

Szintetikus gyógyszerek és kutatási irányok a Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézetben

Dr. Majdik Kornélia, Mioara Butan

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézet

Az 1951-ben alakult Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézet fő kutatási iránya az alkalmazott kutatás, melynek célja új technológiai eljárások kidolgozása, gyógyszerhatóanyagok előállítására. Az elmúlt majdnem 50 év alatt a gyógyszerhatóanyagok széles skálájára született technológiai eljárás; a szerves vegyületek különböző osztályaiban folyt kutatás. Jelen dolgozat célja összefoglalva bemutatni az intézetben elért legfontosabb eredményeket, valamint a gyógyszerkutatás új irányait és lehetőségeit.

Bevezető

Bár a gyógyszeres terápia messze visszanyúl a történelem előtti időkbe, gyógyszergyártásról és gyógyszerkutatásról csak az utóbbi 150 évben beszélhetünk.

A gyógyítás alapja évezredek óta kizárólag a tapasztalat volt. Az ember megismerte egyes ásványi anyagok és növények valamilyen hatását, és ezen az úton igyekezett a betegségek gyógyításának módját megtalálni.

A mai értelemben vett gyógyszeripar megindulása a múlt század közepére tehető, amikor 1847-ben a kloroformot narkózis céljaira, a klorál-hidrátot altatóknak, a szalicilsavat pedig antireumatikumként kezdték iparszerűen, szintézis útján előállítani. A természettudományok fejlődése, különösen az orvostudományok, biológiai tudományok, szerves kémia és szerves kémiai ipar nagymértékű fejlődése az elmúlt száz évben lehetővé tette a mai méretű gyógyszergyártás kialakulását. Századunkban a gyógyszer és a gyógyszerkutatás nagyon nagy ipari, társadalmi és tudományos jelentőségre tett szert, hiszen a mai ember életét születéstől haláláig végigkísérik a gyógyszeres készítmények.

Kolozsváron a gyógyszerkutatás kezdetei természetesen az Egyetem Szerves katedráin, valamint a Gyógyszerészeti Egyetem keretén belül indul, s innen kiválva alakul meg 1951-ben a Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézet. Ez az intézet úgy jött létre, mint a pár évvel hamarabb megalakult Bukaresti Gyógyszerkutató Intézet kolozsvári centruma. A Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézetben két fő irányban indul meg a kutatás, mégpedig egy alkalmazott kutatás, melynek célja új technológiai eljárások kidolgozása gyógyszerhatóanyagok előállítására, valamint ezzel párhuzamosan alapkutatás, mely főleg új szerves vegyületek szintézisére, és szerkezetkutatására irányul. Fő kutatási irány az alkalmazott kutatás, hiszen a kutatóintézet új épülete a "Terápia" gyógyszergyár területén épül. A kutatómunka célja a hazai lehetőségeken alapuló technológiai eljárások kidolgozása a külföldön megjelent gyógyszerhatóanyagok szintézisére. Természetesen a hatóanyag előállítására irányuló kutatással párhuzamosan, gyógyszerkikészítéssel és

kiszereléssel is foglalkoztak az intézet gyógyszerészei.

Az elmúlt majdnem 50 év alatt a Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézetben a gyógyszerhatóanyagok széles skálájára született technológiai eljárás.

Az előállított gyógyszerhatóanyagokat hatásmechanizmusuk alapján a következő csoportokba sorolhatjuk:

- központi idegrendszerre ható gyógyszerek
- környéki idegrendszerre ható gyógyszerek
- vérkeringési és légzési rendszer gyógyszerei
- gyulladásra ható gyógyszerek
- vese és húgyutakra ható gyógyszerek
- emésztési rendszer gyógyszerei
- vérre ható gyógyszerek
- anyagcserére ható gyógyszerek

