei a ciklonkamra (elősegíti, hogy a turbulens áramlás és az ütközések következtében a hatóanyag leváljon a hordozóról) és az ún. BAM-mechanizmus (*breath-actuated mechanism*, 35 l/min belégzési áramlási érték – szívóerő – felett teszi csak lehetővé a teljes gyógyszeradag belégzését).

Ritka betegségek

Egy európai uniós egyezmény szerint ha egy betegség előfordulása ritkább, mint 2000 emberből 1 (populáció 0,05%-a), akkor ritka betegségnek nevezzük [15]. A ritkaságukból adódóan ezek speciális problémákkal járó betegségek; jellemzően súlyosak, gyakran krónikusak, egyes esetekben progresszívek és már a születés időpontjában vagy gyermekkorban jelentkezhetnek. Összesen több mint 6000 ilyen betegség létezik [15], és még mindig fedeznek fel újakat. A gyógyszerfejlesztés ezeken a területeken rendkívül nehéz. Egyrészt a szakemberek sok esetben nem is ismerik pontosan, hol lehetne beavatkozni, másrészt gyakran nagyon bonyolult élettani mechanizmusokat kellene befolyásolni, és a speciális eljárások kifejlesztése hatalmas összegekbe kerülne. Ezt az alacsony esetszám miatt később nehéz a gyógyszer árából megfinanszírozni. A ritka betegségben szenvedők nehézségekbe ütköznek a diagnózis felállítása során, nehezen elérhetők a betegségükre vonatkozó információk és alig találnak kompetens szakorvost. Ugyanilyen nehéz számukra a hatásos kezeléshez való hozzáférés, a betegség szociális és egészségügyi ellátása, az alap- és a kórházi kezelés összehangolása és nem utolsósorban autonómiájuk, szociális, szakmai és társadalmi szerepük megőrzése. Ennek jegyében a Chiesi Ritka Betegségek Üzletága 2020-ban alakult, *ifj. Giacomo Chiesi* vezetésével (a bevezetőben említett alapító unokája), és jelenleg már 8 különböző ritka betegségre rendelkezik gyógyszeres terápiával (cisztinózis, alfa-mannozidózis, Fabry-betegség, adenozin-deamináz-hiány okozta immunhiány – ADA-SCID, Leber-féle öröklődő optikus neuropátia, epidermolysis bullosa, familiáris hiperkoleszterinémia és lipodisztrófia). A gyógyszerek fejlesztése általában egyetemekhez köthető kutatólaboratóriumokban folyt, és a készítmények különböző megállapodások, szerződések folytán kerültek a Chiesi forgalmazásába. Elkötelezettségünk abból a meggyőződésből ered, hogy ez a terápiás terület nagyon fontos és társadalmilag jelentős.

IRODALOM
[1] A képek forrása: a Chiesi CZ s.r.o. hivatalos weboldala: About Us/History, https://www.chiesi.cz/en/about-us/history/ Hozzáférés: 2024/05/31
[2] „A Chiesi Csoport 2022-ben elért eredményei" c. sajtóközlemény. A Chiesi Hungary Kft. hivatalos weboldala: Cégünkről/Hírek, https://www.chiesi.hu/cegunkrl/hirek/. Hozzáférés: 2024/05/31.
[3] Halliday H. L., Surfactants: past, present and future. J Perinatol. (2008) May, 28, (Suppl 1): S47–56. doi: 10.1038/jp.2008.50
[4] Curstedt T. et al., A unique story in neonatal research: the development of a porcine surfactant. Neonatology (2015) 107(4), 321–9. doi: 10.1159/000381117
[5] Chiesi Farmaceutici S.p.A hivatalos weboldala: About Us/ Annual and Sustainability Report/ Annual and Sustainability Report 2021, https://www.chiesi.com/en/about-us/annual-report-and-csr/. Hozzáférés: 2024/05/31
[6] Az asztma 2022-es egészségügyi szakmai irányelve. Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium – Egészségügyi Közlöny (2022) 72/1, 96–169.
[7] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2024 Report, https://goldcopd.org/2024-gold-report/. Hozzáférés: 2024/05/31.
[8] Dalby R. et al., A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. Int J. Pharm. (2004) Sep 28, 283/1–2, 19. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.018
[9] Lewis D. A. et al., Modulite: a simple solution to a difficult problem. Respiration (2005) 72, Suppl 1:3–5. doi: 10.1159/000083686
[10] Ganderton D. et al., Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. Respir Med. (2002) Aug, 96, Suppl D:S3–8. doi: 10.1016/s0954-6111(02)80018-x
[11] Rónai Z., Inhalációs gyógyszerbevitel – elméleti kérdések és gyakorlati megoldások. Harmadik (bővített, átdolgozott) kiadás, ProMedic 5000 Kft., 2016.
[12] https://zenopa.com/industry-news-post/chiesi-wins-award-for-modulite-technology/
[13] Wetterlin K., Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. Pharm Res. (1988) Aug, 5/8, 506–8. doi: 10.1023/a:1015969324799
[14] Corradi M. et al., NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. Expert Opin Drug Deliv. (2014) Sep, 11/9, 1497–506. doi: 10.1517/17425247.2014.928282
[15] Official Website of the European Commission: Rare diseases, https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en. Hozzáférés: 2024/05/31.