

Prilog povijesti razvitka sintetske terapijske kemije u Jugoslaviji

Cerkovnikov, E.; Rajner, E.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1947, 3, 29 - 33**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:522505>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



čavaju upotrebu cvjetova, sjemenaka i herbae t. j. čitave nadzemne biljke (Dragendorff), ili samo cvjetova i sjemenaka (Wasicky), ili pak samo svježije još nerasevale biljke (Kroeber), jer u cvjetovima ima vrlo malo djelotvornih tvari.

Stariji autori, kao Matthiolus i drugi botanici-lijeknici XVI. stoljeća, koji se u svojim djelima oslanjaju na djela Dioskurida, Plinija i na arapske liječnike, već onda spominju djelovanje biljke na srce.

Osušeni cvjetovi šeboja već su se odavno upotrebljavali kao purgans, kao sredstvo za umirenje bolova i grčeva, kao abortivum, onda kod bolesti jetre i kod vodene bolesti.

Danas se najveća pažnja posvećuje djelovanju biljke kod bolesti srca, a u narodu se još i sada upotrebljava kao emenagogum i purgans.

Literatura

Thoms: Handbuch der Pharmazie, 1924, V.

Sulek: Jugoslavenski imenik bilja, 1899.

Kušan: Ljekovito bilje, 1938.

Wehmer: Die Pflanzenstoffe, 1929.

Dragendorff: Die Heilpflanzen, 1898.

Zörnig: Arzneidrogen, 1909, II.

Madaus: Heilpflanzen, 1938, II.

H. Schwarz, A. Katz, T. Reichstein: »Cheirotoxin«, Pharm. Acta Helv. br. 10 p. 250, 1946.

E. Cerkovnikov i E. Rajner:

Prilog povijesti razvitka sintetske terapijske kemije u Jugoslaviji

(Naučno i sintetsko odjeljenje Državnog poduzeća za proizvodnju lijekova
»PLIVA«, Zagreb.)

(Članak je zaprimljen u mjesecu avgustu 1946.)

Potaknuti člankom dekana Farm. fakulteta prof. dra ing. H. Ivekovića »Naša farmacija« (19) u kojem je pisac dao opširan kritički pregled stanja farmacije u predratnoj Jugoslaviji i pokazao smjernice za budući razvoj ove neobično važne grane nauke kod nas, odlučili smo iznijeti neke činjenice, koje bi poslužile kao prilog povijesti razvitka ove discipline u našoj zemlji. U ovom referatu htjeli bismo prikazati razvoj sintetske organske kemije u Zagrebu, koja je sticajem prilika bila usmjerena u terapijskom pravcu. Od velikog interesa i važnosti bilo bi da i drugovi iz drugih federalnih jedinica iznesu u štampi sve što je učinjeno na području sintetske terapijske kemije, da bi se mogla stvoriti slika stvarnog stanja ove grane farmacije u Jugoslaviji.

Pratimo li historiju organskih kemika u zemljama, gdje je ova nauka na velikoj visini, vidimo da se pojedine škole razvijaju logično jedne iz drugih. Problemi niču jedan iz drugog, mlade vođe iskusni stručnjaci kroz ono što je »poznato«, te im pokazuju neobrađena područja. Posve je razumljivo da se kod nas, dok nije bilo sintetskih organskih kemika terapijskog smjera, nije mogao očekivati razvitak sinteze lijekova. Ako se javila potreba za proizvodnju kakvog kemoterapeutika, zdravstvene ustanove su bile prisiljene poslati kemike u inostranstvo, da bi tamo mogli steći potrebno iskustvo (25). Drugovi koji su bili upućeni na proučavanje proizvodnje lijekova u strane države, nailazili su kod svojih studija na različite neprilike, te su nakon povratka u domovinu morali uložiti mnogo truda da usavrše

metodiku rada i svladaju različite tehničke teškoće. Stoga je bila prijevika potreba da se u Jugoslaviji odgoji kadar stručnjaka organskih kemika sintetika, farmakologa, farmakognosta, bakteriologa, botanika i klinika, koji bi mogli rješavati sve probleme u vezi s proizvodnjom lijekova, a bili bi povezani neposredno s farm. industrijom.