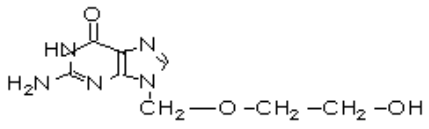
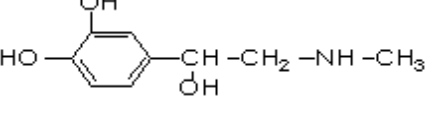
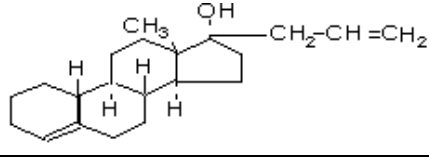
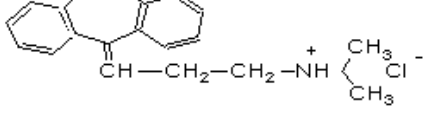
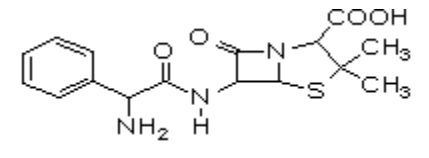
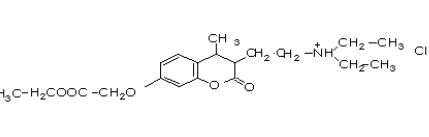
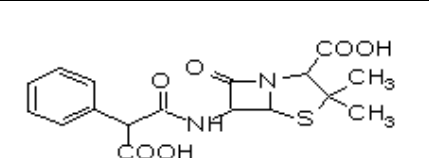
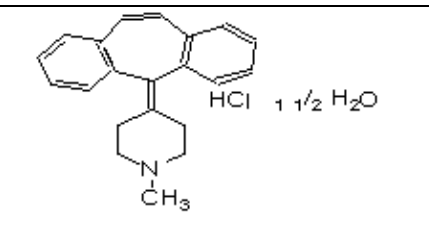
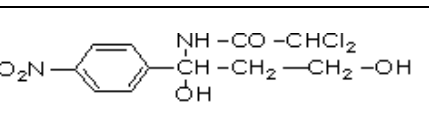
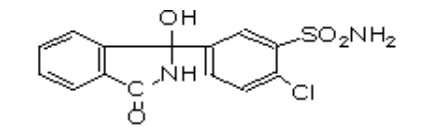
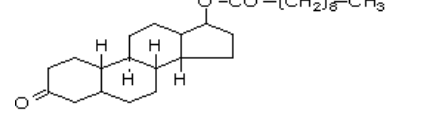
Ezen csoportokon belül az előállított gyógyszerkészítmények között találunk idegnyugtatókat, fájdalomcsillapítókat, altatókat, tranchilizánsokat, antidepresszívumokat, véralvadást befolyásoló gyógyszereket, vizelethajtókat, antihisztaminokat, antireumatikumokat, vitamin- és hormonkészítményeket, antidiabetikus készítményeket és természetesen szulfamidokat és antibiotikumokat.

