

VÝROBA STEROIDNÍCH HORMONŮ V GALENĚ OPAVA

LADISLAV CVAK

Mihulka s.r.o. Přemyslovců 47, 746 01 Opava, Česká republika
elce@centrum.cz

Došlo 12.3.24, přijato 11.4.24.

Přípravek Antigest firmy Spofa byl uveden na trh již v roce 1965 a Československo tak bylo čtvrtou zemí na světě, kde byla zavedena orální antikoncepce. Antigest obsahoval jako gestagenní složku originální látku methenmanidonacetát (superlutin), látku vyvinutou ve Výzkumném ústavu přírodních léčiv. Superlutin a některé další steroidní látky byly vyráběny v Galeně Opava. V článku jsou popsány syntézy všech steroidních látek vyráběných v Galeně a také shrnuty důvody ukončení výroby steroidů na začátku osmdesátých let.

Klíčová slova: orální antikoncepce, výroba steroidních léčiv, superlutin, Galena Opava, historie výroby léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Výroba steroidních hormonů v Galeně
 - 2.1. Výroba superlutinu a chlorsuperlutinu
 - 2.2. Výroba neolutinu
 - 2.3. Výroba demalonu
 - 2.4. Norlutin
3. Proč byla výroba steroidních hormonů v Galeně ukončena
4. Použité triviální (steroidářské) názvy

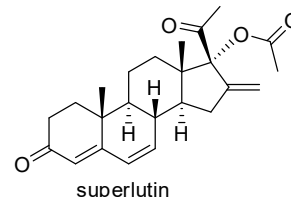
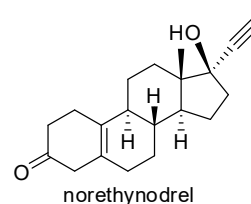
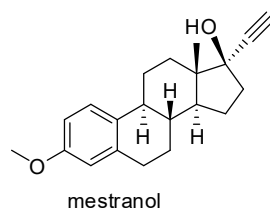
1. Úvod

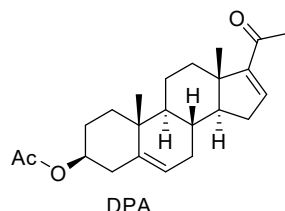
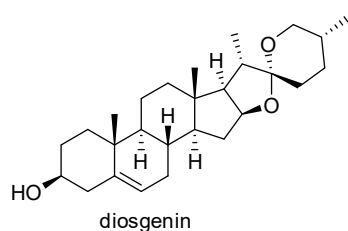
V roce 1957 byly schváleny americkou FDA přípravky *Enovid* firmy Searle a *Norlutin* firmy Syntex pro nekontraktivní použití v gynekologii a v roce 1960 byl pak *Enovid* schválen jako první antikoncepční pilulka na světě. Přípravek firmy Syntex byl pro antikoncepční použití schválen až v roce 1964 a byl uveden na trh pod názvem *Norinyl*. V roce 1961 byl *Enovid* registrován i ve Velké Británii a ve stejném roce zaregistrovala firma Schering jejich antikoncepční přípravek *Anovlar* ve Spolkové republice Německo. No a čtvrtou zemí na světě, kde byla orální antikoncepce vyvinuta a zavedena, bylo v roce 1965 Československo, kde firma Spofa zaregistrovala přípravek *Antigest*.

Všechny tyto přípravky obsahovaly dvě účinné látky. Jako estrogenní složka byl ve všech uvedených preparátech použit mestranol a jako gestagen byl v přípravku *Enovid* použit norethynodrel¹ a v přípravcích *Anovlar* a *Norinyl* byl použit norethindron (19-norethisteron)². V přípravku *Antigest* firmy Spofa byla použita kombinace mestranolu a methenmanidonacetátu³. Posledně jmenova-

ný gestagen byla originální látka vyvinutá ve Výzkumném ústavu přírodních léčiv v Praze-Hloubětíně (VÚPL) skupinou vedenou Ing. Karlem Syhorou. Methenmanidonacetát je také znám pod názvem superlutin a pod tímto názvem se od roku 1964 až do poloviny osmdesátých let vyráběl v Galeně Opava. Kromě superlutinu se v Galeně vyráběl ještě jeho chlorovaný derivát chlorsuperlutin, další steroidní hormon neolutin a později i anabolikum demalon.