Ovu potrebu prva je osjetila uprava bivšeg poduzeća »Kaštel«, sada »Pliva«. G. 1934. »Kaštel« osniva sintetsko odjeljenje u kojem se započelo proizvodnjom jednog sintetskog preparata. Pravi polet dobiva sintetska proizvodnja dolaskom prof. V. Preloga u Zagreb, te njegovom suradnjom s »Kaštel«-om. Prelog usmjeruje jedan dio svog rada na sintezu nepoznatih spojeva, koji bi bili interesantni ne samo sa teorijskog, nego i sa terapijskog gledišta. Njegovom zaslugom počinje se stvarati i naučni kadar koji je potreban za takav rad.

G. 1936. »Kaštel« počinje proizvodnjom nekoliko vrlo važnih sintetskih lijekova, kao što je p-aminobenzol-sulfanilamid (»Streptazol«). Za prosuđivanje važnosti ovog događaja potrebno je uzeti u obzir da se u ono doba tek javljaju prve vijesti o djelotvornosti ovog preparata, te je ovaj kemoterapeutikum kod nas načinjen i pušten u promet prije nego što je došao k nama iz inostranstva. Jednako se desilo i sa »Plurazolom«, sulfapiridinskim preparatom itd.

U rujnu 1938. formirano je naučno odjeljenje »Kaštel« s ovim zadatkom: (20)

»Naučno odjeljenje ima zadaću da pripravlja i ispituje nove kemijske spojeve. Konačni cilj znanstvenog rada je sinteza spojeva s izrazitim farmakološkim djelovanjem, koji bi mogli biti upotrebljeni kao lijekovi sa praktičnim značajem. Osim toga naučno odjeljenje potpomaže u radu druga odjeljenja tvornice.«

Međutim je ovo odjeljenje započelo svojim radom u dosta ograničenim prilikama. Naučni rad bio je isprva zavisao od Zavoda za organsku kemiju Tehničkog fakulteta u Zagrebu (nadstojnik prof. Prelog), pa se tek kasnije naučno odjeljenje stalo više osamostaljavati. No g. 1941. bio je rad zbog okupacije znatno otežan, skoro ukočen. Ipak je uspjelo ne samo sačuvati kadar naučnih suradnika, nego i održati kontinuitet rada, te tako dočekati oslobođenje. Tada prelazi »Kaštel« u državne ruke, a naučno odjeljenje povezuje još više svoj rad sa sintetskim odjeljenjem, te dobiva nove zadatke koji su u direktnoj vezi s obnovom zemlje.

Budući da je teško odijeliti probleme, koji su se prije rata obrađivali u naučnom odjeljenju od rada prof. Preloga u Zavodu za organsku kemiju, to moramo referirati o svima zajedničkim radovima, koji su od interesa za terapijsku kemiju.

Rad Zavoda za organsku kemiju Tehničkog fakulteta u Zagrebu (1935.—1941. g.) i Naučnog odjeljenja »Kaštel« sada »Pliva« u Zagrebu, 1938.—1946. g.

I. Radovi na pronalaženju sredstava za malariju

Prelog je nakon svog dolaska iz Praga u Zagreb kao prvi zadatak postavio problem sinteze kinina i njemu sličnih spojeva.

1. U prvom redu je pokušano da se pronađe laka metoda za pripravu kinuklidina. Prelog i suradnici su izradili metode za sintezu kinuklidina i njemu sličnih spojeva iz lako pristupačnih derivata tetrahidropirana. (9, 26—33, 36, 37, 39, 40, 43—46, 50). Tima metodama sintetizirane su veće količine različitih bicikličkih amina te su farmakološki ispitane. Od velike je važnosti činjenica, koju je ustanovio Štern (52) da kinuklidin ne djeluje antimalarično, što je pridonijelo rješavanju pitanja veze između kemijske konstitucije kinina i antimalaričnog djelovanja.