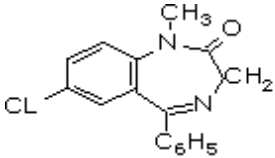
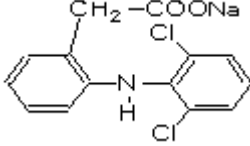
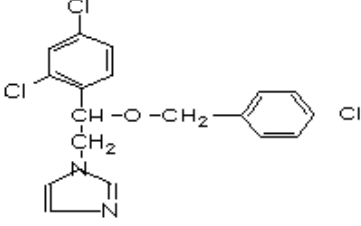
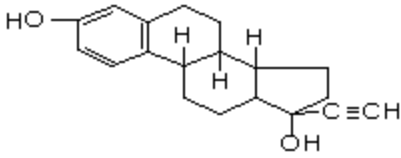
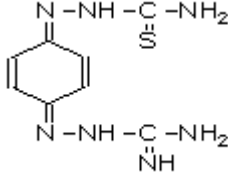
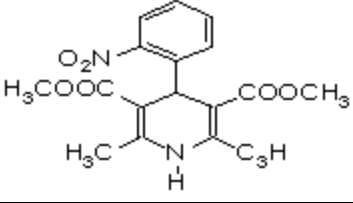
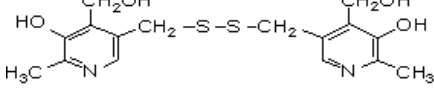
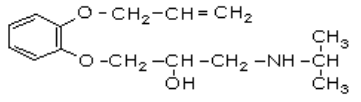
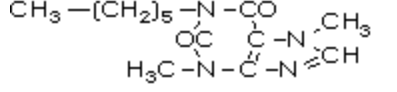
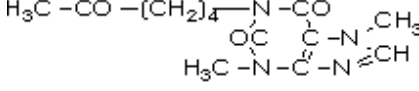
A kidolgozott technológiai eljárások legnagyobb részét a kolozsvári Terápia gyógyszergyár alkalmazta, melyek a termelés alapját képezték hosszú éveken át, s még napjainkban is. Intézetünk a bukaresti „Sicomed” gyógyszergyárral, a szintén bukaresti „Sintofarm” és „Biofarm”, valamint a Jászvárosi „Antibiotice” gyárral szoros együttműködött.

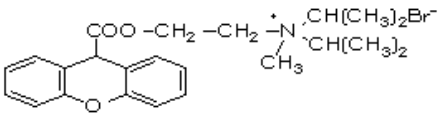
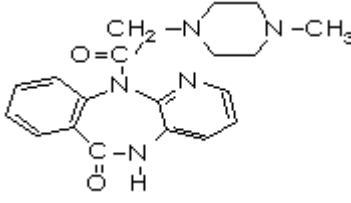
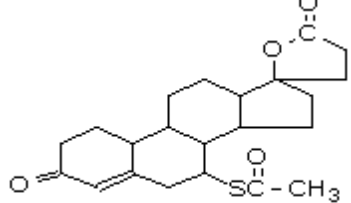
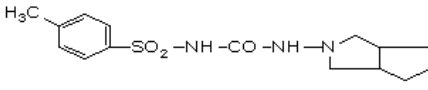
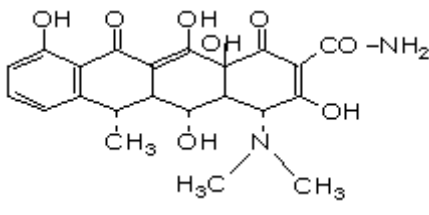
A gyógyszerhatóanyagok, melyeknek előállítására technológiai eljárást dolgoztak ki, mint szerves vegyületek a legkülönbözőbb kémiai szerkezettel rendelkeznek (hormonok, szénhidrátok, különböző szubsztituált heterociklikus vegyületek).

Az előállított fontosabb hatóanyagok szerkezetét, valamint fiziológiás hatásukat a következő táblázat tartalmazza. A szerkezet mellett szerepel a kémiai elnevezés, valamint a gyógyszer nemzetközileg elfogadott INN neve [1], amelynek hatóanyaga.

INN = *International Nonproprietary Name*

<i>INN</i>	<i>Szerkezet</i>	<i>Kémiai elnevezés</i>	<i>Fiziológiai hatás</i>
Aciclovir		2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)-metil]-6H-purin-6-on	antivirális hatás
Epinephrine		1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-metil-aminoetanol	glaukoma (szürkehályog)
Allylestrenol		17-alfa-allyl-4estren-17-beta-ol	progestativ sexualis hormon
Amitriptyline		5-(3'-dimetilamono-propiliden)dibenzo[a,d]ciclohepta-1,4-dienklorhidrat	antihisztamin hatás antidepresszív
Ampicillin		D(-)- α -aminobenzilpenicilina	antibiotikum (antibakteriális hatás)
Carbocromen		3-(beta-dietilaminoetil)-4-metil-7-(karbelloxi-metoxi)-2-oxo-(1,2 kromen)-klorhidrat	értágító, antiischémiás hatás
Carbenicillin		α -carboxibenzilpenicilina	antibiotikum (antibakteriális hatás)
Cyproheptadine		4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten 5-iliden)-1 metilpiperidin sesquhidrat	antihisztamin hatás
Cloramfenicol		1-(β -nitrofenil)-2 dikloracetamido-1,3-propandiól	széles spektrumú antibiotikum
Chlortalidone		3-(4-klor-3 szulfamoil-fenil)-3 hidroxiindolil-1-on	vízajtó
Nandrolone Decanote		17-beta-hidroxi-19-norandrost-4-en-3on-17 dekanóát	anabolikum

