

Az elvesztett dollármilliók

The Lost Millions of Dollars

Furka Árpád

az MTA doktora, ny. egyetemi tanár, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest
afurka2@yahoo.com

Absztrakt

1982-ben e cikk szerzőjének olyan ötlete támadt, amely lehetővé tette, hogy egyetlen szintézissel szerves vegyületek millióit vagy akár milliárdjait lehessen előállítani keverék formájában, hogy azok közül ki lehessen válogatni azokat, amelyek hasznos biológiai hatásuk folytán gyógyszerjelöltként jöhetnek számításba. A szabadalmaztatás lehetőségét illetően tanácsot kért az egyik magyar gyógyszergyár szabaddalmi ügyvivőjétől. Azt a véleményt kapta, hogy mivel a találmány csupán egy kutatási módszer, nem szabadalmaztatható, de annak elkerülése céljából, hogy a felfedezést mások eltulajdoníthassák, célszerű a módszert leírni és közjegyzővel láttamoztatni. A cikk szerzője a publikálás előtt leírta az eljárást, és közjegyzővel láttamoztatta. Mialatt a publikálásra beküldött kézirat elbírálás alatt volt, négy szabadalmat nyújtottak be e témában. Az egyikben szerepelt a folyóirat főszerkesztője, a további szabadalmak száma pedig megegyezett a kézirat bírálójának számával. Mértékadó vélemények szerint a legkorábban benyújtott szabadalom szerzői több száz millió dollár szabaddalmi díjat kaptak.

Abstract

In 1982, the author of this article conceived the idea of producing millions, or even billions, of organic compounds in the form of a mixture through a single synthesis. Those with useful biological effects could then be selected as potential drugs. He sought advice on patenting the invention from the patent attorney of a Hungarian pharmaceutical company. The attorney advised that, as the invention was merely a research method, it could not be patented. However, to prevent others from appropriating the discovery, it would be advisable to document and notarize the procedure. Before publication, the author described the procedure and had it notarized. While the manuscript was under review, four patents were filed on this topic. One of these involved the editor-in-chief of the journal, and the remaining patents corresponded to the number of reviewers of the manuscript. According to authoritative sources, the authors of the patent filed earliest received hundreds of millions of dollars in patent fees.

Kulcsszavak: kombinatorikus kémia, megosztásos keverékes szintézis, szabadalom

Keywords: combinatorial chemistry, split and pool synthesis, patents

Bevezetés

Az 1980-as évek legelején az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén született meg az a szintézismódszer, amely lehetővé tette, hogy egyetlen szintézissel szerves vegyületek millióit vagy akár milliárdjait lehessen előállítani abból a célból, hogy ki lehessen választani közülük azokat, amelyek gyógyszerjelöltként

számításba kerülhetnek (Furka et al. 1991). Jelen folyóiratban már megjelent egy olyan cikk (Furka 2020), amelyből az olvasók megtudhatták, hogy a szintézismódszer publikálása során a folyóirat főszerkesztője és nagy valószínűséggel a kézirat egyik bírálója olyan cikket publikált a *Nature*-ben, miszerint ők a módszer felfedezői (Lam et al. 1991; Houghten et al. 1991). Ezt az állításukat minden lehetséges cáfolat ellenére mindmáig fenntartják. Van azonban ennek a történetnek egy olyan szála is, amelyről még nem esett szó. A szintézismódszer szabadalmaztatása és az ezzel járó sok millió dollár eltulajdonítása az, aminek tanulságait érdemesnek látszik a nyilvánosság elé tárni.

Ennek érdekében vissza kell idézni az 1970-es éveket, amikor az egyik magyar gyógyszergyár főmérnöke azzal keresett meg, hogy a gyárban tudomásuk van arról, hogy a szarvasmarhából készített paratiroidpornak többféle gyógyító hatása van. Olyan kutatási szerződést ajánlott, amelynek célja a hatóanyag elkülönítése és szerkezetének meghatározása volt. A kutatás sikeresnek bizonyult. Nemcsak elkülönítettük a hatóanyagot, amely a Litoralon nevet kapta, hanem meghatároztuk a szerkezetét is. A hatóanyag γ -glutamil-aurinnak bizonyult. A szintézisét is elvégeztük. Kutatásaink eredményéből a gyár szabadalmi ügyvivőjével együttműködve több szabadalmat is készítettünk. Ezek közül kettőt említek: Feuer László et al. (1974) és Feuer László et al. (1976).