Rozvoj chemie steroidních sloučenin a vývoj steroidních hormonů byl podmíněn nalezením surovinové základny pro jejich přípravu. Hlavní surovinou byl přírodní saponin diosgenin, izolovaný z hlíz rostliny smldínce (yam, též jam) mexický (*Dioscorea mexicana*), rostoucí hojně v mexické džungli. Postup na izolaci diosgeninu a následnou chemickou konverzi na dehydropregnenolonacetát (DPA) vyvinula původně mexická firma Syntex, v níž v té době pracoval i jeden z protagonistů steroidní chemie, Carl Djerassi.





To, že se Československo stalo čtvrtou zemí na světě, kde byla hormonální antikoncepce zavedena, bylo jistě podmíněno celkem liberálním přístupem občanů k této problematice, ale rozhodujícím faktorem byl vynikající stav naší steroidní chemie v té době. Založení skupiny steroidů inicioval už na začátku padesátých let František Šorm a od roku 1953 byla tato skupina začleněna do nově založeného Ústředního ústavu chemického v Praze, předchůdce dnešního Ústavu organické chemie a biochemie (ÚOCHB). Prakticky od začátku skupinu vedl Dr. Václav Černý a po jeho odchodu do penze pak Dr. Alexandr Kasal, který na ÚOCHB působí dosud. Během své činnosti skupina publikovala více než 400 původních vědeckých prací. Kromě této skupiny působící na ÚOCHB vznikla i už výše zmíněná skupina na VÚPL vedená Ing. Karlem Syhorou. VÚPL byl jedním z výzkumných ústavů koncernu Spofa a od roku 1967 se stal součástí Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB). Skupina Ing. Syhory zajišťovala vývoj steroidních léčiv pro Spofu⁴. Kromě vývoje nových originálních látek (superlutin, chlorsuperlutin) se zabývala i vývojem postupů pro výrobu substancí neoriginálních léčiv (neolutin, norlutin, demalon), dnes bychom řekli generických. A postupy vyvinuté touto skupinou byly pak převáděny do výroby v opavské Galeně, která také byla součástí Spofy a specializovala se na výrobu přírodních látek. Rozhodnutí Spofy o výrobě steroidních hormonů v Galeně se mi dnes jeví jako trochu nelogické, v té době už se jiná steroidní léčiva vyráběla v jiném podniku Spofy, v Chemopharmě v Ústí nad Labem.

2. Výroba steroidních hormonů v Galeně

Jediné aktivní substance, které Galena na začátku šedesátých let vyráběla, byly kardioaktivní glykosidy (kardenolidy) izolované z náprstníku vlnatého, lanatosid C a digoxin. To se však mělo velmi rychle změnit. Během šedesátých let byla v Galeně postupně zavedena výroba námelových alkaloidů (1963, přírodní i semisyntetické

námelové alkaloidy), steroidních hormonů (1964) a semi-syntetických penicilinů (1965) a z tradiční farmaceutické firmy se tak postupně stala firma s velmi slušným chemickým zázemím. Zatímco námelové alkaloidy zůstaly ve výrobním portfoliu firmy dosud a v současné době je firma (dnes součást koncernu Teva) jejich největším světovým výrobcem, tak výroba kardenolidů i výroba polosyntetických penicilinů byly ukončeny jako nekonkurenceschopné, kardenolidy už na začátku osmdesátých let a peniciliny na začátku let devadesátých. Také výroba steroidních hormonů skončila už na začátku let osmdesátých a o konci jejich výroby pojednám v samostatné kapitole.