Diazepam		7-klor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-on	altató
Diclofenac		2-[(2,6-diklorfenil)-amino]-fenil-ecetsav-nartrium soja	gyulladásgátló antireumatikum
Econazole		1-[2-(2,4 diclorofenil)-2-[(4-clorofenil)metoxi]etil]1H-imidazol	antifungicid gombaölő
Ethinylestradiol		17-alfa-etinil-3,17+beta-dihidroxi-1,3,5(10)estratrien	ösztrogén hormon
Ambazone		1,4-benzokinon-amidino-hidrazonsemibarbazon	fertőtlenítő antibakteriális
Nifedipine		4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav dimetil észtere	vérnyomáscsökkentő
Pyritinol		3,3'-(ditiometilen)-bis-(5-hidroxi-6-metil-4-piridilmetanol)diklorhidratja	neurotonikus, antidepresszív
Ibuprofen	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$	2-(4-izobutilfenil)propain sav	gyulladásgátló, fájdalomcsillapító
DL Calcium Pantothenate	$(\text{CH}_2\text{-C}(\text{Cl}_3)\text{-CH}(\text{OH})\text{-C}(\text{OH})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO})_2\text{Ca}$	Kalcium-D,L-pantotenat	biostimulátor
Oxprenolol		1-(O-aliloxi-penoxi)-3-izopropil-amino-2-propanol-klorhidraz	arteriális hipertensor, aritmiás zavarok ellen
Pentifylline		1-hexil-3,7 dimetilxantin	agyi és periférikus vértágító
Pentoxifylline		1-(5-oxohexil)-3,7 dimetil xantin	periférikus értágító

Propantheline Bromide		N,N-diizopropil N-metil-2-(xanten-9-karboniloxi)-etil-ammonium-bromid	gyomorfekély savtúltengés
Pirenzepine		5,11-dihidro-11[(4-metil-1-piperazinil)acetil]-6H-pirido[2,3b][1,4]-benzodiazepin-6-on	hiperaciditás elleni hatóanyag
Spironolactone		3-(7-acetiltio-17-hidroxi-3-oxo-androst-4-en-17-il) propánsav-laktonja	vízajtó hatás
Gluclazide		N-(3-azabicyclo[3,3,0]-oct-3-il)-N'-toluie-p-sulfonilurea	hipoglicemiás hatás
Doxycycline		2-naphthacene-carboxamid,4-dimethyl-amino(-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-6methyl-1,11-dioxo-pentahydroxi	antibakteriális hatás

A bemutatott gyógyszerhatóanyagok és még sok más hatóanyag előállítására a kutatóintézetben technológiai eljárásokat dolgoztak ki, melyek lehetővé tették a kutatási eredmények ipari átültetését.

Bár a táblázatban bemutatott gyógyszerek szerkezete nagyon különböző, voltak olyan gyógyszer-csoportok, melyek hosszú éveken át kutatóintézetünk fő kutatási területét jelentették (szteroid-hormonok, antibiotikumok vagy dibenzo-heptadienon különböző származékai).