Mivel a szabadalmi ügyvivővel – aki egyetemünkön a szabadalmaztatás szükségességéről speciálkollégium formájában előadás-sorozatot tartott éveken át – jó kapcsolatot tartottunk, tőle kértem tanácsot az új szintézismódszerem szabadalmaztatási lehetőségéről. A válasz az volt, hogy mivel az eljárás egy kutatási módszer, az nem szabadalmaztatható. Amennyiben azonban én olyan fontosnak tartom a felfedezést, hogy azt eltulajdoníthatják, azt javasolja, hogy írjam le a módszert, láttamoztassam közjegyzővel, és az majd védelmet nyújt az eltulajdonítás ellen. A javaslatot elfogadtam, annál is inkább, mert nem volt pénzem a nemzetközi szabadalmaztatásra, és ráadásul abban az időben nagyon el voltam foglalva a hallgatóim számára készülő *Szerves kémia* című tankönyvem írásával (Furka 1988). A szintézis szövegét leírtam, és 1982. június 15-én közjegyzővel láttamoztattam (lásd Furka 2022 mellékletében). Amint az előző cikkemben leírtam, a közjegyzővel hitelesített szöveg nem védett meg a plágiumtól. A 2000-es évek elején felkeresett az akkori Nobel-díj-bizottság egyik tagja, Erling Norrby, és elmondta, hogy tudomásuk van róla, hogy többen maguknak tulajdonítják a felfedezést. Megmutattam az 1982-es dokumentumot, ami láthatóan teljes egészében meggyőzte őt arról, hogy ki a felfedező.

Az előző cikkemben megírtam, hogyan próbálták meg eltulajdonítani a felfedezést tudományos cikkekben. Minden általam lehetségesnek tartott eszközt felhasználtam igazam bizonyítására. Ennek ellenére a két *Nature*-cikk szerzője mindmáig fenntartja állítását. Áttörést az utóbbi években értem el azáltal, hogy az egyik, sokak által elolvasott cikkemhez (Furka 2022) mellékletként csatoltam az 1982-es dokumentum teljes másolatát és annak angol nyelvű fordítását.

A négy jogosulatlan szabadalom

A témának azonban nemcsak szerzői elsőbbségi kérdései vannak, hanem feltalálói, szabadalmaztatási kérdései is, nagyon súlyos anyagi következményekkel. Ezek képezik a jelen közlemény tárgyát.

Első helyen említendő, hogy mialatt a publikálandó kéziratom elbírálás alatt volt, négy szabadalmi kérelmet nyújtottak be az Egyesült Államokban, amelyek tárgya a cikkemben leírt felfedezés volt. Az egyik szabadalmat annak a folyóiratnak a főszerkesztője és társai nyújtották be, ahová a kéziratot benyújtottam publikálás céljából. Az emellett benyújtott szabadalmak száma pontosan megegyezik a kézirat bírálóinak számával. Mind a négy bejelentés szabadalmi oltalmat kapott. Az elnyert szabadalmak a benyújtás sorrendjében a következők:

1990. május 15.

Verena D. Huebner, Daniel V. Santi: Controlled synthesis of peptide mixtures using mixed resins.

1990. július 2.

Kit Sang Lam, Sydney E. Salmon, Victor J. Hruby, Evan M. Hersh, Fahad Al-Obeidi: Random bio-oligomer library, a method of synthesis thereof, and a method of use thereof. A szerzők nevét később kettőre (Kit Sang Lam és Sydney E. Salmon) csökkentették. Az eredeti szabadalom szerzői között szereplő Victor J. Hruby az egyesült államokbeli Tucsonban székelő Arizonai Egyetem professzora és egyben főszerkesztője a *Journal of Protein and Peptide Research* című folyóiratnak. Ide volt benyújtva publikálás céljából a „General Method for Rapid Synthesis of Multicomponent Peptide Mixtures” című kéziratunk.

1990. november 21.

Richard A. Houghten, Julio Herman Cuervo, Clemencia Pinilla, Jon R. Appel Jr., Silvie Blondelle: Synthesis of equimolecular multiple oligomer mixtures, especially of oligopeptide mixtures.

1991. június 18.

Richard D. DiMarchi, Paul D. Gesellschen, Rebecca A. Owens: Rapid synthesis and screening of peptide mimetics.