Když jsem nastoupil do Galeny v roce 1977, tak se chemickému oddělení sice ještě říkalo „Steroidy“, ale výroba steroidů už tam prakticky končila, a protože steroidy byly ve firmě neperspektivní, tak jsem se s nimi ani příliš neseznámil. To až nedávno mi přišlo líto, že se o této významné historii firmy nic neví, a tak jsem začal shánět informace. Bohužel o výrobě steroidů se nezachovala prakticky žádná dokumentace. Ne že by taková dokumentace nikdy neexistovala. Určitě existovaly Výzkumné zprávy na VÚPL a VÚFB, a z vlastní zkušenosti vím, že všechny zprávy vyprodukované na VÚFB měly velmi dobrou úroveň, ale při rušení instituce na začátku devadesátých let byly zlikvidovány. Podobně v Galeně existovaly výzkumné Zprávy technologů a podklady pro výrobu, Technologické reglementy a Pracovní instrukce, ale i ty byly většinou zlikvidovány. Z oficiálních dokumentů jsem našel jeden Technologický reglement pro výrobu demalonu a jednu interní Výzkumnou zprávu k nakonec nerealizované výrobě norlutinu. Takže jsem musel další informace shánět přes pamětníky. Postupně jsem získal jména produktů a společně jsme identifikovali výrobní zařízení a odhadli rozsah jednotlivých výrob. Asi nejcennějším materiálem pro mě byl malý sešitek, do nějž si tehdy mladý mistr výroby steroidů Tomáš Berka zapsal návážky všech surovin do jednotlivých stupňů syntézy superlutinu a neolutinu. Tento sešitek pro mě byla pomůcka pro „retrosyntézu“ postupu a současně to je dokument o tom, jak minimální byla tehdy dokumentace pro výrobu aktivních substancí. Existoval nějaký obecný postup (Pracovní instrukce) a mistr napsal na list papíru návážky surovin pro tu konkrétní šarži a dělník (dnes říkáme operátor) na stejný papír psal další parametry jako časy, teploty a výtěžky, a to byl celý Operační list.

Výroba steroidních látek byla v Galeně zahájena v roce 1964. Výchozí surovinou byl nakupovaný diosgenin, který se ve třech stupních převedl na dehydropregnenolon-acetát (DPA) modifikovaným postupem, který vypracoval Marker^{5,6} a do výroby v Galeně ho zavedl Syhora. Postup je prezentován na schématu 1.

2.1. Výroba superlutinu a chlorsuperlutinu

Jako první byla zavedena výroba superlutinu postupem podle Syhory⁷, který Syhora sám poněkud modifikoval. Postup používaný v Galeně je prezentován na sché-