Egy-egy gyógyszerhatóanyag előállítása és szintézise nagyon komplex, többlépcsős szerves szintézist jelentett. Példaként említhetnék az Amitriptilin, Nortriptilin és Cyproheptadin szintézisét, melyek a dibenzo-heptadienon osztályához tartoznak szerkezeti szempontból és mindmáig gyógyszeriparunk fontos termékei [2,7]. Csupán ezen három gyógyszerhatóanyag technológiai eljárásának kidolgozását 5 publikáció, valamint 15 szabadalom kísérte.

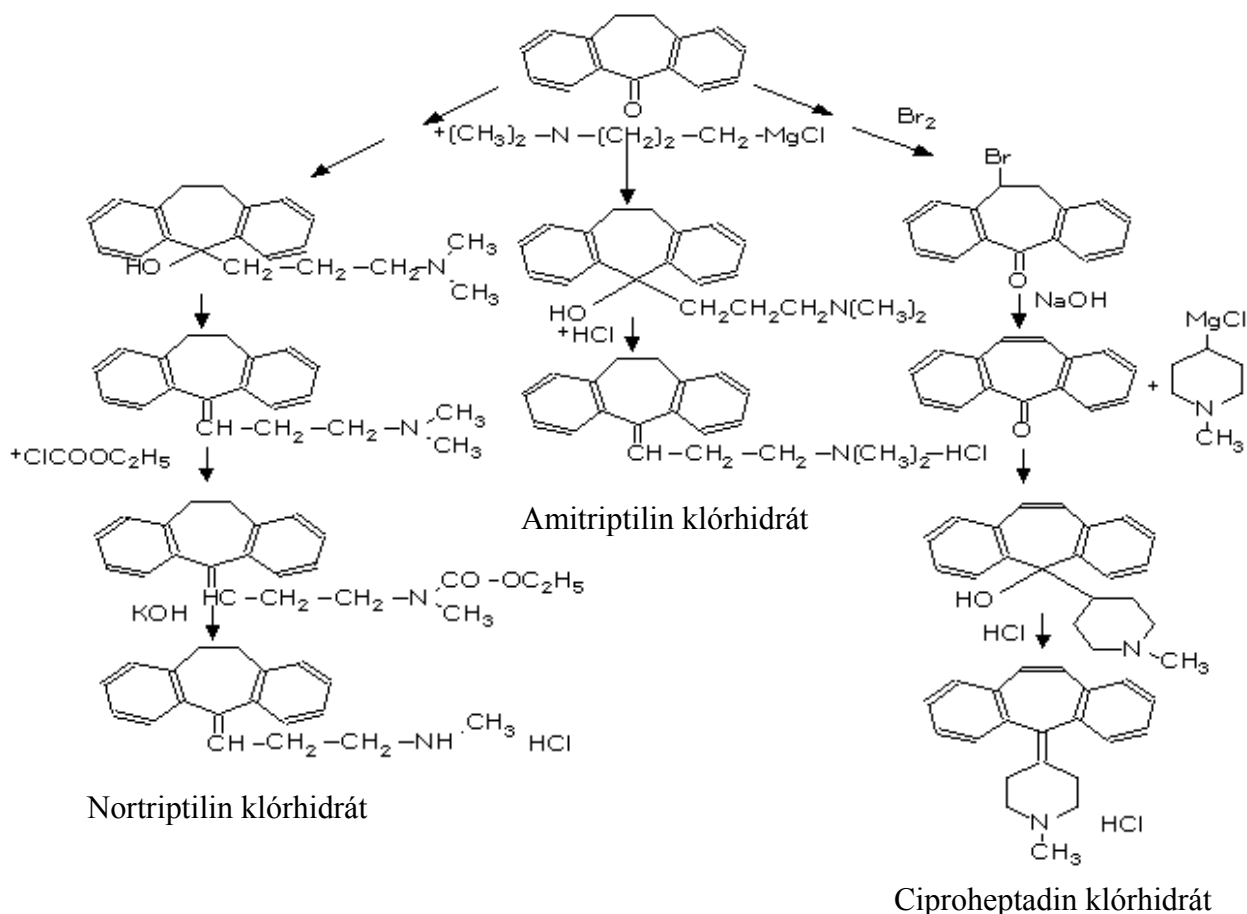
Talán ennek a rövid és semmiképpen sem teljes beszámolóknak sikerült bemutatni azt az ön-feláldozó kutatói tevékenységet, melyet vegyész-

ink, gyógyszerészeink az elmúlt ötven évben végeztek a Kolozsvári Gyógyszerészeti Intézetben.