Ebben a témában az az igazán elgondolkoztató, hogy országunk egyik legjobb – ha nem a legjobb – szabadalmi szakértője úgy ítélte meg, hogy a téma nem szabadalmaztatható. A szabadalmak amerikai szerzői, bár kutatók voltak és nem szabadalmi szakértők, mindnyájan tudták, hogy érdemes szabadalmat kérniük a témából, még akkor is, ha nem ők a feltalálók. Ez azt jelenti, hogy az Egyesült Államokban másképp gondolkoznak az emberek. A pénz elsődleges. Az, hogy ezeket a sorokat

leírtam, távolról sem jelenti azt, hogy neheztelnék a tanácsot adó szabadalmi ügyvivőre. Kapcsolatunk kiváló volt, meggyőződése, hogy az általa legjobbnak tartott tanácsot adta, amiért máig hálás vagyok, hiszen sohasem jutott volna eszembe, hogy egy közjegyző által láttamozott leírást készítsek. Más kérdés, hogy a szabadalom az elsőség kérdésében is és a szabadalmi díjak tekintetében is döntő fontosságú lehetett volna.

Akkortájt, ahogy még ma is, nagyon meglepett, hogy a témában egyáltalán születhetett szabadalom, nemhogy négy. Ennek oka az volt, hogy a szabadalmi kérelmek benyújtásakor a megosztásos keveréses módszer már publikálva volt, két 1988-ban megrendezett nemzetközi konferencián, posztterek formájában (Furka et al. 1988a; 1988b). Eszerint az 1990-ben benyújtott szabadalmak már nem tartalmaztak újdonságot, tehát lényegében nem voltak jogosultak a szabadalmi oltalomra.

Időben a legelső szabadalmat Verena D. Huebner és Daniel V. Santi nyújtotta be, tehát ők a jogosultjai a szabadalmi díjnak. A szabadalom első szerzője Huebner, a City of Hope-ban működő Beckman Research Institute kutatója volt, összesen hat tudományos cikk társszerzője. A szabadalom benyújtása óta tudomásom szerint nem publikált több cikket. Santi viszont több szabadalom birtokosa, a Chiron nevű biotechnikai cég tanácsadó testületének egyik tagja volt, és ma is az.

Véletlen egybeesés, hogy abban az időben, amikor a szabadalmat benyújtották, az egyik munkatársam ösztöndíjasként ugyancsak a Beckman Research Institute-ban dolgozott. Ő ugyan tagadja, hogy ismerte volna Huebnert, de a munkahelyi közelség miatt mégis megtörténhetett, hogy a szintézissel kapcsolatos ismeretek átszivároghattak Huebnerhez. Ez annál is inkább megtörténhetett, mert munkatársam ott végezte el azokat a nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) kísérleteket, amelyeket a folyóirat főszerkesztője „szükségesnek látott” ahhoz, hogy a cikk (Furka et al. 1991) megjelenhessen. Akkoriban Tanszékünkön ilyen készülék nem volt. Igazából HPLC-vizsgálatokra nem is lett volna szükség, hiszen a szintézis során várt peptidek képződése papír-elektroforézissel kellőképpen igazolva volt. A folyóirat főszerkesztője azonban a HPLC-vizsgálatokat a cikk publikálásának feltételül szabta. Egyéb költséges vizsgálatokra szerencsére nem volt szükség. Ilyenre anyagi fedezet nem is lett volna, hiszen az ebben a tárgyban benyújtott OTKA-pályázatomat elutasították.

Visszatérve a Huebner-féle szabadalomra, 2008-ban, tehát a szabadalmi jogok lejárta előtt két évvel beszéltem egy olyan cég igazgatójával, amelynek ugyancsak szabadalmi díjat kellett fizetni. Az igazgató a szabadalmasok által beszedett szabadalmi díjakat több száz millió dollárra becsülte. A kilencvenes években – és azóta is folyamatosan – olyan sokan használták ezt az angol neven „split and pool” szintézist, hogy a becslés nem tűnik túlzásnak. Hát nem semmi lett volna ennyi pénz birtokolni.