2. Sintetizirana su dva biciklička spoja sa zajedničkim sumporom na mjestu razgranjenja (sulfonijeve soli). Ovi spojevi, iako nemaju važnosti za borbu protiv malarije, ipak posjeduju neke druge interesantne osobine. (52)

3. Izrađena je metoda za dobivanje β (γ -piperidil)-propionske kiseline (30), koja služi kao izlazni materijal za pripremu kininu sličnih spojeva. Ovom metodom je na laki način pripremljen 6-metoksi-rubanol-9 (47, 48) (kinin bez vinilne skupine). Ova je supstanca ispitana, pa je ustanovljeno da je njezino djelovanje protiv malarije jednako djelovanju kinina (Štern).

4. U nastavku radova, kojih je cilj bio pronaći lijek protiv malarije, te ustanoviti vezu između kemijske konstitucije i antimalaričnog djelovanja, pripremljen je i ispitan čitav red derivata 8-amino-kinolina odnosno 8-amino-6-metoksi-kinolina, te 6-klor-2-metoksi-9-amino-akridina. (3, 5, 8, 38, 51) (O tim radovima referirano je na kolokviju Hrv. kemijskog društva 3 IV. 1946., o čemu je ukratko izvješteno u »Farm. glasniku« br. 5/1946. na str. 176, op. ur.)

II. Radovi na izradi spojeva sa spazmolitskim djelovanjem

Drugo najvažnije područje naučnog odjeljenja sastojalo se u pripremljanju spojeva sa spazmolitskim djelovanjem. Među pripremljenim spojevima (4, 13, 15) pokazao se naročito djelotvoran 4-dimetil-amino-1-fenil-piperidin (53) (K. P. C. 55) zaštićen imenom »Irenal«-Kaštel. Ispitivanja tog pripravka još nisu završena.

III. Priprava spojeva s antihistaminskim djelovanjem

Na temelju opažanja da su t. zv. »alergičke« bolesti (astma, urtikarija, migrena, ekcemi itd.) povezani sa znatnim porastom histamina u organizmu čovjeka, pokušali su pojedini autori da pronađu takva sredstva, koja bi bila sposobna fiziološki neutralizirati djelovanje histamina i time liječiti spomenuta oboljenja. Iz ovih je razloga i u naučnom odjeljenju pripremljen velik broj N i NN'-supstituiranih derivata piperazina, a zatim je ispitano njihovo antihistaminsko djelovanje. (O novim sredstvima antihistaminskog djelovanja izvješteno je na IV. sastanku Društva za eksperimentalnu medicinu 29. X. 1946. Kraći prikaz objavljen je u »Farm. glasniku« br. 12/1946., str. 484, op. ur.)

IV. Radovi na pronalaženju novih derivata barbiturne kiseline

Prelog i Hahn priredili su nekoliko C,C-alkilsupstituiranih derivata barbiturne kiseline (34). U ovim je spojevima alkilni lanac prekinut kisikom. Takvi su se derivati pokazali aktivnima, a manje toksičnima od odnosnih alkilnih derivata.

Pokusi izrade novih derivata barbiturne kiseline nastavljaju se i dalje. Priredeno je nekoliko derivata kod kojih je ugljik 5 vezan u različite heterocikličke prstene te 5-alkil-barbiturne kiseline s acilnom skupinom u položaju 5 (Hahn). Ovi spojevi se nalaze u stadiju farmakološkog ispitivanja (Štern).

V. Sulfanilamidi

Kemoterapija bakterijskih infekcija spomoću sulfanilamida zadobila je zadnjih godina najveće značenje. Već su god. 1936. Prelog i Kohlbach pripremili nekoliko azo-boja iz reda piperazinskih sulfanilamida (42). Jedna od ovih boja našla je neko vrijeme primjenu i u praksi (K. P. 5). Kako su bila na vidiku vrlo važna otkrića na području sulfanilamidske kemije, pristupilo se u naučnom odjeljenju sistematskom proučavanju i sistematizaciji sulfanilamida opisanih u literaturi. Napravljena je kartoteka sulfanilamidskih derivata, te je pokušano da se pronađe veza između konstitucije i njihova djelovanja (2). To je bilo potrebno da bi se mogao stvoriti zaključak o mogućnosti rada na ovom području. Prije ovog referata još g. 1939. Hahn je objelodanio jedan članak o sulfanilamidima (13-a).

Priredeni su neki derivati sulfanilamida, koje nije bilo moguće iz tehničkih razloga dosada ispitati. Tek u najnovije vrijeme je dr. Tomašić pristupio ispitivanju ovih spojeva.