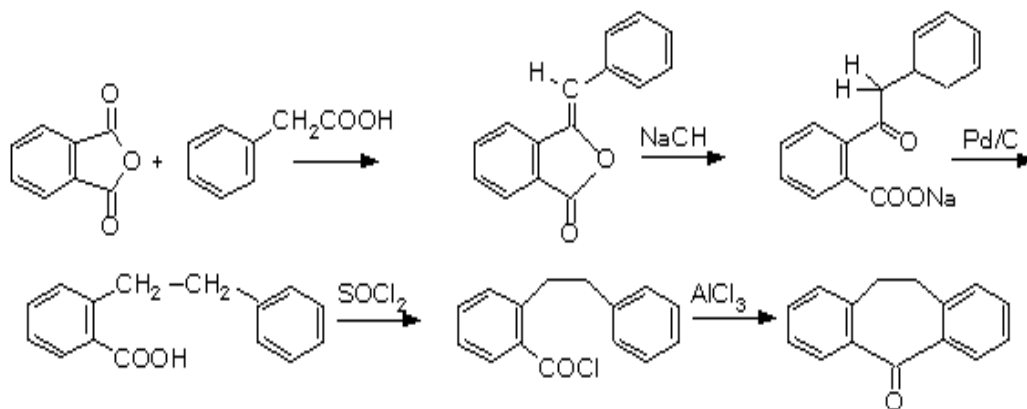
Hogyan tovább? - vetődik fel önkéntelenül is a kérdés, hiszen az új gazdasági rendszer, a nyugati vezető gyógyszercégek betörése a hazai piacra lényegesen megváltoztatta lehetőségeinket, munkánk irányát. Hiszen a gyógyszerkutatásban is, mint minden területen, a fő cél a bűvös szó elérése "rentabilitás", ez pedig azt jelenti, hogy technológiai eljárásaink versenyképesek legyenek, mind kutatás, mind ipari megvalósítás szempontjából a nyugati termékek piacán.

Van-e lehetőségünk új hatóanyagok kidolgozására, megtervezésére, kutatására - ezt majd a következő ötven év lehetőségei döntenek el, s főleg a beruházások, a gazdaság alakulása, az anyagi lehetőségek.

Pillanatnyilag a kutatás súlya a kiserelés irányába tolódik el, hiszen a gyógyszergyárak is ebbe az irányba fektetnek be legtöbbet. A hatóanyag beszerzése sokszor gazdaságosabb a külföldi cégek révén, mint a hazai gyártás, így a Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézet főleg kiserelési kutatásokkal foglalkozik, s talán már jövőre mint a Terá-



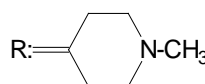
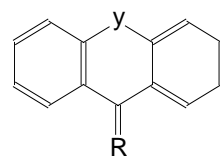
pia gyógyszerészeti részlege és nem mint önálló kutatóintézet működne.



Ez lesz talán a Kutatóintézet sorsa, de merre tart az ezredfordulón a gyógyszerkutatás?

A XXI. század elejének kémiai kihívásai között az Amerika Kémiai Társaság (ACS) elnöke Ronald Bresow – véleménye szerint a gyógyszeripar és gyógyászat az első helyen szerepel. A cél a viruselleni szerek, rezistens baktériumfajtákkal szemben új antibiotikumok kutatása. A leküzdendő humán kórokként a következők voltak kiemelve: rák, hűdés (stroke) szívbetegségek, Alzheimer-kór, csontritkulás, elhízás, genetikai hibák, szkizofrénia, cukorbetegség, arthritis.