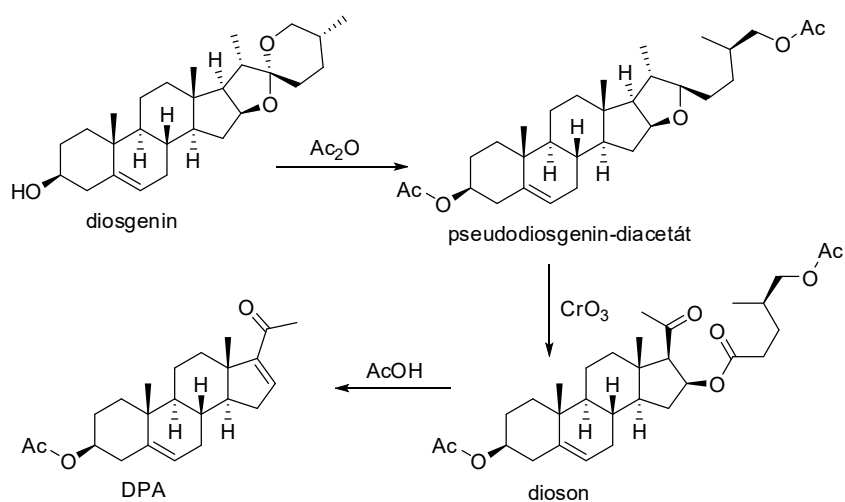


Schéma 1. Odbourání diosgeninu na dehydrodiosgenol-acetát

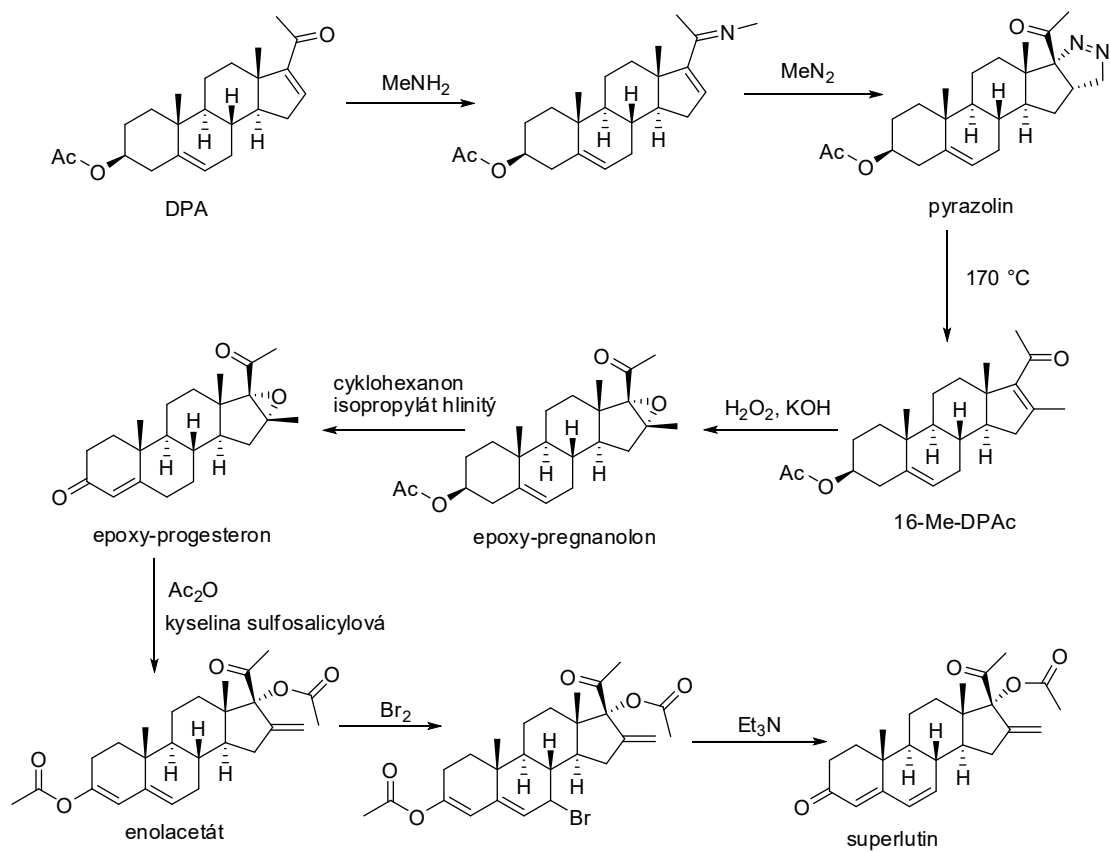


Schéma 2. Syntéza superlutinu

matu 2. Výroba probíhala většinou v 50 nebo 100 litrových skleněných kotlicích s míchadlem a kotlíky byly ponořeny v lázních (vodných, alkoholových či olejových). Do prvního stupně se nasazovalo 7,5 kg DPA a v některých dalších stupních byla šarže dělena na několik menších dílčích šarží. Na konci byly získány necelé 2 kg superlutinu. Celá výroba běžela naslepo, průběžná kontrola byla minimální (HPLC ještě prakticky neexistovala a TLC se ve výrobách steroidů v Galeně používala jen sporadicky), a tak jedinou kontrolou bylo sledování bodu tání izolovaných meziproduktů a jejich optická rotace. Výroba superlutinu v Galeně běžela až do poloviny osmdesátých let, kdy byla ukončena – viz dále. V době největší slávy výroby steroidů v Galeně se ročně vyrábělo několik desítek kilogramů superlutinu.

Chlorsuperlutin (6-chlor-superlutin) se dělal chlorací superlutinu *N*-chlorsukcinimidem a jednalo se o malou výrobu, několik kilogramů aktivní substance ročně. Používal se do přípravku *Biogest* Spofa.

2.2. Výroba neolutinu

Neolutin (17 α -hydroxyprogesteron-kapronát) je gestagen s protrahovaným účinkem. I jeho výroba v Galeně vycházela z DPA a postup je prezentován na schématu 3. Do prvního stupně se nasazovalo 15 kg DPA, ale v dalších

stupních se šarže dělila na řadu menších dávek (obvykle 4, někdy i 6 dávek). Výroba běžela až do poloviny osmdesátých let a ročně se vyrábělo do 20 kilogramů substance.