VI. Sulfonijski spojevi

U nizu radova, kojih je cilj bio ustanoviti vezu između kemijske konstitucije i fiziološkog djelovanja, priredeni su velik broj sumpornih analogona s poznatim fiziološko-aktivnim spojevima (35, 41). Tako je na pr. pripremljen analogon acetilholina kod kojega je dušik zamijenjen sumporom itd.

VII. Rad farmakološkog laboratorija

Od interesa je na ovom mjestu spomenuti da se farmakološki laboratorij naučnog odjeljenja nije samo bavio ispitivanjem spojeva pripremljenih u kemijskom laboratoriju odjeljenja, nego je obrađivao i mnogo važnih teorijskih i praktičkih problema. (16, 17, 54, 56, 57)

VIII. Patenti

»Kaštel«, sada »Pliva«, prijavio je od 1937. do 1941. g. 16 patenata i to: u Jugoslaviji 7 (19), u Č. S. R. 1 (11), u Engleskoj 1 (12), u U. S. A. 1 (59), u Austriji 1 (1), u Njemačkoj 4 (24), u Mađarskoj 1 (22).

IX. Rad na izradi postupaka za proizvodnju sintetskih lijekova dotično traženje novih metoda za sintezu patentiranih preparata

Prema postupcima koji su izrađeni u laboratoriju »Kaštel«-»Pliva«, izrađivalo se ili se izrađuje 29 pripravaka između kojih se nalaze važni lijekovi kao što su sulfapiridin (Plurazol), sulfanilamid (Streptazol), pentametilentetrazol (Cardiazol), sulfagvanidin, dietilamid nikotinske kiseline (Leptamin) itd.

U toku su laboratorijski pokusi za pripremu velikog broja preparata i osnovnih farm. kemikalija.

Kod procjenjivanja rada naučnog i sintetskog odjeljenja svakako je potrebno uzeti u obzir mali broj suradnika, relativno slabe mogućnosti rada, te izvanredne prilike u kojima su se ova odjeljenja razvijala.

Bez obzira na dosadašnje uspjehe potrebno je uložiti još više napora i rada da bude konačno postignut cilj naučnog i sintetskog odjeljenja »Plive«, da oslobodi jugoslavensko tržište od sintetskih lijekova stranog podrijetla, i da dađe narodu dobre, suvremene i jeftine sintetske lijekove.

Moramo napokon spomenuti da se u Zagrebu radilo i u drugim naučnim laboratorijima i institutima na različitim kemijsko-farmaceutskim problemima, pa referate o tim radovima prepuštamo njihovim autorima.

Literatura:

- 1) Austrijski patent 154—365.
- 2) Cerkovnikov, Liječn. vjesn. LXVI, 234 (1944).
- 3) Cerkovnikov, Prelog, Ber. 74, 1661 (1941).
- 4) Cerkovnikov, Prelog, Ber. 74, 1648 (1941).
- 5) Cerkovnikov, Prelog, Stern, Helv. Chim. Acta XXVI, 1180 (1943).
- 6) Cerkovnikov, Škarica, Stern, u štampi, v. F. gl. II, 216 (1946).
- 7) Cerkovnikov, Stern, u štampi v. F. gl. II, 216 (1946).
- 8) Cerkovnikov, Stern, Farm. glasnik, II, 159 (1946).
- 9) Clemo, Prelog, Soc. 1938, 400.
- 10) Curd Rose, Nature 157, 126 (1946), Lancet 639 (1945), 219 (1946).
- 11) Č. S. R. patent 71—574.
- 12) Engl. patent 517—830.
- 13) Ewins Phillips, Compt. rend. Soc. de Biol. 120, 756 (1935).
- 13-a) Hahn, Arhiv za kem. i tehn. 13, 49 (1939).