Céltott hatóanyag – jutattás által a szervezetben belül a fő irányvonalak: inzulintermelő műhas-



Amitriptilina
 Y: $-CH_2-CH_2-$
 R: $-CH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$
 Nortriptylina
 Y: $-CH_2-CH_2-$
 R: $-CH-CH_2-CH_2-NHCH_3$
 Ciproheptadina
 Y: $-CH=CH-$

nyálmirigy, biokompatibilis szervpótlás, műcsont, műfog, bakteriális fertőzések gyors diagnosza.[8]

A gyógyszerkutatásban az ezredfordulón egyre nagyobb hangsúlyt kap a gyógyszerek hatásmechanizmusának ismerete a gyógyszer-receptor kapcsolat tisztázása, az életfolyamatok molekuláris szintű megismerése. [9]

A cél ultraszelektívitasu gyógyszerhatóanyagok kutatása, amelyek csak bizonyos receptor-szubsztrátumhoz kapcsolódhatnak [10] A jövő gyógyszerhatóanyag kutatásának célja a fiziológias hatás növelése a hatóanyag növelése a hatóanyag dózisének csökkentésével párhuzamosan. Fontos szerepet kap az optikai izomérek előállítás, racem elem szétválasztása, vagy sztereospecifikus szintézisek útján [11]

Új irány a retrometabolikus gyógyszerkutatás, mely kevésbé toxikus gyógyszerek bevezetését jelenti, mely nemcsak a gyógyszer hatóanyagai nak toxicitását vizsgálja, hanem annak biológiai -

bomlástermékeinek lehetséges toxicitását [12] S talán mindezek között a legfontosabb a biotechnológia megjelenése, a mikroorganizmusok által termeltetett, esetleg már módosított fehérjék gyógyászati célra való alkalmazása [13].

A biokémia, genetika, biotechnológia napjainkban jelentkező határtalan fejlődése etikai, jogi és szociális problémákat vet fel, így már több államban törvényekkel korlátozzák a genetikai információ felhasználását az egészségbiztosítás területén.

Hogyan fog a Kolozsvári Gyógyszerkutató Intézet az ezredfordulón a gyógyszerkutatáshoz kapcsolódni? Erre a bonyolult kérdésre a választ a következő évek jelentik majd, mindenképpen a jelenlegi kutatásban csak az egyes tudományágakban dolgozók nemzetközi együttműködése révén várható újabb, az emberiség számára legfontosabb eredmények.

Irodalom

1. USAN and the USP-Dictionary of Drugs Names.
2. A.Miodownik, J. Kreisberger, Synth.commun., 11 (3), 241 (1981.)
3. W.Wysocka, Bull.Acad.Pol.Sci.Ser.Sci.Chim. 28 (4), 263 (1980.)
4. J. Vejdelek, M.Protiva, Ceskoslov. Farm., 11, 3 (1962.)
5. British Pharmacopeia 1980, The Pharm. Press London 1980., p.134.
6. J.Colinski, M. Makosza-Synthesis 1970., 823.
7. Joukzuk, M. Fedorynski, M. Makosza-Tetrahedron Letters, 23, 1972., p.23-95.
8. Chemical and Engineering News 74, no 28 p. 42. 1996.
9. QSAR and Molecular Modelling Concepts, Computational Tools and Biological Applications PROUS SCIENCE, 1994.
10. Price, B, J, and Roberts, S.M. „Medicinal Chemistry: The Role of the Organic Chemist in Drug Research” Academic Press , Orlando, 1985.
11. Roberts, S, M, Turner N, J, Willetts A, J, „Introduction to Biocatalysis using Enzymes and Microorganism” Cambridge Univ., Press New York 1995.
12. Chemtech 25, No. 10., p. 22. 1995.
13. Olsen O, Boriss R, U, Engynineering Thermostable Enzymes by Construction of Hybrid genes. Mol. Gen. Genet. 225. 177-85, 1991.