

Polányi-díjas kémikusok

A Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztálya és a Fizika Kémiai Tudományos Bizottság 2021. december 9-én és 10-én rendezte ünnepi üléseit, ahol pótolták az elmúlt három évben technikai okok, illetve a járványhelyzet miatt elmaradt díjátadásokat. A kitüntetetteket az adott években a MKL köszöntötte. A Polányi-díjasok listája a <https://mta.hu/vii-osztaly/a-polanyi-mihaly-dij-105427> linken tekinthető meg. A kitüntetettek egyikének, Bányai Istvánnak, a Debreceni Egyetem egyetemi tanárának gondolatait olvashatják a következőkben.

Bányai István

Bemutakozás, út a Polányi-díjhoz



Amikor a kérést megkaptam, hogy írjak magamról, a 2020. évi Polányi-díj (sajnos nem az ifjúsági) odaítélése után, hamar rájöttem, hogy több mint negyvenéves írás után ebben a műfajban még nem vagyok járatos. A kémiához való viszonyulásom, bár a tantárgy tetszett a matematika, a fizika és a történelem mellett, némi atyai ráhatással kezdődött: 14 éves ismeretség

után apám úgy döntött, hogy a gimnáziummal kár próbálkoznom, és a két debreceni technikum közül a Vegyipari Technikumba való jelentkezést támogatta. Soha nem volt otthon rejtett laboratóriumom, kis-kémikus készletem, a kémiához való hozzáállásomat a technikum alakította ki, más választásom nem volt. 1971-ben mint vegyésztechnikus jelentkeztem a Kossuth Lajos Tudományegyetem vegyész szakára, ahol az első két év után éreztem, hogy évfolyamtársaimtól eltérően jó analitikus, preparatív vagy ipari vegyész nem leszek belőlem. A találkozás *Brücher Ernő* docenssel azonban a kémiának egy olyan oldalát tárta fel, ami nagyon megtetszett, ez pedig az, hogy a jelenségek lényegét kell észrevenni és leírni. A jelenségek forrását, a kísérleti adatokat pedig akkor tudom igazán értelmezni, ha én mérem őket, mert ilyenkor üzenetük mellett gyengéseiket is ismerem. Tudatosult bennem, hogy a kémia olyan részét szeretem, amit többnyire fizikai kémiának hívnak, és kevésbé csodáltam a lantanoidákat mint nagyszerű és hasznos elemeket, amelyek oldatbeli szubsztitúciós reakcióinak kinetikájában értem el eredményeket. [1]

1977-ben lettem okleveles vegyész, és éppen Pécsen kerestem munkát, amikor *Beck Mihály* professzor üzent, hogy volna egy kétéves szerződéses állás a Fizikai Kémiai Tanszéken, amit a megtiszteltetés mellett egy ifjú hölgy miatt is vállaltam. Amint a lantanoidák koordinációs kémiáját magam mögött hagytam, azok a magmágneses képpalkotás kulcsvegyületeivé váltak, éppen azoknak a tulajdonságoknak is a révén, amelyeket *Brücher Ernő* irányításával kutattam. [1] *Beck Mihály* irányításával a nitrozilkomplexek redoxireakcióinak mechanizmusában értem el publikálható eredményeket. [2] Mire a nitrogén-monoxidról kiderült, hogy egyike a hírvivő molekuláknak az emberi szervezetben, már témát is váltottam.

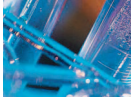
1987-ben *Tóth Imre* kollégám, barátom közreműködésével a stockholmi Királyi Műszaki Egyetemre (KTH) kerültem, és telje-

sen új mezőkre (mágneses) tévedtem. A motiváció anyagi volt, de a szakmai következménye megmaradt. Egészen más területről érkezve kezdtem el NMR-t tanulni, és szerencsés módon úgy, hogy kutatómunkát is végezhettem vele. Az NMR-relaxáció időskálája átfedésben van a fémkomplexek gyors ligandumkicserélődési folyamatainak időskálájával, így ezzel a módszerrel hatékonyan tanulmányozhatók. Az eredmény a dinamikus NMR, tudtommal első, teljes kinetikai alkalmazása lett, sajnos-szerencsére ^{205}Tl -NMR technikával. [3] Sajnos, mert kevesen olvassák emiatt, szerencsére, mert más NMR-aktív atommaggal nem nagyon lehetett volna ilyen teljes körű kinetikát mérni és sebességi egyenletek sokaságát megtalálni. Így annak sem lett nagy visszhangja, de engem igazán boldoggá tett, hogy látványosan bizonyítottuk azt a jól ismert kinetikai elvet, hogy egy elemi reakciólépésben csak egy kötésátrendeződés következhet be. [4]

Debrecenbe visszatérve az NMR-ismereteimet kiegészítettem az oldatbeli szerkezetvizsgálat elméleti és gyakorlati eszköztárával. Részt vehettem az akkor korát itthon messze megelőző NMR-laboratóriumrendszer kialakításában, amelyben nem mintaleadás és eredményfelvétel volt a módszer, hanem még az egyetemi hallgatók is maguk mérhettek, megtanulhatták az alapvető fogásokat, esetenként még egyetemi tanárok is kuksoltak a képernyő előtt. Ma több hazai egyetemünkön az itt tanult NMR-spektroszkópikusok érnek el nagyszerű eredményeket, és tanítanak új nemzedékeket erre a rendkívül hatékony módszerre. 2003-ban sikerült bebizonyítanom, hogy ez a véletlenekkel tarkított kutatómunka koherens rendszert képezett. A Magyar Tudományos Akadémia dinamikus NMR-kutatásaim alapján doktori címet adományozott, amire azért vagyok büszke, mert az anyag kísérleti részének 80–90%-a saját munkám volt.

2005-ben sikertelenül pályáztam meg a Kolloid- és Környezetkémiai Tanszék vezetői beosztását, amire azután 2006-ban felkértek. A kolloidok NMR-spektroszkópiájának hazai előzményei nem voltak, én egy hosszabb egyesült államokbeli kutatómunka során vettem észre a lehetőségeket ezen a területen. NMR-technikával sikerült a dendrimerek pontos hidrodinamikai sugarát és hidratációs számát meghatározni. [5] A dendrimerek alkalmazásának révén sikeres kapcsolat alakult ki a Tanszék és a sanghaji Donghua Egyetem között. Többek között sikeresen megtaláltuk az aranyat (nanorészecske) a dendrimerek sűrűjében. [6]

2010-től számolva a kolloidika szinte minden területén tudtuk az NMR-t alkalmazni. Ellentétben a korábbiakkal, ekkor a kísérleti munkát és az értékelést is már egy középgenerációs és fiatal kutatókból álló csoport végezte. 2016-ban a két tanszék egyesült,



és újra a Fizikai Kémiai Tanszék oktatója lettem. Csoportunk jelentős eredményeket ért el a diszperziós és az asszociációs kolloidok NMR-vizsgálatában is, meghonosítottuk a kisterű NMR-relaxometria és az NMR-krioprozimetria módszereit a porózus szilárd anyagok vizsgálatára. [8] A csoportunk a környezet fizikai kémiai kutatása felé fordult, és így ma már a *Környezeti Kolloidok kutatócsoport* néven működünk.

