

MỘT SỐ THÀNH TỰU TRONG LĨNH VỰC TỔNG HỢP CÁC THUỐC GENERIC

Châu Văn Minh, Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương,
Trần Văn Hiệu

Viện Hóa sinh biển
18 - Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội
Email: phamvc@ich.vast.ac.vn

Tóm tắt:

Với mục tiêu góp phần phát triển ngành công nghiệp hóa dược trong nước và làm giảm giá thuốc, trong bài này chúng tôi xin trình bày các kết quả nghiên cứu quy trình tổng hợp các hoạt chất piperazine phosphate, amodiaquine hydrochloride, tamoxifen citrate và axit zoledronic nhằm tiến tới sản xuất phục vụ bào chế các thuốc generic. Đặc biệt piperazine phosphate đã được nghiên cứu triển khai trên quy mô pilot.

Abstract:

Generic drugs can save patients and insurance companies substantial costs. The principal reason for the relatively low price of generic medicines is that competition increases among producers when drugs no longer are protected by patents. In order to develop production of active ingredients for making generic drugs in Vietnam, we have studied the synthesis of piperazine phosphate, amodiaquine hydrochloride, tamoxifen citrate and zoledronic acid. Especially, piperazine phosphate has been produced in pilot scale.

I. MỞ ĐẦU

Phát triển công nghiệp sản xuất các loại thuốc generic (thuốc đã hết hạn bảo hộ bản quyền) từ lâu đã được hầu hết các quốc gia quan tâm, nhất là các nước đang phát triển, nơi đa số người dân có mức thu nhập thấp, gặp nhiều khó khăn trong việc tiếp cận với các loại thuốc mới có giá thành quá cao. Một loại thuốc mới thông thường thời gian bảo hộ vào khoảng 20 năm kể từ ngày gửi patent xin đăng ký bảo hộ. Các loại thuốc đang trong quá trình bảo hộ có giá thành cao do nhà sản xuất cần phải thu hồi vốn đã tài trợ cho việc nghiên cứu triển khai, thử nghiệm, quảng cáo.... Bởi vậy các thuốc generic có giá thành rẻ hơn nhiều, do không phải trải qua các nghiên cứu như các thuốc mới. Thuốc generic có thành phần, có dược tính và dược động học tương tự thuốc gốc (thuốc đã đăng ký bản quyền và đã được sử dụng). Thuốc generic phải đảm bảo về độ an toàn, liều lượng sử dụng, chất lượng và độ ổn định như thuốc gốc. Theo Cục An toàn thực phẩm Mỹ (FDA), thuốc generic phải có tác dụng lâm sàng tương tự như thuốc gốc, phải có sự tương đồng về sinh khả dụng và có sự tương đương sinh học (bioequivalent) [1,2].

Thị trường thuốc generic của thế giới hiện nay đạt doanh thu 92 tỷ USD và dự đoán sẽ đạt tới con số 155 tỷ USD vào năm 2012. Ấn Độ, Trung Quốc và Thái Lan là các quốc gia phát triển mạnh trong lĩnh vực sản xuất thuốc generic. Các thống kê cho thấy thuốc generic của Ấn Độ chiếm tới 22% tổng số thuốc generic trên toàn thị trường thuốc generic của thế giới [3].

Tại Việt Nam, Chính phủ cũng đã có những chính sách khuyến khích phát triển sản xuất thuốc generic trong nước nhằm giảm gánh nặng tài chính cho người bệnh. Tuy nhiên, hiện nay, các doanh nghiệp dược Việt Nam vẫn chạy chậm trong cuộc đua sản xuất thuốc generic. Trong