- 14) Hahn, Prelog i saradn., Ber. 74, 1658 (1941).
- 15) Hahn, Prelog i saradn., Helv. Chim. Acta XXVI, 1132 (1943).
- 16) Ivančević, Stern, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 197, 655 (1941).
- 17) Ivančević, Stern, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 199, 153 (1942).
- 18) Iveković, Farm. glasnik, II, 217 (1946).
- 19) Jugosl. patenti 13451, 13482, 13777, 13726, 14663, 15939, 15971.
- 20) Kaštel, Načrt organizacije Naučnog odjeljenja.
- 21) Kleman, Weinhouse, J. Org. Chem. 10, 562 (1945).
- 22) Mađarski patent 123—545.
- 23) Magidson, Strukov, Žurnal Ob. Himiji IV, 254 (1934).
- 24) Njemački patenti 674—967, 694—045, 738—495, 749—887.
- 25) Orlić, Liječn. vjesnik, 58, 235 (1936).
- 26) Prelog, A. 545, 220 (1940).
- 27) Prelog, Balenović, Ber. 74, 1510 (1941).
- 28) Prelog, Božičević, Ber. 72, 1103 (1939).
- 29) Prelog i saradn., A. 525, 292 (1936).
- 30) Prelog i saradn., A. 532, 83 (1937).
- 31) Prelog i saradn., A. 537, 214 (1939).
- 32) Prelog i saradn., A. 545, 259 (1940).
- 33) Prelog, Ustriečev i saradn., A. 535, 37 (1938).
- 34) Prelog, Hahn, Cell. VIII, 219 (1936).
- 35) Prelog, Hahn, Brauchli, Begerman, Helv. Chim. Acta XXVII, 1209 (1944).
- 36) Prelog, Heimbach, Ber. 72, 1101 (1939).
- 37) Prelog, Heimbach i saradn., A. 545, 243 (1940).
- 38) Prelog, Režek, Stern, Helv. Chim. Acta XXVI, 1172 (1943).
- 39) Prelog, Heimbach i saradn., Soc. 1939, 677.
- 40) Prelog, Heimbach, Režek, A. 545, 231 (1940).
- 41) Prelog, Juhas, Režek, Stern, Helv. Chim. Acta XXV, 907 (1942).
- 42) Prelog, Kohlbach, Coll. 8, 377 (1936).
- 43) Prelog, Kohlbach, Ber. 72, 672 (1939).
- 44) Prelog, Kohlbach, Režek, Piantanida itd., A. 532, 69 (1937).
- 45) Prelog, Schönbaum, A. 545, 256 (1940).
- 46) Prelog, Seiwerth, Ber. 72, 1638 (1939).
- 47) Prelog, Seiwerth, Heimbach, Stern, Helv. XXV, 907 (1942).
- 48) Prelog, Seiwerth, Hahn itd., Ber. 72, 1325 (1939).
- 49) Prelog, Seiwerth, Heimbach, Stern, Naturwiss. 1940, 750.
- 50) Prelog, Šoštarić, A. 545, 247 (1940).
- 51) Rajner, Čerkovnikov, Stern, Arch. d. Pharm. 281, 78 (1943).
- 52) Stern, Naun. Schmiedb. Arch. f. Pharm. 197, 377 (1941).
- 53) Stern, Naun. Schmiedb. Arch. f. Pharm. 199, 251 (1942).
- 54) Stern, Naun. Zeitschr. f. Vitaminforsch. 14, 25 (1943).
- 55) Stern, u Štampi (Liječn. vjesnik).
- 56) Stern i Balcer, Arch. f. Path. u. Pharm. 199, 421 (1942).
- 57) Stern, Ivančević 198, 557 (1941).
- 58) U. S. A. patent 2—192—840.

Farmakopeja

Materia medica

Kao što je u uvodnom članku u ovom broju »Farm. glasnika« spomenuto, vijećala je u Zagrebu 28. II. i 1. III. o. g. komisija za farmakopeju. Na dnevnom redu bio je i izbor materiae medicae. Komisija je cijelu tu materiju razdijelila u 3 dijela: A) Pripravci i droge koji bi se iz I. izdanja preuzeli i u II. izdanje; B) Pripravci i droge koje bilježi I. izdanje, a ne bi imali ući u II. izdanje; C) Pripravci i droge koji bi se kao novi unijeli u II. izdanje jugosl. farmakopeje. Osim toga ima nekoliko kemikalija koje I. izdanje bilježi kao lijek u materiji medicini, a u II. izdanju ušli bi samo kao reagensi u popis reagensija.