Tanítani jó. Szerencsés voltam abban, hogy a fizikai kémia szinte minden területét taníthattam. Az az érzésem, hogy a megértés folyamatát a tanítás nagymértékben elősegíti. Talán hiúságom az oka, hogy semmiképpen nem akarok leégni a hallgatók előtt, így még ma is minden órámra hosszabb ideig készülök, mint ameddig azok tartanak. A tanítás másik hozadéka a találkozás olyan fiatal emberekkel, akik tehetségesebbek nálam. Úgy érzem, hogy tőlük legalább annyit kaptam, mint a név szerint felsorolt tanáraimtól és kollégáimtól. Visszatekintve kissé dühös

vagyok az NMR-re, mert rám is érvényes lett, hogy „akinek csak kalapácsa van, az mindent szegnek néz”, és a csoportunk tagjai most hozzák helyre ezt az egyoldalúságot. Van egy másik mondas, ami egy lemergi zsidó embertől származik: „Ne járj kitaposott úton, mert elcsúszol.” A cikcakkok, sokszor rám kényszerítve, megvédték ettől, így nagyon szerencsésnek érzem magam. A Polányi-díj elnyerését, aminek alkalmából ezt a rövid cikket megírhattam, kémikus kollégáim szavazták meg, közöttük azok is, akik maguk is jelöltek voltak. Köszönöm.

IRODALOM

- [1] E. Brücher, I. Bányai: *J. Inorg. Nucl. Chem.* (1980) 42, 749.
- [2] K. Antal, I. Bányai, M.T. Beck: *J. Chem. Soc. Dalton* (1985) 1191.
- [3] I. Bányai, J. Glaser: *J. Am. Chem. Soc.* (1989) 111, 3186.
- [4] G. Batta, I. Bányai, J. Glaser: *J. Am. Chem. Soc.* (1993) 1156, 782.
- [5] I. Bányai, M. Kéri, Z. Nagy, M. Berka, L.P. Balogh: *Soft Matter* (2013) 9, 1645.
- [6] M. Kéri, C. Peng, X. Shi, I. Bányai: *J. Phys. Chem.* (2015) 119, 3312.
- [7] M. Kéri, D. Nyul, K. László, L. Novák, I. Bányai: *Carbon* (2022) 189, 57.

Az új magyar Chemistry Europe Fellow: Kele Péter

Kele Péter az ELKH Természettudományi Kutatóközpont tudományos főmunkatársa, az Európai Kémiai Társaság Chemistry Europe Fellows magyar kitüntetettje.

Hadd gratuláljak olvasóink nevében is a rangos szakmai elismeréshez, amelyet 2015 óta két évente adnak át – keveseknek. A 2020/21-es évfolyam díjazottjai közé egyetlen magyarként kerültél be. Ebből az alkalmából beszélgetünk most. Mikor indult a közös történeted a Chemistry Europe-pal, hogyan lettél a Chemistry Europe Fellows kitüntetettje?

Amellett, hogy tagja vagyok a Magyar Kémikusok Egyesületének, előszeretettel publikálunk a Chemistry Europe gondozásában megjelenő folyóiratokban, különösen a *Chemistry – A European Journal* és a *ChemBioChem* profilja áll közel a mi kutatási témáinkhoz. Kedves emlékek is kötődnek ez utóbbi folyóirathoz: az egyik cikkünk az újság címlapjára is kikerült. A címlapkép annyira megtetszett az akkori főszerkesztőnek, hogy egy konferencián odajött gratulálni hozzám, illetve később felkért minket egy összefoglaló tanulmány megírására is.

A Chemistry Europe fellow kitüntetés váratlanul ért. Az MKE ügyvezető igazgatója értesített, hogy engem javasolnak a 2020/2021-es évben a díjra. Nagy megtiszteltetés volt számomra, hogy az Egyesület választása rám esett. Később örömmel értesültem arról, hogy el is nyertem a díjat.

A Chemistry Europe által kiadott lapcsalád talán legismertebb és legnagyobb hatású lapja a Chemistry – A European Journal, Te is többször publikáltál itt, ahogy az imént említetted. Kutatóként meghatározó élmény számodra az európaiság?

Természetesen. Jó egy nagyobb, közös kultúrával rendelkező nemzetközi család tagjának lenni és e közösséghez hozzáadni a nemzeti hagyományokat, tudást. Remek kezdeményezésnek tar-



tom, hogy létrejött egy európai kémikusokat tömörítő közösség. A földrajzi összetartozáson túl olyan közösséget is jelent ez, amely mind méretét, mind szakmai kompetenciáját tekintve az Amerikai Kémiai Szövetséggel ér fel.

A tudomány világában is fontos ösztönző a verseny, de az is érzékelhető, hogy erősödik az együttműködés a kutatók, kutatócsoportok között. Te versengő típusnak tartod magad, vagy más ösztönzők fontosabbak számodra?

Persze, van bennem versengés is, de ez nem ellenséges, az együttműködést nem zárja ki, sőt. A pályám jelenlegi szakaszában azonban a versengésnél már fontosabbnak tartom a tudás átadását a következő generációnak, de azt is, hogy a kutatócsoportommal, csapatként érjünk el sikereket. Itt is megjelenik a versengés motívuma, de nem egyéni szinten, és csak annyiban célként, hogy az általunk elért eredményeket, többévi munka után, a mi nevünkhöz kössék. A kutatómunka mozgatórugója



mégis az, hogy egy sikeres kísérlet után azt érezzük: megértettünk valamit a természet jelenségeiből és képesek vagyunk azt a saját szolgálatunkba állítani.

Örök kérdés, hogy mennyit tegyünk közzé abból, amit megtapasztaltunk. Legtöbbször a sikereinkről számolunk be, de tudjuk, hogy a történetívek ritkán lineárisok. A Te szakmai karrieredben volt olyan pont, amikor azt mondtad, hogy most aztán elég, föladd? Ha igen, mi segített tovább?

Mint minden hivatásnak, a kutatómunkának is vannak árnyoldalai. Aki kutatómunkára adja a fejét, annak számolnia kell azzal, hogy rengeteg kudarccal fog szembenézni. Én is többször voltam „alkotói válságban”, ahogy a kollégáimnak szoktam nevezni az ilyen időszakokat. Ilyenkor mindig jön valami, egy sikeres reakció, egy ötlet vagy egy motiváló előadás, cikk, ami átlendít a nehézségeken. A szakmai kudarcok egyébként – noha régebben talán nem így gondolták, ezért gyakran el is hallgatták – legalább annyira fontosak és előre vivők, mint a sikerek, hiszen rengeteget tanulhatunk belőlük. Szerencsére ezt egyre többen látják így, és mostanában gyakrabban merik felvállalni a kutatók a kudarcaikat.

Az eredmények közvetlen hasznosulása meghatározó szerephez jut egy kutató megítélésében, pályázati sikerességében. Neked milyen tapasztalataid vannak? Egyáltalán, mit tartasz a legfőbb értékmérőnek?

Attól függ, mit értünk közvetlen hasznosuláson. Az alapkutatásban elsősorban egy kiváló publikáció az, amit annak tekinthetünk, hiszen az eredmények nagyobb ívű, pl. társadalmi jelentőségű hasznosulásához legtöbbször éveknek, évtizedeknek kell eltelniük. Egy kutató szakmai megítélését leginkább az általa elnyert szakmai, kutatási pályázatok, illetve a rájuk adott értékelések mutatják. Az alkalmazott kutatási témáknál rengeteg egyéb szempont is bejön a képbe, például a társadalmi hasznosulás mellett a gazdasági szempontok is előtérbe kerülnek.

Mi a legfontosabb érték? A szakmai korrektség. Legyen szó az eredmények prezentációjáról vagy egy pályázat elbírálásáról.

A tudományos ismeretterjesztés kemény dió, és egy szakmabeli számára talán nem is túl kifizető, mert ritkán szolgál közvet-

lenül karriercélokat. Mindent átítatott a digitalizáció, egészen más források állnak rendelkezésre egy mai fiatal érdeklődő számára. Hogyan látod az ismeretterjesztés helyzetét és jövőjét?