2.3. Výroba demalonu

Demalon je anabolický steroid a jeho výroba byla v Galeně zavedena až na konci sedmdesátých let. Svým rozsahem to byl malý produkt, jenom několik kilogramů substance ročně. Vyráběl se až do poloviny osmdesátých let. Postup prezentovaný na schématu 4 je opsán z Technologického reglementu, který byl vydán v roce 1981. Začínalo se s 6 kg dehydroepiandrosteron-acetátu (TDAAc) a až do posledního stupně byly výtěžky velmi dobré, získávalo se cca 5 kg androstendionu. Kritická byla Grignardova reakce v posledním stupni, kde vznikala směs produktů a žádaná látka se izolovala opakovanou krystalizací, takže výtěžek tohoto stupně byl jenom 30 % teorie. Celkem se z 6 kg TDAAc získávaly necelé 2 kg demalonu.

2.4. Norlutin

Norlutin je jenom jiné označení pro už výše zmíněný norethindrol. Tato látka se obvykle vyrábí z derivátů estroonu, a proto se neřeší eliminace methylové skupiny

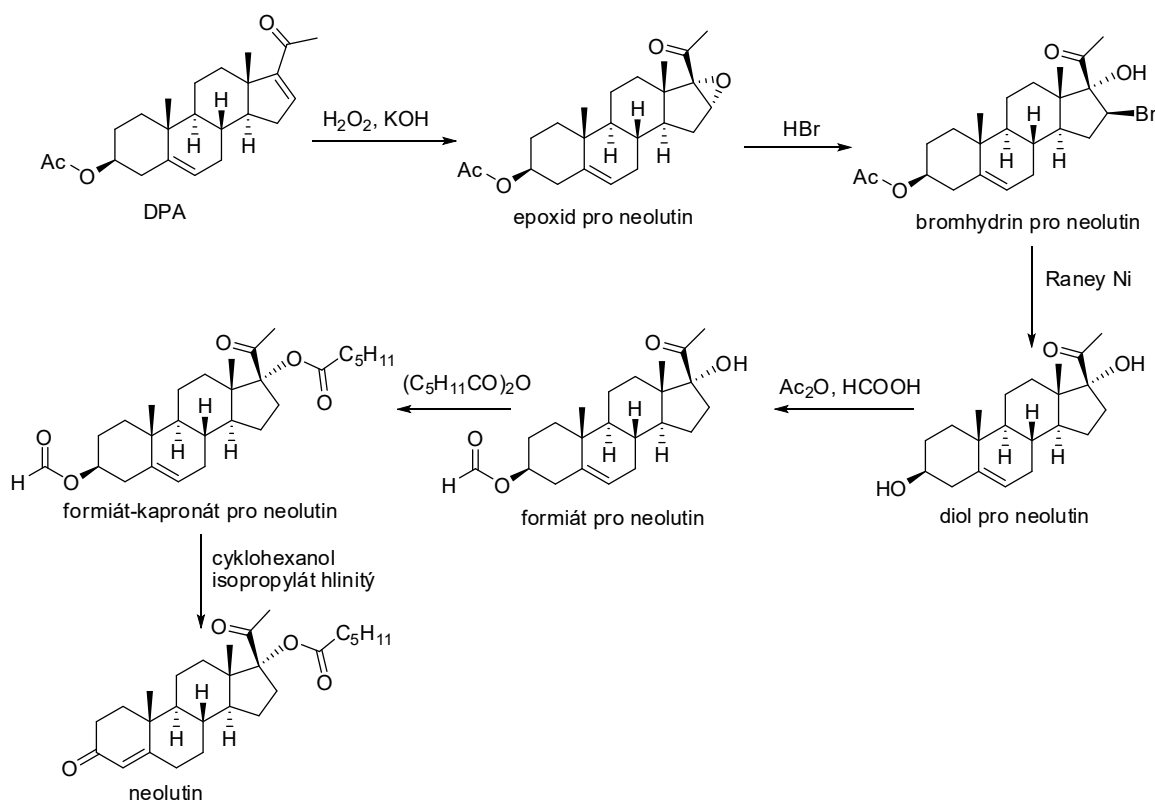


Schéma 3. Syntéza neolutinu

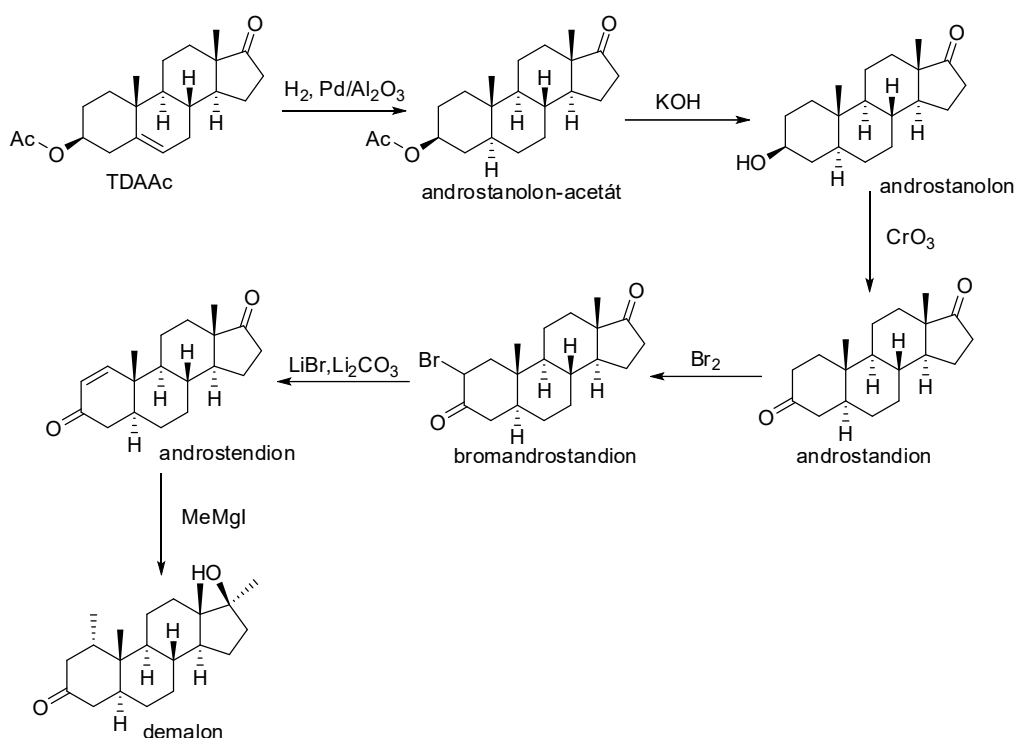


Schéma 4. Syntéza demalonu