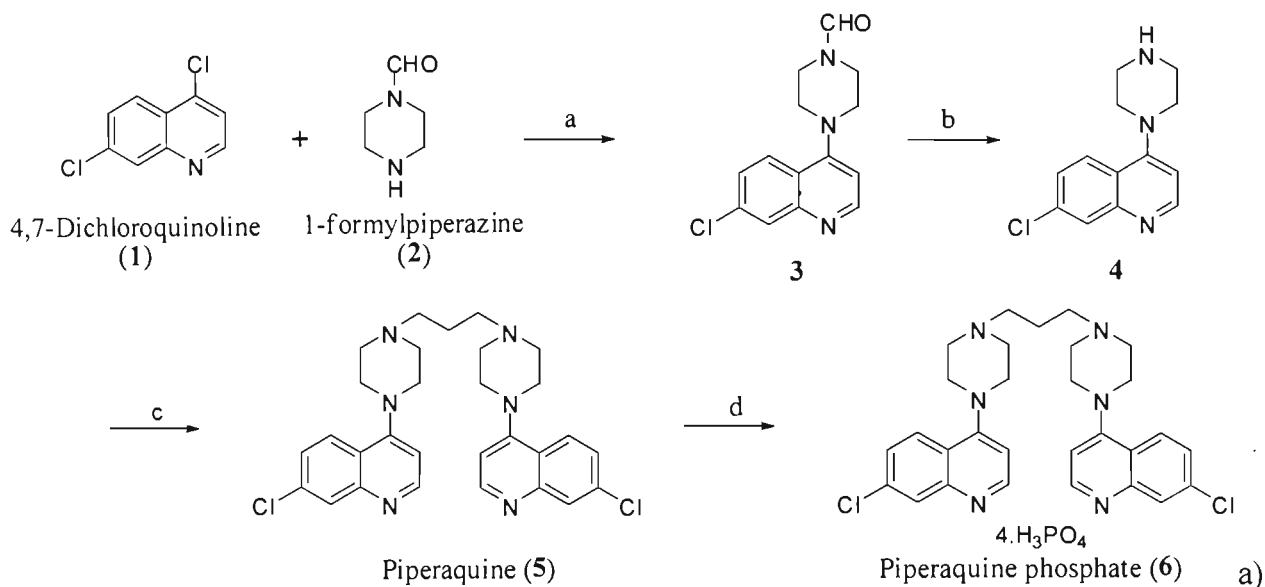
giai đoạn 2002-2006, chỉ có 3 trong khoảng 50 hoạt chất hết quyền sở hữu trí tuệ được Tổng công ty Dược Việt Nam sản xuất dưới dạng generic. Trong khi đó, với những thuốc mới hết hạn bản quyền, người dân vẫn chưa có cơ hội sử dụng với giá rẻ. Mặt khác, hầu hết các hoạt chất dùng bào chế thuốc generic tại Việt Nam vẫn phải nhập khẩu. Các nhà máy sản xuất các hoạt chất phục vụ việc bào chế thuốc generic tại Việt Nam còn rất hạn chế. Thực tế cho đến nay, các thuốc generic do Việt Nam sản xuất chủ yếu chỉ thực hiện phần bào chế với các hoạt chất nhập khẩu từ nước ngoài. Như vậy việc sản xuất thuốc generic tại nước ta mới chỉ “nội địa hóa” ở giai đoạn bào chế. Để có thể chủ động nguồn nguyên liệu thuốc generic, cần khuyến khích tăng cường việc nghiên cứu tổng hợp tiến tới sản xuất các hoạt chất tại Việt Nam. Với định hướng đó, trong những năm qua, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu quy trình tổng hợp một số hoạt chất nhằm phục vụ việc bào chế thuốc generic trong nước. Trong đó, chúng tôi tập trung nghiên cứu thuốc chống sốt rét và thuốc chống ung thư. Trong bài này, chúng tôi tóm tắt các kết quả về việc nghiên cứu tổng hợp bốn loại hoạt chất là piperazine phosphate, amodiaquine hydrochloride, tamoxifen citrate và axit zoledronic.

II. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Piperazine (PQ) là một bisquinoline được tổng hợp đầu tiên vào những năm của thập kỷ 1960, được sử dụng rộng rãi ở Trung Quốc và Đông Dương trong dự phòng và điều trị sốt rét 20 năm tiếp sau đó. Một nhóm các nhà khoa học Trung Quốc đã dẫn chứng rằng PQ dung nạp tốt hơn chloroquine (CQ) và có hiệu lực điều trị sốt rét do *P. falciparum* và *P. vivax* ít nhất là tương tự CQ. Độ nhạy *in vitro* của PQ và một số các thuốc sốt rét khác đã được các nhà khoa học Trung Quốc nghiên cứu ở tỉnh Yunnan. Các nghiên cứu đầu tiên trên người của PQ đã được tiến hành từ những năm của thập kỷ 1970, thuốc đã được điều trị cho hàng ngàn bệnh nhân người lớn và trẻ em. PQ đã chứng tỏ hiệu lực điều trị và khả năng dung nạp tốt, không có hiện tượng kháng chéo với CQ [4]. Những năm gần đây, WHO khuyến cáo phát triển thuốc kết hợp nhằm tránh hiện tượng kháng thuốc. Thuốc phối hợp đầu tiên có thành phần cơ bản PQ là CV4 (China – Vietnam 4) gồm: DHA, PQP, trimethoprim và primaquine phosphate. Sau đó các nhà nghiên cứu đã cải tiến và cho ra đời thuốc CV8 có thành phần tương tự nhưng hàm lượng các thuốc lớn hơn so với CV4. Đặc biệt gần đây, các nhà khoa học Trung Quốc và các nhà khoa học tại Viện Sốt rét Ký sinh trùng & Côn trùng TƯ đã nghiên cứu cho ra đời thuốc phối hợp hai thành phần PQ và DHA. Việc loại bỏ 2 thành phần trimethoprim và primaquine phosphate vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị của thuốc ngoài ra, giúp tránh được nhiều phản ứng phụ do sự có mặt của trimethoprim và primaquine phosphate gây ra. Thuốc này hiện nay đã được WHO đưa vào danh sách các thuốc dự phòng trong Chương trình phòng chống sốt rét.