A tudomány népszerűsítése kiemelt fontosságú nálam és a csoportunkban. Rengeteget ötletelünk azon, hogyan lehetne eredményesen beszámolni arról, mit és miért csinálunk, miért lehet másoknak is fontos, nem csak nekünk, akik műveljük. Hiszen nem magunkért, nem öncélúan tesszük. Esetünkben emellett alapvető, hogy magát a kémiát mint tárgyat, tudományterületet, próbáljuk meg közelebb vinni a hétköznapi emberhez, hiszen ez az egyik, ha nem a legnagyobb mumus a tantárgyak között. Gyakran járok én is középiskolákba, általános iskolákba előadást tartani. Ilyenkor mindig van kísérleti rész is, hiszen a kémia alapvetően kísérleti tudomány. Az utóbbi időben sajnos egyre kevesebben köteleződnék el a természettudományok mellett, egyre több kihívással kell megküzdenünk, hogy akár pár percre is, de felkeltsük a fiatalok figyelmét a kémia szépségei iránt. Azon túl, hogy alkalmazkodni kell a hallgatóság szakmai előképzettségéhez, manapság az általad említett trendeket is figyelembe kell venni. Egy Mecénatúra pályázat keretében most is gőzerővel dolgozunk azon, hogy egy olyan, a szerves kémiai kutatómunkát bemutató kisfilm-sorozatot csináljunk, mely alkalmas a középiskolások szélesebb körének és az érdeklődő laikusoknak a megszólítására is. A filmet a közösségi felületeken, videómegosztó oldalakon át lehet majd megtekinteni. Az első részt az őszi Kutatók éjszakájára tervezzük.

Mik a további terveid? Merre tovább?

Szakmailag most nagyon izgalmas időszak áll előttünk. Az elmúlt években tett megfigyeléseink, eredményeink felhasználásával igyekszünk a fényt a gyógyászat szolgálatába állítani, és segítségével még hatékonyabbá tenni a terápiás eljárásokat. Emellett ugyanilyen fontos, hogy gondoskodjunk a szakmai utánpótlásról is. E célból újabb és újabb ötletekkel kell előállnunk, folyamatosan alkalmazkodva a célcsoport változó szokásaihoz, igényeihez.

Köszönöm a beszélgetést!

Pap József Sándor



Világszínvonalú kémiai piactér



A gyógyszerkutatót segítő mcule.com Kft. (továbbiakban: Mcule) 2021-ben és 2022-ben is az egyik leggyorsabban növekvő európai cégnek bizonyult a Financial Times összeállítása szerint. Az egymilliárd forint nettó árbevételű gyártó kkv egyik alapítójával és ügyvezető igazgatójával, Kiss Róberttel, valamint értékesítési vezetőjével, Prikler Gergelyvel beszélgettünk.

MKL: Milyen szerepet tölt be az Mcule a gyógyszerfejlesztésben?

Kiss Róbert: Egy új hatóanyag felfedezése lassú, költséges folyamat, ennek során nagyon sok vegyületet tesztelnek, néha csak *in silico*, molekulamodellézési eszközökkel, máskor „fizikailag”, például sejtes assay-vel vagy állatkísérletben. Ezeket a teszteléseket igyekszünk támogatni azzal,



KISS RÓBERT

hogyan minden olyan vegyületet összegyűjtünk, amely a kismolekulás gyógyszerkutatásban hatóanyagként szóba jöhet, és az adatbázisunkat a gyógyszerkutató cégek rendelkezésére bocsátjuk, emellett a kiválasztott vegyületeket be is szerezzük. Az adatbázisban az online platformunkon lehet keresgélni. A platformon bizonyos molekulaszimulációkra is mód van: ezzel már a fejlesztési folyamat tesztelési szakaszához csatlakozunk.

Mi különbözteti meg az Mcule rendszerét a vetélytársakétól?

Prikler Gergely: A cég neve a molekulákra utal, de a szlogenünk: „more than molecules”, mert end-to-end megoldásokat kínálunk: egészen addig el tudjuk kísérni a kutatókat, amíg kézhez nem kapják a ki-

választott vegyületeket már a mérésre alkalmas formában. Tehát nemcsak a beszerzést intézzük el a különböző gyártóknál, hanem akár a kísérletet is előkészítjük, tesztelésre kész állapotba hozzuk a vegyületeket: például oldatban, egyetlen plate-en szállítjuk őket.



PRIKLER GERGELY

De nemcsak a kémiai beszállítóknál elérhető vegyületekkel foglalkozunk, hanem partnereinkkel együtt igyekszünk új, szintetikusan előállítható molekulákat is piacra vinni és ezzel növelni a gyógyszerkutatók rendelkezésére álló kémiai teret.

KR: Az Mcule tulajdonképpen online kémiai piactér: nemcsak egyetlen beszállító könyvtárait, molekuláit áruljuk, hanem mindent igyekszünk összegyűjteni. Egy gyógyszerkutató cégnek sokkal előnyösebb lehet ez a megoldás, mint egyedi beszállítókkal, adatokkal dolgozni. Energiát, időt, erőforrást takarít meg. A több piactérrel szemben, ahogy Gergely is említette, nagy előnyünk az ULTIMATE adatbázisunk, amelyben az általunk tervezett molekulák szerepelnek; ezek máshol nem állnak rendelkezésre.

Hogyan jött létre az ULTIMATE rendszer?

KR: A gyógyszerkutatók részben a polcra kerülő vegyületekre épül, ilyenből kb. tízmilliót lehet megvásárolni. Azonban vannak „virtuális vegyületek” is, amelyekről a beszállító tudja, hogy igény esetén robusztus, régóta használt reakciókkal képes előállítani a meglévő reagensekből. Az ilyen virtuális vegyületeket tartalmazó adatbázisok tipikusan sokkal nagyobbak, mint a polcra elérhető vegyületek tere, és több milliárd molekulát tartalmazhatnak.

Az utóbbi időben a virtuális molekulák egyre nagyobb teret kaptak az iparágban, egyre többen terveztek virtuálistmolekulakönyvtárakat. Ez azért is előnyös, mert

addig nem kell előállítani egy vegyületet, amíg nem érkezik rá igény. Néhány beszállító megtervezte a saját virtuális könyvtárát, de sok vállalkozás még ma is csak a polcon levő vegyületeit árusítja. Ez hosszú távon nem versenyképes modell a virtuális vegyületekkel szemben, amelyek nagy számban elérhetőek. Mi felismertük ezt a „piaci rést”, és összeállítottuk az ULTIMATE rendszert: azt a kémiai informatikai struktúrát, amely segít a vegyületek tervezésében, építve a beszállítók „építőköveire” és a velük végrehajtható reakciókra. Az ULTIMATE tehát olyan virtuális molekulákat tartalmaz, amelyeket a beszállítók, a tapasztalatok alapján, nagy valószínűséggel elő tudnak állítani.

Számítások is segítik a végrehajtható reakciók validálását, a lehetőségek bővítését?

KR: Az ULTIMATE adatbázis első verzióját kémiai informatikai alapokon nyugvó szabályrendszerrel hoztuk létre, de géptanulási-módszereket alkalmazva már dolgozunk a sikeres szintézisek arányának növelésén és a kémiai tér bővítésén.

Ellenőrzik a vegyületek újdonságát vagy azt, hogy nem sértenek esetleg szabadalmat?

PG: Igen, igyekszünk biztosítani, hogy a virtuális vegyületek újszerűek legyenek, a felhasználók szabadalmi szempontból „szabad térben” dolgozzanak. Ezért szabadalmi adatbázissal szemben is vizsgáljuk a tervezett vegyületeket, illetve minden mással szemben, amiről tudjuk, hogy már elérhető a piacon.

