Redaktör: Gabor Hont 08-790 34 80
gabor.hont@lakartidningen.se

# Forskande läkare byggde upp den svenska läkemedels-industrin



**PÅ BURK**
**Nya svenska läkemedel på 1900-talet byggde ofta på inhemska läkares forskningsinsatser.**
Foto: Colourbox

Svensk preklinisk forskning är knappt 100 år. Banerförare för dess inmarsch var Einar Hammarsten och Göran Liljestrand, och i mindre mån Robin Fåhræus. Liljestrand disputerade 1917 på en avhandling om andningen, Fåhræus om sänkningsreaktionen 1922 och Hammarsten 1924 om tymonukleinsyra i cellen. Hammarsten blev sedermera professor i kemi och farmaci, Göran Liljestrand i farmakodynamik och farmakognosi. Bägge hade redan 1913 studerat i Köpenhamn. Liljestrand besökte djurfysiologen August Krogh (Nobelpris 1920) och Hammarsten Carlsbergslaboratoriet. Som ämnesområdena anger fanns en läkemedelsanknytning.

Fram till första världskriget hade främst klinisk forskning bedrivits vid Karolinska institutet (KI), men med Hammarsten och Liljestrand inleddes en uppbyggnad av laboratorier och instrumentering för experiment. För allt detta krävdes investeringar, och resurserna kom under flera decennier från Rockefeller Foundation (RF), som förutom folkhälsoprojekt tidigt stödde molekylärbiologisk forskning i många länder, på den tiden likvärdigt med endokrinologi, biokemi och medicinsk kemi. RF stödde även The Svedberg (Nobelpris 1926) i hans arbete i Uppsala med att utveckla ultracentrifugen, liksom hans elev Arne Tiselius (Nobelpris 1948) i hans arbete med elektroforesapparater. Bägge instrumenten spelade en stor roll för den tidiga prekliniska forskningen vid KI. Tiselius' institution fick senare även en avgörande roll för läkemedelsföretaget Pharmacias utveckling. Under 1950-talet avvecklades stödet från RF successivt och kom att ersättas av medel från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse samt av det 1945 inrättade Medicinska forskningsrådet.

Fram till 1920-talet hade den svenska läkemedelsarsenalen främst bestått av äldre apoteksberedningar (opium, kinin, digitalis, host- och laxermedel), salicylsyraprodukter och barbiturater från tysk industri samt vitaminextrakt, sera, vacciner och järnpreparat. Ferrosan, som betyder »järnhälsa«, hade bildats 1919 och erövrat marknaden med olika produkter under varumärket Idozan. Den tidiga svenska läkemedelsindustrin drevs främst av ambitionen att ta marknadsandelar av den utländska genom variationer av dess kompositioner och försäljning till lägre priser. Kombinationspreparaten dominerade. Undantagen utgjordes av importerat adrenalin, som introducerats mot astma vid sekelskiftet, sköldkörtelextrakt, Salvarsan mot syfilis samt ett antal renframställda alkaloider som till exempel ergotamin, atropin, kokain och papaverin.



Einar Hammarsten



The Svedberg



Erik Jorpes

Den från Finland inflyttade Erik Jorpes var Hammarstens första disputerade elev (1928). Samma år påbörjade han som RF-stipendiat ett år vid Rockefeller Institute i New York för bland annat studier i kolhydratkemi. Han besökte även John Macleod (Nobelpris 1923) vid universitetet i Toronto för att ta del av framställningen av insulin, som aldrig blivit patenterad. Vid hemkomsten tog han kontakt med Vitrum och reste tillsammans med ägarens son Gösta Bjurling åter till universitetet för att lära sig tillverkning av insulin. Besöket ledde till att den första tillverkningssatsen från Vitrum fanns på marknaden 1930. Det första insulinpreparatet i Sverige hade lanserats av AB Leo 1924 och importerats från dess danska moderföretag Lövens. Leos insulin förelåg som tabletter för upplösning, och konsult för försäljningen var den finskutbildade Lundafysiologen Georg Kahlson. Den svenska tilldelningen var dock knapp och täckte inte behovet. I det läget tog Sveriges apotekares kollektiva förening upp insulintillverkning på apoteket Lejonet i Malmö efter en engelsk metod. Standardisering skedde vid KI först av »magdoktorn« John Sjökvist, Hammarstens föregångare på professuren, senare av Jorpes.




Foto: Colourbox

Under andra världskriget organiserade Jorpes all produktion av insulin i Sverige så att landet blev självförsörjande på området. Diabetesforskningen vid KI kom senare att fortsättas främst genom Rolf Lufts arbete kring icke insulinberoende diabetes.

I början av 1930-talet började Jorpes tillsammans med Sune Bergström att kartlägga mukopolysackariden heparins sammansättning (upptäckt 1916). Han lyckades även rena produkten och med en egen metod standardisera dess antikoagulerande egenskaper så att det kunde lanseras som Heparin Vitrum 1936.

Heparinet prövades kliniskt av Clarence Crafoord och blev en hörnsten i den senare framgångsrika svenska toraxkirurgin. Crafoord diskuterade med Jorpes även möjligheterna till parenteral näringstillförsel. Arvid Wretlind, senare uppfinnare av de intravenösa näringslösningarna Aminosol och Intralipid, hade varit Jorpes' assistent. Jorpes handledde även Birger och Margareta Blombäck, som kom att utveckla preparat mot blödarsjuka. Kanske hade Jorpes' intresse för blodforskning sin utgångspunkt i landsmannen Erik von Willebrands 1926 publicerade artikel om blödarsjukans utbredning i den åländska skärgården. Från denna härstammade han själv.