v poloze 19. Na VÚFB byl vypracován postup vycházející z TDAAc a ten eliminaci methylu musel zahrnovat, a proto je postup prezentovaný na schématu 5 dosti složitý. Postup jsem získal z interní Výzkumné zprávy vypracované Ing. B. Mošou v Galeně v roce 1973 a v ní se konstatuje, že postup dodaný panem Mazačem z VÚFB (viz dále) byl v Galeně úspěšně ověřen a nic nebrání jeho zavedení do výroby, ale k tomu už nedošlo.

3. Proč byla výroba steroidních hormonů v Galeně ukončena

Důvodů, proč byla výroba steroidů v Galeně v osmdesátých letech ukončena, byla celá řada a pokusím se je analyzovat.

Začnu konstatováním, že program steroidních látek ve Spofě osiřel. Ing. Syhora v roce 1968 emigroval. Jeho asistent, pan Rudolf Mazač se sice ještě několik let snažil steroidní látky dále vyvíjet (viz postup na výrobu norlutinu), ale už to nebylo ono a nové látky se přestaly dělat úplně. Proto byla činnost jeho malé skupinky ve VÚFB na konci sedmdesátých let ukončena a pan Mazač přešel do skupiny Dr. Trojánka a pracoval tudíž až do penze na alkaloidech. Svět však mezitím šel dál. Zatímco u nás se stále používaly přípravky vyvinuté v šedesátých letech

(*Antigest* a *Biogest*), ve světě byly zavedeny inovované preparáty s nižším dávkováním a menšími vedlejšími účinky.