Hogyan használhatja valaki az Mcule platformját, illetve a vegyületeket tartalmazó adatbázisokat?

PG: Többféle felhasználói magatartást is tapasztalunk. Nagyon tipikus, hogy a felhasználók letöltik az egész adatbázist vagy annak valamilyen logika alapján leválogált részét, és a saját rendszerükben választják ki a megfelelő vegyületeket. Például egy virtuális szűrés során a vegyületeket belepróbálgatják abba a fehérjébe, amelynek a működésébe be akarnak avatkozni, és a legpotensebbeket megrendelik. De a mi platformunkon is le lehet keresni akár nagyobb vegyületlistákat vagy egy-egy vegyületet. Sokszor már egy ismert



molekulához hasonló vegyületeket, analógokat keresnek. Nálunk olyan analógokat is találnak, amelyeket más terekben nem: ezekkel például újabb hatásmechanizmusokat lehet felderíteni.

Hogyan működnek együtt más rendszerekkel, mondjuk a Pharmittel, amely virtuális szűrést kínál?

KR: A Pharmit molekulamodellező eszközével farmakofórok terveznek. Mi elérhetővé tesszük számukra az ULTIMATE adatbázisunkat, ők pedig beépítik a rendszerükbe. Ebben az esetben nálunk valósul meg az integráció, de mi is beépítjük mások modellező szoftverét az Mcule platformjába.

Igy nyilván magasabb szintű szolgáltatást nyújthatnak.

KR: A gyógyszerkutatók szeretik ezt az „árukapszós”, mert a molekulák mellett olyan eszközökre van szükségük, amelyekkel intelligensen kereshetnek. Az integrálással a felhasználók és a fejlesztők is jól járnak.

Tegy fel, hogy sikerült találni egy jó virtuális molekulát. Ilyenkor a felhasználó maga is nekiáll a szintézisnek vagy inkább megrendeli?

PG: Tipikusan megrendeli a kiválasztott vegyületet tőlünk, mivel így sokkal gyorsabban és olcsóbban kapja meg, mintha saját maga próbálná meg előállítani. Mi elküldjük a szintézist végző partnereinknek azokat a reagenseket, amelyekből előállít-

hatják a célvegyületet, és megadjuk a reakciók végrehajtásához szükséges eljárásokat is. Az „eredményt” visszaküldik nekünk, mi pedig – esetleg más termékekkel együtt – vizsgálatra kész állapotban szállítjuk a megrendelőnek. A felhasználó tehát nem szintetizál, ő a célvegyületet kapja meg.

Kik gyártják a megrendelt vegyületeket, például kisebb magánvállalkozások?

PG: Sok nagy, multinacionális, szerves kémiai szintézisre specializálódott céggel dolgozunk együtt, de igyekszünk mindenkiket megtalálni és kisebb cégekkel is együttműködni. Globális hálózatot építettünk ki, és szerencsére vannak magyar cégek is, amelyek szerves kémiai szintézissel foglalkoznak. A magyar kapcsolatoknak egyrészt külön örülünk, másrészt a közelség megkönnyíti a logisztikát.

KR: Magyarország földrajzilag tökéletes helyszín arra, hogy kémiai piacteret működtessünk, mivel a szállító cégek sokszor tőlünk keletre találhatóak, a felhasználóink pedig Nyugat-Európában vagy Amerikában. Mi így hidat tudunk képezni a kereslet és a kínálat között.

Mit ért „kelet” alatt?


KR: Részben Ázsiát, főleg a kínai és indiai régiót, de a gyógyszerkutatók számára Ukrajna és Oroszország a legnagyobb szállító. Ezért a globális történések és a két ország közti konfliktus alaposan érintenek bennünket. Most például nagy kihívás, hogy

ellássuk a gyógyszerkutatókat fenntartó láncolatot, és a vegyületek célba érjenek. De természetesen a legnagyobb kihívással az ukrán beszállítók néznek szembe, akik a harcok közepette dolgoznak.

A koronavírus-járvány első időszakában is leálltak egyes logisztikai útvonalak; ezeket újra kellett terveznünk.

Ki engedheti meg magának, hogy a piacterükön vásároljon?

PG: A platformunk sok funkciója teljesen ingyenes. Ingyen lehet keresni az adatbázisban, és sok olyan egyszerűbb virtuális szűrési, molekulamodellézési lehetőséget kínálunk, amelyet bárki használhat. A kiválasztott vegyületeket azonban meg kell vásárolni, és az a célunk, hogy minél több terméket vegyenek meg rajtunk keresztül. Ezért nagyon sok kutatóintézetrel is kapcsolatban állunk a biotech cégeken és a nagy gyógyszergyártókon kívül – persze mindenki a költségkeretéhez mérten vásárol. Az ár mindig az adott vegyület függvénye: vannak nagyon olcsó, akár egy-két dolláros vegyületek, amelyek már régebb óta elérhetők, sokan kipróbálták őket, és olyan újszerű vegyületek is, amelyek akár pár ezer dollárba kerülhetnek; nagyon széles a skála. Amikor csak lehetséges, igyekszünk több ajánlatot is készíteni egy vegyületlistára és akár olyan változatot is felajánlani, amelyben lassabban leszállítható, de olcsóbb vegyületek vannak. Mindenképpen az a célunk, hogy költséghatékonyabbá te-







Mcule szolgáltatások a gyógyszerkutatók minden lépéséhez

In silico célfehérje / kötőszeg azonosítás


Jövőbeli Mcule platform: biológiai-, farmakológiai mérések

További szolgáltatások:


-  Keminformatikai tanácsadás
-  Reformating  Logisztika




Screening könyvtárak
Virtuális szűrés
Analógok keresése

ULTIMATE


Egyedi szintézis

SYNTHAGORA




Bővebb információ: mcule.com

Elérhetőség: info@mcule.com



Működik a home-office



Az irodákhoz laborok csatlakoznak

gyük a gyógyszerkutatókat, ami az iparági szereplők közös felelőssége.

Nem beszéltünk még az Mucule alakulásáról: mikor jött létre, és mi volt a kezdeti elképzelés?

KR: Tizenegy évvel ezelőtt alapítottuk a céget, öt tulajdonossal. Egyikünk befektető (magánember), négyen pedig a kémia, gyógyszerkutató, információtechnológiai felől érkeztek, és még fiatalnak számítottunk.

Ma is azok...

KR: Az alapkonceptió hasonló volt a maihoz: szeretnénk volna összegyűjteni a gyógyszerkutatók szempontjából szóba jövő vegyületeket és logisztikai rendszerrel összekapcsolni, egyesített adatbázist létrehozni. A hatékonyabb keresés érdekében minél több molekulamodellezési eszközt akarunk integrálni. Időközben többször változott az irány, mert egy kis cégnek általában abba az irányba kell elmozdulnia, ahol fizetőképés igény merül fel, hiszen talpon kell maradnia. Az új vegyületek tervezése, az ULTIMATE-projekt már érdekes új irányt adott a cégnek.

Előbb-utóbb a gyógyszerfejlesztés kísérleti részét is szeretnénk támogatni: a vegyületek piacterét azoknak a szolgáltatásoknak, műveleteknek a piacterével egészítenénk ki, amelyekkel a molekulákat tesztelik. Elérhetőek lennének az *in silico* kísérletek (ennek a rendszernek egy része már elkészült) és az is, hogy hol milyen kísérleteket lehet megvalósítani. A bővítés után egy – akár teljesen virtuális – biotech cég a fejlesztés egészét lebonyolíthatja majd a platformunkon, hiszen a munkájához nincs feltétlenül szükség nagy épületre, sok berendezésre és emberre: a vegyületek és a

kísérletek rendelkezésre állnak, a logisztikát pedig az Mucule teremti meg.