Hammarstens andra stora fynd var Torsten Caspersson, som använde sig av avancerad optisk teknik för att studera nukleinsyror. Caspersson inledde KI:s framgångsrika forskning inom cellbiologi och genetik. Det tredje stjärnskottet var Hugo Theorell. Under ett år i Uppsala arbetade han nära Arne Tiselius och kom utifrån dennes forskning att utveckla en egen version av elektroforesmetoden och med denna producera vitamin $B_{12}$ från lever. Vitaminet standardiserades för Astras räkning på 200 anemiska kaniner. Anemin framkallades genom fem månaders behandling med hydroxylamin. Effekten av $B_{12}$ på anemier var ämnet för 1934 års Nobelpris i medicin eller fysiologi.

Resultatet blev preparatet Hepaforte, som lanserades 1937 och fanns på marknaden i 35 år som tablett och injektabile. Lanseringen hade föregåtts av 2,5 år multicenterstudie vid fyra lasarett – den mest omfattande kliniska prövningen i Sverige ditintills. Det första parenterala medlet mot perniciös anemi var Tikas (Rila-Terapeutika) Heptomin från norska Nyregaard 1933, som fanns kvar på marknaden även sedan $B_{12}$ (Cykobemin) renframställts 1948. Den stora utmaningen vid perniciös anemi hade varit att minska mängden råvara som måste intas. Det började 1928 med Astras Antanemin, som var ett leverextrakt upplöst i portvin. Sedan kom dess preparat Stotal (vakuumtorkat pulver från svinmage), följt av Hepatotal, varvid man lyckats extrahera 25 gram verksam substans ur ett kilo lever.



**SNILLE OCH PRODUKTION**
**Avståndet i tid och rum mellan snilleblixt och färdig produkt var kortare under förra seklet.**



**Arne Tiselius**



**Clarence Crafoord**



**Rolf Luft**



**Hugo Theorell**



**Ulf von Euler**

Under kriget lyckades Theorell tillsammans med bakteriologen Hans Davide även att framställa ett antibiotikum mot tuberkulos. Tyvärr var det alltför lokalirriterande för att användas kliniskt. Senare bedrev han forskning tillsammans med Ulf von Euler (Nobelpris 1970) kring prostaglandin utifrån 50 kg isländsk fårprostata. Projektet togs sedan upp av Sune Bergström (Nobelpris 1982).

Förutom forskning kring leverextrakt och nukleinsyror bedrevs vid Hammarstens institution forskning kring kolesystokinin och sekretin. Det senare var det första ämne som benämnts hormon (Starling och Bayliss 1906). Hammarsten, Jorpes och docenten Gunnar Ågren lyckades ur ett ton tarmslemhinna från katt isolera, kristallisera och molekylviktsbestämma sekretin. 1935 lanserades produkten av Astra under varumärket Pankrotest. Jorpes' medarbetare Viktor Mutt fortsatte karaktäriseringen av sekretin, som blev temat för hans avhandling 1959. Ännu i Fass 1966 fanns Sekretin Vitrum upptaget för diagnostik av kronisk pankreatit. Hormonforskningen var intensiv på 1930-talet, och hormonbehandling sågs som möjlig vid många sjukdomar. Leo blev ledande i Sverige med extrakt från hästurin och urin från gravida kvinnor. Forskningen leddes av Axel Westman, senare vid KI, delvis i samarbete med Rolf Luft. Erik Jorpes hörde till kritikerna av det växande bruket av könshormoner som läkemedel.

Fysiologen Yngve Zotterman arbetade en period under 1925 i Hammarstens laboratorium. Zotterman analyserade komjölk och fann att den var starkare buffrad än bröstmjölk. För att bebisar med sin svagare utsöndring av saltsyra skulle kunna tillgodogöra sig komjölk behövde något pH-sänkande ämne tillföras. Ett par år senare lanserade ett läkemedelsföretag citronsyratabletter för att behandla komjölk till barn med. Senare forskade han tillsammans med Liljestrand och Ulf von Euler kring kemoreceptorer och cirkulation.

Liksom Hammarsten kom Liljestrand att skapa en produktiv forskningsmiljö inom fysiologi och farmakologi. Hans första doktorand var Ulf von Euler, som 1930 disputerade på blodtryckssänkande ämnen i vävnaderna. von Eulers 1946 publicerade resultat över noradrenalin bidrog till senare svensk forskning kring betablockerare, vilken via främst Arvid Carlsson och Bengt Åblad ledde till Hässles originalläkemedel alprenolol, Aptin. von Euler och Theorell var under lång tid knutna till Astra som konsulter, och Ulfs far, Hans von Euler-Chelpin (Nobelpris 1929), hade varit med och grundat Astra 1913. Innan Hässle inkorporerades i Astrakoncernen var Ulf von Euler idégivare till flera av företagets originalsynteser, bland annat till preparatet Dolordorm.

Den korta tiden mellan medicinsk upptäckt och läkemedel på marknaden under 1930-talet är slående, liksom att många forskande läkare medverkade som konsulter i uppbyggnaden av svensk läkemedelsindustri. Åttio år senare framför i stället framstående läkare återkommande kritik mot industrin – men ingen av dem är i Nobelprisklass.

**Anders Cronlund,**
farmakologie doktor,
vice vd i Apotekarsocieteten 1996–2008

**läs mer** Referenslista Lakartidningen.se