Druhým důvodem ukončení výroby steroidů byla surovinová základna. Firmy, které ovládaly výrobu diosgeninu v Mexiku (například Syntex) měly zájem prodávat jejich přípravky, a ne surovinu pro výrobu, a tak šla cena diosgeninu mnohonásobně nahoru. O tom, že se tímto problémem na VÚFB zabývali, svědčí publikace jejich pracovníků (Helena Bočková a Milan Šmíd), kde analyzovali jiné zdroje steroidních látek⁸. Jejich návrhy se nikdy neuskutečnily a je otázka, jestli by to pomohlo.

Třetí důvod byla situace v Galeně. Steroidní hormony a polosyntetická antibiotika se dělaly na jednom oddělení, a zatímco steroidy na konci sedmdesátých letech stagnovaly, výroba antibiotik (ampicilin, amoxycilin a jiné) šla prudce nahoru. Proto se investovalo do antibiotik, a zařízení pro výrobu steroidů, které zůstalo na úrovni let šedesátých, se udržovalo v chátrání. Navíc šarže steroidů byly malé a vázaly hodně lidí, kteří byli třeba jinde. Musím také konstatovat, že v Galeně se nikdy nevytvořila skupina odborníků, kteří by byli schopni pokračovat ve výzkumu bez VÚFB.

Poslední, neméně důležitý důvod ukončení programu steroidů bylo celkové zaměření Spofy. Spofa byla řízená Ministerstvem zdravotnictví a jeho úkolem bylo zajištění