Akár állatkísérleteket is kínálnak majd?

KR: Igen, azt szeretnénk, ha a preklinikai gyógyszerkutatók minden eleme szerepelne a palettán.

Elég rögzös pályára lépnek, hirtelenjében a szellemi tulajdon védelmének problémája jut az eszembe.

PG: Természetesen sokféle kérdés merülhet fel. Egy ilyen platform használatakor értékes adatok keletkeznek, és nekünk nagyon kell vigyáznunk arra, hogy ezek ne kerüljenek ki a rendszerünkből vagy ne jussanak olyan felhasználó birtokába, aki nem rendelkezik megfelelő jogosultsággal. De az újdonság védelme már inkább a felhasználóra tartozik. A közreműködésünkkel keletkező szellemi termékek tulajdona a vásárlót illeti, ez most is így van. Például az ULTIMATE adatbázisból származó minden kismolekula és eredmény a vevők tulajdonába kerül, hiába találtuk ki mi a vegyületet, és hiába nem csinálta meg soha senki a megrendelés előtt.

Hogyan jelölik ki az irányokat?

KR: Az elmúlt években az Mucule-nak olyan networkje jött létre, amelynek segítségével nagyon jó iparági információkat, tippeteket kap. A piactér természetéből adódóan gyakran beszélgetünk az ügyfelekkel és a gyártókkal, beszállítókkal is. Ez hozzájárul ahhoz, hogy ráérezzünk az új trendekre, irányokra, de az is hasznos, ha többen értékelnek egy-egy helyzetet.

Voltak persze hullámvölgyek a cég életében. Induláskor egy tőkebefektetés hatására kicsit úgy éreztük, hogy miénk a világ, biztosan mindenki rajongani fog az ötletünkért, és volt, amikor néhány tízezer

forinton múlt a cég sorsa. Nagyon keményen dolgozunk a sikerért, és rengeteget kellett tanulnunk, amíg olyanra nem formáltuk a platformunkat, hogy valóban támogatni tudjuk a gyógyszerkutató cégeket.

Szerencsére most már az Mucule az egyik legjobban fejlődő, leggyorsabban növekvő cég Európában. A *Financial Times* évente megjelenő listája objektív bevételi adatokon alapszik, és erre a listára sorozatban másodszer kerültünk fel, elég előkelő helyen.

Az Mucule jó példa lehet arra, hogy Magyarországról is együtt lehet működni a legnagyobb gyógyszerkutató cégekkel, számukra is nyújthatunk piackepés szolgáltatást.

Hány munkatárssal dolgoznak?

KR: Jelenleg huszonöt munkavállalónk van, és kb. ugyanennyi megbízásos kolléga, illetve diák segíti a munkánkat.

Ők hol dolgoznak, Magyarországon vagy szerte a világban?

KR: Magyarországon; itt működik az irodánk, egy nagyon szép irodaházban, amely 2019-ben készült el. Néhány labort is itt rendeztünk be. Aki teheti, részben home office-ban dolgozik. Egyetlen munkatársunk van csak Amerikában.

PG: Az amerikai piac nagyon jelentős, és egy amerikai alvállalattal sokkal széleskörűbben ki tudjuk szolgálni az ottani biotech és pharma cégeket.

Mi a legközelebbi üzleti cél?

KR: A következő három-öt évben szeretnénk piacvezetővé válni a kémiai piacterek között. Úgy gondolom, van hozzá stratégiánk, és reméljük, sikerül megvalósítani az elképzelésünket.

sv



Deák Péter¹ – Vörös Attila² – Mizsey Péter^{1,3}

¹ BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék – ² EUROAPI Hungary Kft. – ³ Miskolci Egyetem, Kémiai Intézet Mizsey Péter | mizsey@edu.bme.hu

Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban II.

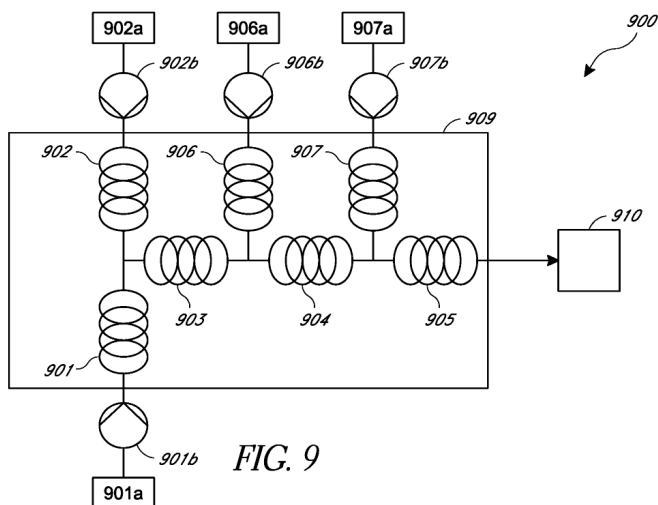
Ipari példák folyamatos szintézisre a 2015 utáni szabadalmak tükrében I.

Háromrészes cikksorozatunk a kémia egy viszonylag új innovációjával foglalkozik, melynek alkalmazása teljesen átirhatja/átírja a kutatás és a vegyipari alkalmazások, jellemzően a gyógyszeripari alkalmazások területét, és további új fejlesztési lehetőségeket nyit mind a kutatás, mind technológiák területén.

A teljesség igénye nélkül bemutatunk néhány folyamatos üzemmódban megvalósított szintézist és itt alkalmazott mikroreaktort. Táblázatos formában felsoroljuk az előnyöket, hátrányokat és az elért eredményeket.

I. Vaborbactam [13]

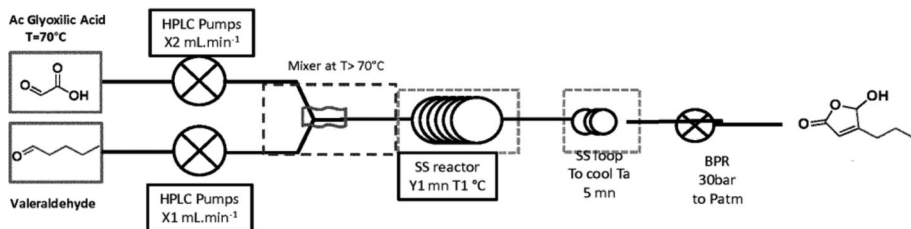
| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|---------------------------------|--|------------------------------------|----------------|--|
| Rempex | USA (Megvásárolta a <i>Medicines Company</i> [USA], 2013; a <i>Medicines Company</i> megvásárolta a <i>Novartis</i> [Svájc], 2020.) | Vabomere® (kombinált gyógyszer) | vaborbactam | β -laktamáz inhibitor, antibiotikus hatás |
| A folyamatos technológia előnye | Jobb diasztereomer-szelektivitás, tisztaság, reprodukálhatóság és kitermelés. | | | |
| Elért eredmények | Nyolc mintaszersz, összesen több mint 880 kg termék, $\eta > 90\%$, diasztereomer-felesleg 95:5. | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | Egy intermedier előállítása, Matteson-szintézissel |
| Leírás | A reaktorok 1 mm belső átmérőjű spirál alakban föltekert acélcsövek voltak. A bemenő anyagok előhűtésére felhasználtak ½ m hosszúságúak, a 903 , 904 6 m, a 905 pedig 1,5–3 m hosszúságúak voltak (15. ábra); Gilson 307 HPLC pumpákat alkalmaztak. A 910 ponton a cink-kloriddal végzett megbontást kevert tartályreaktorban végezték. Reaktáns betáplálása: 3,2 g/perc. | | | |