Volt az ügynek egy másik említésre méltó szála is. 2018-ban publikáltam egy cikket a következő címmel: „Facts from the Early Years of the History of Combinatorial Chemistry” (Furka 2018). Ebben leírtam, hogyan történt a „split and pool” módszer

eltulajdonítása. Nem sokkal ezután kaptam egy levelet a University of California, Davis egyik kutatójától, aki ugyanabban az intézetben dolgozott, mint Kit S. Lam professzor, a plagizálók egyike. Megírta, hogy számára az én esetem hasonlít a Nobel-díjas Luc Montagnier francia és Robert Gallo amerikai professzorok vitájához, amely a HIV-vírus felfedezésével kapcsolatban folyt, és azt én is ismertem. A közöttük levő vita és pereskedés François Mitterrand francia és Ronald Reagan amerikai elnök közreműködésével megegyezéssel és a szabadalmi díjak 50-50%-os megosztásával zárult. Azt is megírta, hogy szabadalmi ügyekben szakértő ügyvéd ismerőse szerint még ma is lehetne a szabadalmasokat perelni, és velük is a Montagnier-ügyhöz hasonlóan peren kívüli egyezsége jutni, különösen akkor, ha a magyar kormány is rész vállalna ez ügyben. De a pereskedéshez sok pénz kell, ami nem áll rendelkezésre.

A témában nemrégén történt egy váratlan felismerés. Minthogy tagja vagyok az Amerikai Kémiai Társaságnak, a tagsággal együtt járó *Chemical & Engineering News* (C&EN) folyóiratot olvasva kiderült, hogy az amerikai szabadalmi jogot nemrégén megváltoztatták. Addig a szabadalmi jogokat illetően a bizonyított feltaláló megelőzte a szabadalom birtokosát. Ha 1994–1999-ben, amerikai tartózkodásom idején ezt tudtam volna, megkísérelhettem volna elérni, hogy az amerikai felhasználóktól befolyó szabadalmi díjak hozzám kerüljenek, hiszen bizonyítékként fel tudtam volna mutatni a közjegyző által láttamozott 1982-es dokumentumot.

Sokat gondolkoztam azon, hogy megírom-e a történetnek ezt a szabadalmakról szóló részét is. Végül úgy döntöttem, hogy megírom, mert számomra tanulsággal szolgált. Az említett magyar szabadalmak egyike sem hozott hasznót. Az egyetlen szabadalom, amely nagyon nagy hasznót hozhatott volna, meg sem született. E cikk kedves olvasói eldönthetik, hogy van-e benne olyan tanulság, ami számukra is hasznosítható.

Irodalomjegyzék

- Feuer László et al. (1974). Eljárás új karbonsavamid-származékok előállítására. Szabadalmi leírás 178495. Megjelent: 1983. március. 31.
- Feuer László et al. (1976). Eljárás új ω -amino-karbonsav-amidok foszfátjainak előállítására. Szabadalmi leírás 178493. Megjelent: 1983. március. 31.
- Furka Árpád (1988). *Szerves kémia*. Budapest: Tankönyvkiadó.
- Furka, Árpád (2018). „Facts from the Early Years of the History of Combinatorial Chemistry”. *Science Journal of Chemistry* 6/6, 123–130. <https://doi.org/10.11648/j.sjc.20180606.14>.
- Furka Árpád (2020). „Egy felfedezés sikerei és árnyoldalai”. *Magyar Tudomány* 181/6, 827–836. <https://doi.org/10.1556/2065.181.2020.6.11>.
- Furka, Árpád (2022). „Forty Years of Combinatorial Technology”. *Drug Discovery Today* 27/10, 103308. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.06.008>.
- Furka, Árpád et al. (1988a). „Cornucopia of Peptides by Synthesis”. In: *Highlights of Modern Biochemistry. Proceedings of the 14th International Congress of Biochemistry at Prague, Czechoslovakia, 10–15 July, 1988*. 5, 47. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21174.57928>.
- Furka, Árpád et al. (1988b). „More Peptides by Less Labour”. In: Goot, Henk van der et al., szerk. *Trends in Medicinal Chemistry '88: Proceedings of the Xth International Symposium on Medicinal Chemistry*,

- Budapest, 15–19 August 1988*. Amsterdam – New York: Elsevier, 288. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26522.31681>.
- Furka, Árpád et al. (1991). „General Method for Rapid Synthesis of Multicomponent Peptide Mixtures”. *International Journal of Peptide and Protein Research* 37, 487–493. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1991.tb00765.x>.
- Houghten, Richard A. et al. (1991). „Generation and Use of Synthetic Peptide Combinatorial Libraries for Basic Research and Drug Discovery”. *Nature* 354, 84–86. <https://doi.org/10.1038/354084a0>.
- Lam, Kit S. et al. (1991). „A New Type of Synthetic Peptide Library for Identifying Ligand-Binding Activity”. *Nature* 354, 82–94. <https://doi.org/10.1038/354082a0>.