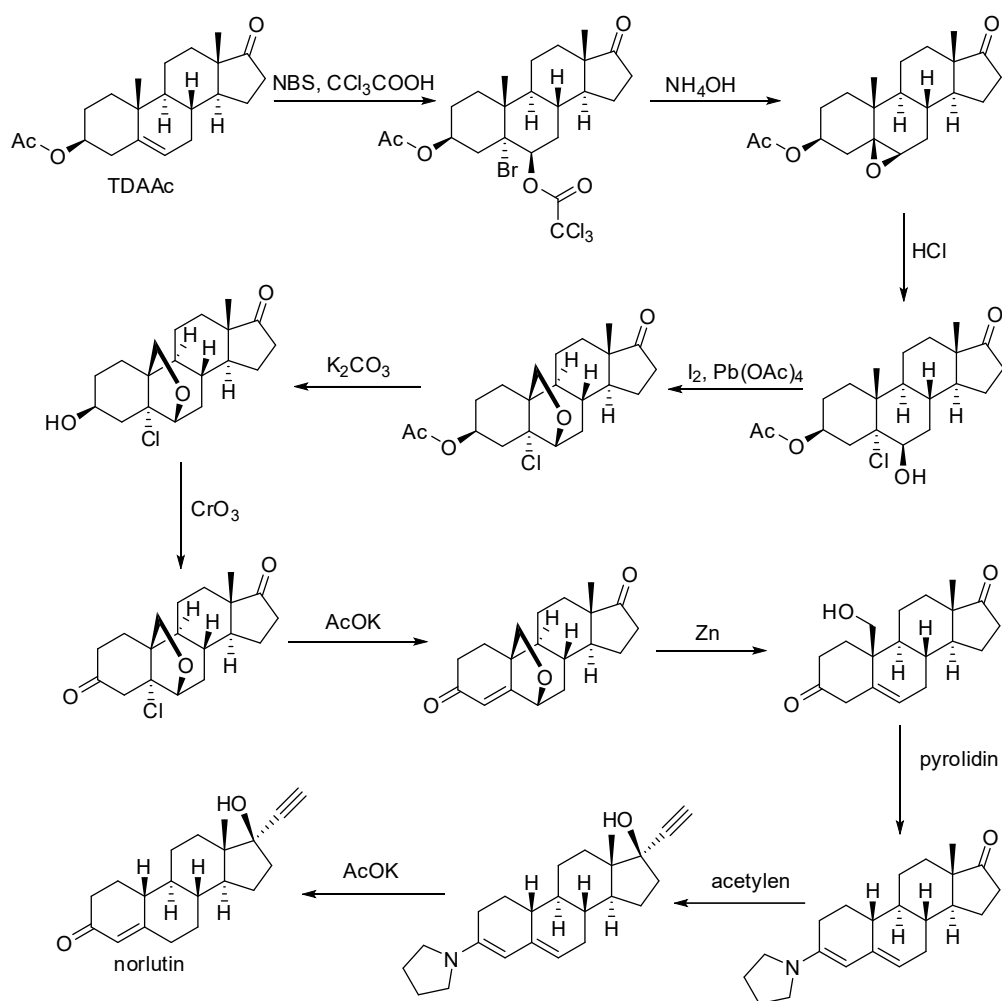


Schéma 5. Syntéza norlutinu

„zdraví národa“, proto se také nemocnice nazývaly „Ústavy národního zdraví“ (OÚNZ, KÚNZ). Třeba studenti farmacie byli takto vychováni, sám si pamatuji, jak se někteří kolegové a zejména kolegyně dívali s nedůvěrou na naši snahu vyrábět námelové alkaloidy na export. V důsledku tohoto zaměření nebyly přípravky na bázi steroidních hormonů registrovány nikde jinde než v Československu. Vedlejším efektem tohoto přístupu bylo, že nebyla důležitá ekonomika výroby léčiv, hlavně, že byly léky. To spolu s cenou vstupních surovin způsobilo, že námi vyráběné přípravky byly drahé. A na konci sedmdesátých let začaly zahraniční firmy nabízet v Československu jejich inovované přípravky, které byly dokonce levnější než ty naše, v osmdesátých letech už zastaralé. Důsledek všech uvedených faktorů byl jednoznačný, výroba byla postupně utlumována a v polovině osmdesátých let zcela zastavena.

4. Použité triviální (steroidářské) názvy

dehydropregnenolon- -acetát	20-oxopregna-5,16-dien-3 β -yl- -acetát
19-norethisteron	17-hydroxy-17 α -19-norpregn- -4-en-20-yn-3-on
17 α -hydroxyprogesteron- -kapronát	3,20-dioxopregna-4-en-17-yl- -hexanoát
dehydroepiandrosteron- -acetát	17-oxoandrost-5-en-3 β -yl- -acetát

LITERATURA

- Djerassi C.: Steroids 57, 631 (1993).
- Djerassi C., Miramontes L., Rosenkranz G., Sondheimer F.: J. Am. Chem. Soc. 76, 4092 (1954).

3. Syhora K.: Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 1034 (1961).
4. Syhora K.: Cesko-Slov. Farm. 11, 502 (1962).
5. Marker R. E., Wagner R. B., Ulshafer P. R., Wittbecker E. L., Glodsmith W. D. J., Ruof C. H.: J. Am. Chem. Soc. 69, 2167 (1947).
6. Marker R. E., Tsukamoto T., Turner D. L.: J. Am. Chem. Soc. 62, 2525 (1940).
7. Syhora K., Mazáč R.: CS pat. 110 405.
8. Bočková H., Šmíd M.: Cesko-Slov. Farm. 28, 243 (1979).
9. Moša B.: *Norlutin. Výzkumná zpráva*, Galena n.p., Opava 1973.

**L. Cvak (Mihulka s.r.o., Opava, Czech Republic):
Production of Steroid Hormones in Galena Opava**

The drug product Antigest of the company Spofa was launched as soon as in 1965 and Czechoslovakia thus became forth country in the world where oral anticonception was introduced. The gestagen component of Antigest was methenmanidon acetate (superlutin), an original substance developed in the Research Institute of Natural Drugs. Superlutin and some other steroid drugs were produced in the Galena Opava plant. In the article, all the syntheses utilized in the manufacture of steroid drugs in Galena are described and the reasons why the manufacture of steroid drugs was terminated at the beginning of eighties are explained.

Keywords: oral anticonception, manufacture of steroid drugs, superlutin, Galena Opava, history of manufacture of drugs



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.