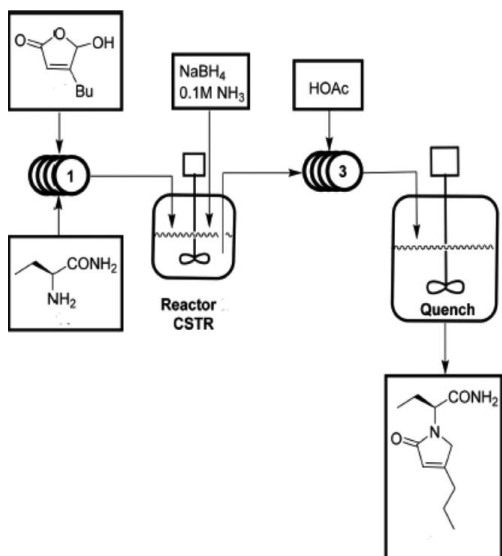
15. ábra. Az alkalmazott folyamatos technológia sematikus ábrázolása a Rempex szabadalmi leírásából [13]

2. Brivaracetam [14]

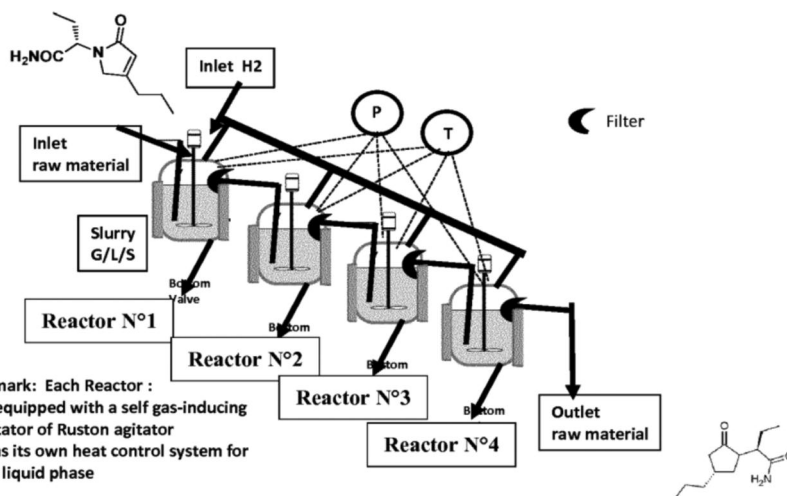
| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|--|---------------------|--|-----------------------|
| UCB | Belgium | Briviact® | brivaracetam | antiepileptikum |
| A folyamatos technológia előnye | Jobb termelékenység mellett kevesebb hulladék és kisebb ökológiai lábnyom. | | | |
| Elért eredmények | I. $\eta = 88\%$, 5–9% E | II. $\eta = 96\%$, | III. $\eta = 99\%$, diasztereomer-arány: 80:20. | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>A szabadalom nem részletezi a reaktorok méreteit, anyagát, kivitelezését.</p> <p>Az első reakciót a 16. ábra szerinti csőreaktorban hajtották végre 180 °C-on, oldószer és katalizátor nélkül, 5 perc tartózkodási idővel. Feldolgozás: kevert tartályreaktorban (víz, n-heptán, izopropil-acetát).</p> <p>A második lépést a 17. ábra szerinti hajtották végre: az 1) reakciót csőreaktorban (40 °C, 5 perc), a 2) redukciót kevert tartályreaktorban (40 °C, 10 perc), a 3) reakciót ismét csőreaktorban (105 °C, 9 perc, 6 bar), majd kvenzelés következett kevert tartályreaktorban (ezt nem részletezték).</p> <p>Harmadik lépésben a hidrogénezést négy, kaszkádba kapcsolt, kevert tartályreaktorban, 5% palládium csontszén katalizátorral, 20 bar nyomáson, a diasztereomer-szelektivitást növelendő 10% citromsav vizes oldatának jelenlétében végezték (18. ábra).</p> <p>Negyedik lépésben a diasztereomerek elválasztása végett kromatografálták a nyersterméket CHIRALPAK AD-val töltött oszlopon (25 °C, eluens: heptán–etanol 45/55), majd átkristályosítás következett izopropil-acetátból. A kromatográfiát is megkísérelték folytonosan végezni.</p> | | | |



16. ábra. Glioxilsav és valeraldehid reakciójának folyamatos technológiájú megvalósítása – sematikus ábrázolása az UCB szabadalmi leírásából [14]



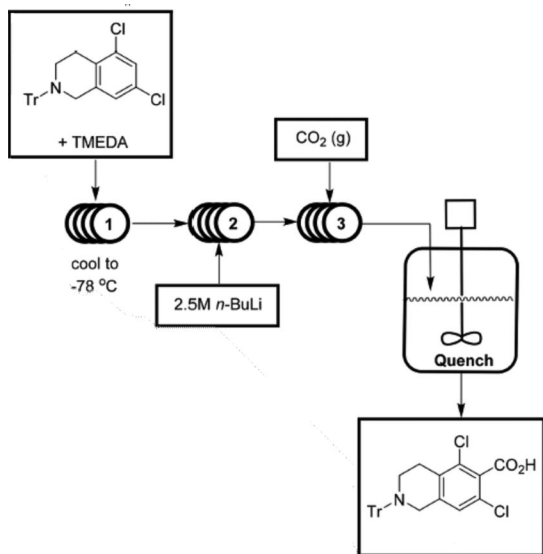
17. ábra. A technológia második lépésének összefoglaló ábrája: redukív aminálás [11]



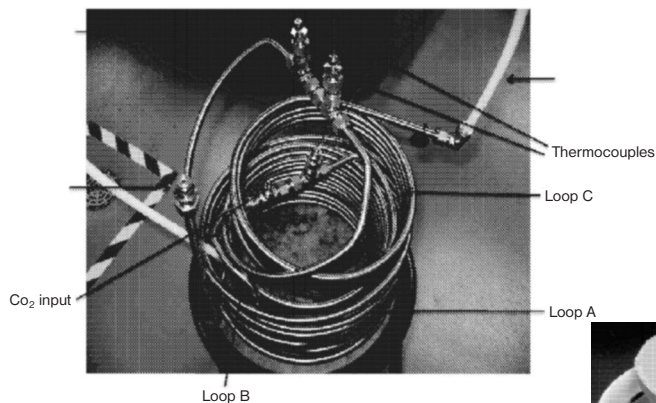
18. ábra. Hidrogénezés kaszkádszerűen kapcsolt kevert tartályreaktorokban – sematikus ábrázolás az UCB szabadalmi leírásából [14]

3. Lifitegrast [15]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|---------------------------------|--|----------------|----------------|---|
| SARcode | USA (Megvásárolta 2013-ban a Shire [USA]; a Shire-t megvásárolta 2018-ban a Takeda Pharmaceutical Co. [Japán]; 2019-ben a Novartis [Svájc] megállapodást kötött a lifitegrasthoz kapcsolódó jogok megvásárlásáról.) | Xiidra® | lifitegrast | kerato-conjunctivitis sicca elleni szer |
| A folyamatos technológia előnye | Javult a kitermelés, a tisztaság és az alacsony hőmérsékletű reakció reprodukálhatósága. | | | |
| Elért eredmények | 4–5 kg-os méretben 97–98%-os tisztasággal, $\eta = 88–91\%$, összesen 22 kg. | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>A reaktorok anyaga rozsdamentes acél cső, belső átmérőjük 5/16” (kb. 7,9 mm). A 19. ábrán lévő 1. reaktor hossza 14 láb (kb. 4,3 m), a 2. reaktoré (20. ábra) 22 láb (6,7 m). A 3. reaktor hosszát nem közölték.</p> <p>A 2,5 M <i>n</i>-butil-lítium minősége állandóbbnak bizonyult az 1,5 M-os reagenshez képest, ezért a töményebbet alkalmazták, de csak szűrés után, mert a benne lévő szennyeződések tönkretették volna a HPLC-pumpákat.</p> <p>Oldószer: tetrahydrofuran, kiinduló: $w = 10\%$. Hőmérséklet: -78 °C, aceton–szárazjég fürdőben (21. ábra). A 2. és a 3. reaktor után 3-3 statikus keverőt is alkalmaztak. Az 1. reaktor az oldat hűtésére, a 2. a lítium-organikus vegyület képzésére, a 3. reaktor a szén-dioxiddal való reakcióra szolgál. A kvencselést kevert tartályreaktorban végezték 2 M sósavban, a terméket etil-acetáttal extrahálták.</p> <p>A melléktermék [BuLi + CO₂ → valeriánsav, op. = (-20 °C)] nem optimált áramlási sebesség mellett belefagy a 3. reaktorba, és ez dugulást okoz.</p> <p>Áramlási sebesség: 1. reaktor: 102 ml/perc, 2. reaktor: 120 ml/perc, 3. reaktor: > 120 ml/perc.</p> | | | |



19. ábra. A lifitegrast egy intermedierének szintézise [11]



20. ábra. A 19. ábrán látható 1–3 reaktorok – fénykép a SARcode szabadalmi leírásából [15]

21. ábra. A 20. ábra feltekerített reaktorainak hűtésére szolgáló edény – fénykép a SARcode szabadalmi leírásából [15]



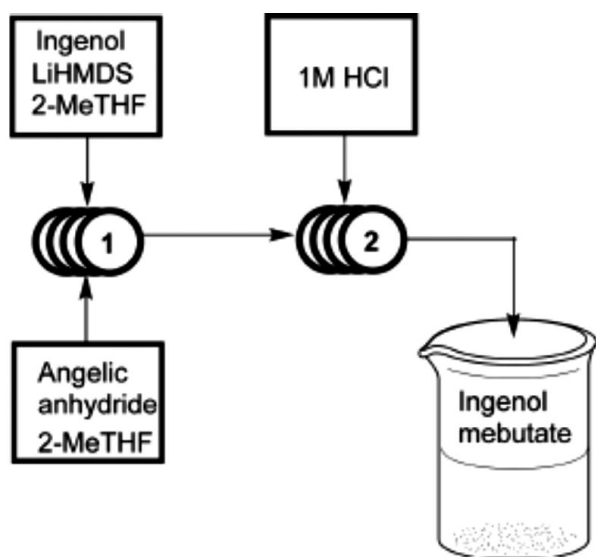
4. Crizotinib [14]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|--|------------------------|--|---|
| Asymchem | (USA) Kína | Xalkori® (Pfizer [17]) | crizotinib | kemoterápiás szer, ALK-inhibitor; nem kissejtes tüdőrák esetén alkalmazható |
| A folyamatos technológia előnye | Jobb kitermelés, nagyobb kapacitás és kedvezőbb anyagfelhasználás. | | | |
| Elért eredmények | I. $\eta = 80\text{--}90\%$, 93% -os tisztaság mellett | | II. $\eta = 83\%$, 99% -os tisztaság mellett kb. 40 dkg | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>A Pfizer közleményéhez [17] képest jóval olcsóbb kiinduló anyagokból egy intermedier gyártására folyamatos szintézismódszert dolgoztak ki kis méretben.</p> <p>I. lépés. Oldószer: hangyasavtartalmú tetrahydrofurán. Reaktor: csőreaktor feltekerített csőből. Hőmérséklet: 50–60 °C, tartózkodási idő: 1–10 perc. Kvencselés kevert tartályreaktorban vízzel, majd extrakció etil-acetáttal. Bepárlás.</p> <p>II. lépés. Oldószer: tetrahydrofurán. Reaktor: feltekerített csőreaktor. Hőmérséklet: (–25)–(–30) °C, tartózkodási idő 1–10 perc. Kvencselés kevert tartályreaktorban vízzel, kémhatás beállítása sósavval pH = 3–5 közé, majd extrakció etil-acetáttal. Bepárlás. Átkristályosítás metil-<i>tert</i>-butil-éter-etil-acetát keverékből.</p> <p>További információ csak a kínai szabadalomban elérhető.</p> | | | |

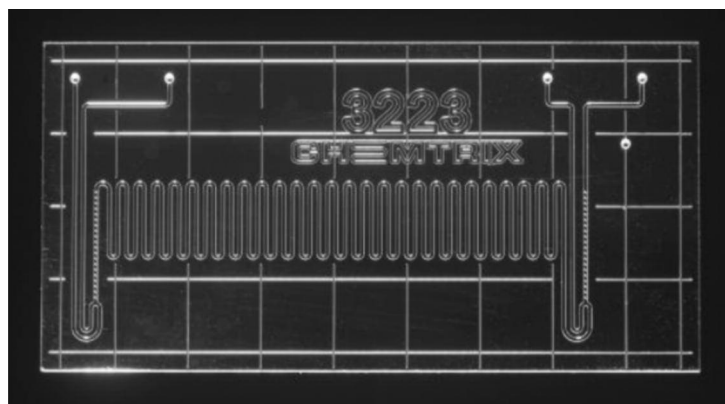


5. Ingenol-mebutát [18]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|--|--|-----------------|--|
| Alphora | Kanada (Az Eurofins CDMO leányvállalata) | Picato® [19] (LEO Laboratories Ltd. <i>Engedély visszavonva.</i>) | ingenol-mebutát | <i>aktinikus keratózis</i> kezelésére |
| A folyamatos technológia előnye | Javított regioselektivitás. | | | |
| Elért eredmények | Pusztán mg-os tételben, szerény kitermeléssel (40%), de a szakaszoshoz képest jobb regioselektivitással. | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>Az ingenol növényi eredetű anyag, melynek acilezését folyamatos kémiai eljárással is megvalósították. A reakcióvezetés nehézsége, hogy kizárólag a 3-as hidroxilcsoport acileződjék, ezt korábban aceton alkalmazásával, az 5-ös, 20-as hidroxilcsoportok védelmével valósították meg (22. ábra).</p> <p>A reakciót lítium-bisz(trimetilszilil)-amid (0,25 M) és angelikasav-anhidrid (0,25 M) használatával 0 °C-on, sósavas (1 M) megbontással (25 °C) hajtották végre. Alkalmazott oldószer: 2-metil-tetrahydrofuran.</p> <p>Eddig feltáratlan okokból a folyamatos reaktorban végzett reakció regioselektívebb volt (40%-ban a várt termék), mint a szakaszos eljárásban végrehajtott reakció; valamint így mellőzni lehetett a védőcsoportok alkalmazását is. A reaktorokról részleteket nem közöl azon felül, hogy többek között alkalmaztak Chemtrix <i>Labtrix Microreactor</i> #3223-at is (23. ábra).</p> | | | |



22. ábra. Az ingenol-mebutát előállítás laboratóriumi méretben [11]



23. ábra. Chemtrix Labtrix Microreactor #3223 [20]



6. Valacyclovir [21]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|---|----------------|----------------|-----------------------|
| Aurobindo | India | Valtrex® | valacyclovir | antivirális szer |
| A folyamatos technológia előnye | Javult a tisztaság és a kitermelés. | | | |
| Elért eredmények | 31 g termék $\eta = 65\%$, 99% -os tisztaság mellett. | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>Herpeszvírus elleni generikus hatóanyag. Az alkalmazott reaktorról csak annyi tudható, hogy mikroreaktor volt. Az utolsó reakciólépést végezték folyamatos technológiával: egyszerre védőcsoport-eltávolítás és sóképzés.</p> <p><i>Reakciókörülmények:</i> Boc-L-valacyclovir 10%-os metil-alkohol–metilén-kloridos (1:3) oldatát 8 ml/perc és 2½ M sósav metil-alkohol–vizes (1:4) oldatát 5,5 ml/perc áramlási sebességgel egyszerre vezették be a mikroreaktorba, ami 80 °C-os volt. Tartózkodási időt nem közöltek.</p> <p>A feldolgozást szakaszosan végezték, 0–5 °C között tartva a folyamatot: a vizes fázis kémhatását trietil-aminnal pH = 2,5–2,8 közé állították be, majd etil-alkohol hozzáadásával kikristályosították a terméket, melyet szűréssel választottak el.</p> | | | |

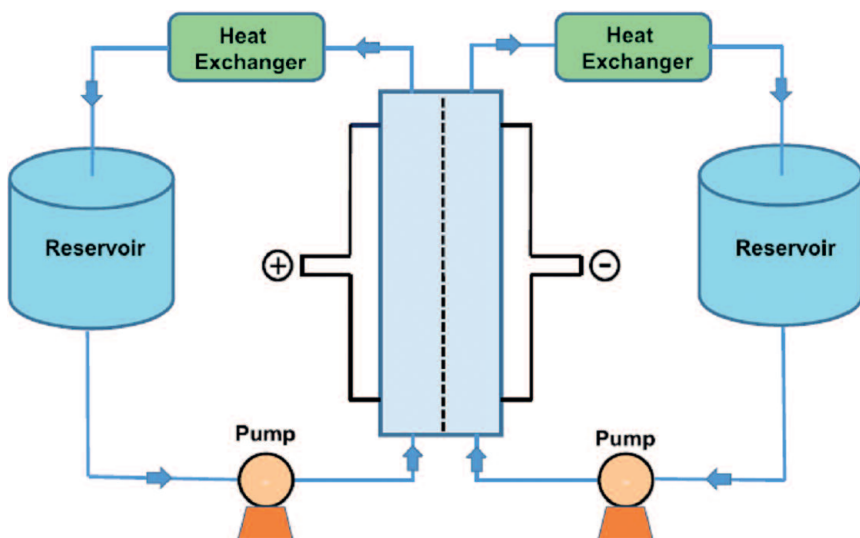
7. Baricitinib [22], [23]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|---|----------------|----------------|---|
| Lilly | USA | Olumiant® | baricitinib | közepes és súlyos rheumatoid arthritis és atópiás dermatitis kezelésére |
| A folyamatos technológia előnye | Biztonságosabb és hatékonyabb oxidálás, nincs szükség nagy berendezésekre. | | | |
| Elért eredmények | 19 g, $\eta = 87\%$ | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>Szelektív immunszuppresszáns, JAK (Janus-kináz) inhibitor. Igen erős szer, 2 és 4 mg/dózis. [24]</p> <p>Egy fontos intermedier egylépéses szintézisét kísérleti méretben folyamatos technológiával is megvalósították, és a szabadalomban ezt is publikálták.</p> <p>Érdekesége: oxidáció folyamatos technológiájú megvalósítása oxigéngázzal. A reaktorról nem közöltek részleteket.</p> <p><i>Körülmények:</i> négy betáplálás</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil) acetonitriles oldata, 12,3 µl/perc. 2. Nátrium-nitrit vizes oldata, 36 µl/perc. 3. Kiinduló anyag ecetsavas-acetonitriles (1:6) oldata, 11,6 µl/perc. 4. 6,259% oxigén és nitrogén elegye, 5,791 mmol/perc. <p>Back pressure: 3447,38 kPa (500 psi). Tartózkodási idő: 12 óra.</p> <p>Nyers termék $\eta = 98\%$, feldolgozás szakaszos technikával (vízre öntés, DIPEA-val kémhatás beállítása pH = 7-re, extrakció etil-acetát–heptán 9:1 elegyével, majd a szerves fázisok egyesítése, oldószercserre: izopropil-alkoholra).</p> | | | |



8. Finerenon [25]

| Szabadalom birtokosa | Szabadalom birtokosának székhelye | Gyógyszer neve | Hatóanyag neve | Terápia, felhasználás |
|--|--|--------------------|----------------|---|
| Bayer | Németország | – (Klinika II.) | finerenon | nemszteroid mineralokortikoid antagonist, II. típusú cukorbetegség kezelésére |
| A folyamatos technológia előnye | Elektrokémiai oxidáció és redukció folyamatos reaktorban megvalósítva; tisztább elegyek, méretnövelhető elektrokémiai megvalósítás. Antropizomerek keverékének szétválasztása után a melléktermék újrahasznosítása. | | | |
| Elért eredmények | Összesen kb. 200 kg, klinikai vizsgálatokhoz, $\eta = 96\%$, $> 99,5\%$ tisztaság mellett. | | | |
| A kivitelezett reakció | | | | |
| Leírás | <p>Több példát írtak le 10–36 g-os méretek között. Mind az elektrokémiai oxidáció, mind a redukció megvalósítására alkalmas, a 24. ábra szerinti, Nafion® membrános készülék alkalmazták.</p> <p>Körülmények: 2% DDQ (5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokínon) és 10 mmol Ag⁺ (n/n = 1:100) alkalmazása mellett 300 mV feszültségen 180 C töltést engedtek át a rendszeren 2 óra alatt.</p> <p>Oldószerek: acetonitril tetraetilammónium-[tetrafluorborát]-tal vagy metanol-dimetilformamid (1:4) tetraetilammónium-[tetrafluorborát]-tal (0,055 M) és ecetsavval (0,17 M).</p> <p>Elektrodok: 100 cm²-es platinázott titán munkaelektrod, grafit segédelektrod.</p> <p>Tömegáram: 50 kg/óra cellánként.</p> | | | |



24. ábra. Áramlásos elektrokémiai cella vázlata a finerenon szintézisének oxidációs vagy redukciós lépéséhez [12]

IRODALOM

[11] D Hughes, Applications of Flow Chemistry in Drug Development: Highlights of Recent Patent Literature Org. Process Res. Dev. (2018) 22/1, 13–20.
 [12] D. Hughes, Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry–Highlights of the Recent Patent Literature Org. Process Res. Dev. (2020) 24/10, 1850–1860.
 [13] vaborbactam: WO2016/100043
 [14] brivaracetam: WO2017076737
 [15] lifitegrast: WO2016049509
 [16] crizotinib: CN105906656
 [17] A Pfizer metódusa: Org. Process Res. Dev. (2011), 15, 1018–1026.
 [18] ingenol mebutate: US20170190652
 [19] EMEA-határozat: EMEA/H/A-20/1489/C/002275/0030: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato>
 [20] reactor #3223: Continuous Flow Chemistry 1.1.2.1./fig.14.: <https://repository.library.northeastern.edu/files/neu:cj82q387p/fulltext.pdf>

[21] valacyclovir: WO2017/149420
 [22] baricitinib folyamatos: WO2016205487
 [23] baricitinib szakaszos: Incyte Co., U.S. Patent 8,158,616B2
 [24] EMA Olumiant® alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_hu.pdf
 [25] finerenone: WO2017032678
 [26] copanlisib: US20170327505
 [27] copanlisib: US20180282337
 [28] canagliflozin: CN106866645
 [29] metronidazole: CN110156694
 [30] flibanserin: WO2020026162
 [31] flibanserin: Bana P, Szigetvári Á., Kóti J., Greiner I. Flow-oriented synthetic design in the continuous preparation of the aryl piperazine drug flibanserin, React. Chem. Eng. (2019) 4, 652–657.

A linkek utolsó elérése: 2022. január 24.