Trong khuôn khổ hợp tác với các nhà khoa học tại Viện Sốt rét Ký sinh trùng & Côn trùng TƯ, chúng tôi đã nghiên cứu thành công quy trình tổng hợp hoạt chất piperazine phosphate (PQP) ở quy mô pilot. Quy trình tổng hợp piperazine phosphate được trình bày trong hình 1 với việc sử dụng hợp chất đầu là 4,7-dichloroquinoline và 1-formylpiperazine [5]. Trong giai đoạn 1, phản ứng kết hợp giữa **1** và **2** được thực hiện trong dung môi toluene với sự có mặt của triethylamine thu được sản phẩm **3** với độ chọn lọc cao định hướng gắn kết nhóm piperazine vào vị trí C-4 của vòng quinoline. Điều này có thể lý giải do ảnh hưởng kéo điện tử của nguyên tử nitơ trong vòng quinoline làm cho vị trí C-4 được hoạt hóa hơn so với vị trí C-7 tạo thuận lợi cho phản ứng thế. Việc loại bỏ nhóm formyl được thực hiện trong môi trường axit H_2SO_4 ở nhiệt độ $80\text{ }^\circ C$. Hoạt chất piperazine thu được thông qua phản ứng giữa hợp chất **4** và 1,3-dibromopropane với tỷ lệ đương lượng mol tương ứng là 2/1. Nghiên cứu cho thấy khi sử dụng lượng chất 1,3-dibromopropane dư, phản ứng sẽ sinh ra sản phẩm phụ và như vậy làm giảm hiệu suất của hợp chất piperazine (**5**). Việc phosphate hóa piperazine được thực hiện trong hỗn hợp dung môi $CH_2Cl_2/EtOH$ tỷ lệ 3/7 ở $0\text{ }^\circ C$. Sản phẩm piperazine

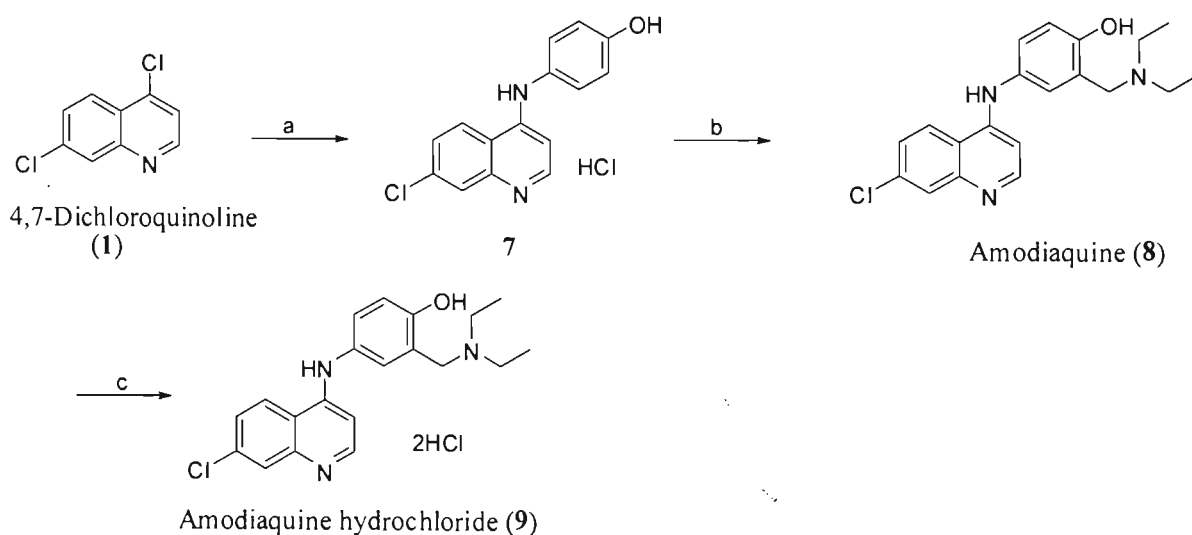
phosphate (6) sau đó được tinh chế bằng phương pháp kết tinh trong nước thu được sản phẩm có độ tinh khiết >98%. Quy trình phản ứng tổng hợp này đã được áp dụng trên quy mô 5 kg sản phẩm piperazine phosphate.



NaHCO₃, toluene, hồi lưu 12 giờ, 85%; b) H₂SO₄ 50%, EtOH, 80 °C, 12 giờ, 84%; 1,3-dibromopropane, NaHCO₃, EtOH, 80 °C, 4 giờ, 91%; d) H₃PO₄, CH₂Cl₂/EtOH, 0 °C, 92%.

Hình 1: Sơ đồ tổng hợp piperazine phosphate

Hoạt chất chống sốt rét thứ hai đã được chúng tôi nghiên cứu tổng hợp là amodiaquine hydrochloride (9). Đây là hoạt chất chống sốt rét đã được sử dụng từ rất lâu. Tuy nhiên gần đây, các nghiên cứu cho thấy thuốc kết hợp hai thành phần amodiaquine hydrochloride/artesunate cho hiệu quả điều trị bệnh sốt rét cao và tỷ lệ tái phát thấp hơn so với dùng đơn thuốc. Hiện nay, tại các nước châu Phi, thuốc kết hợp amodiaquine hydrochloride/artesunate được sử dụng rộng rãi trong chương trình phòng chống sốt rét.



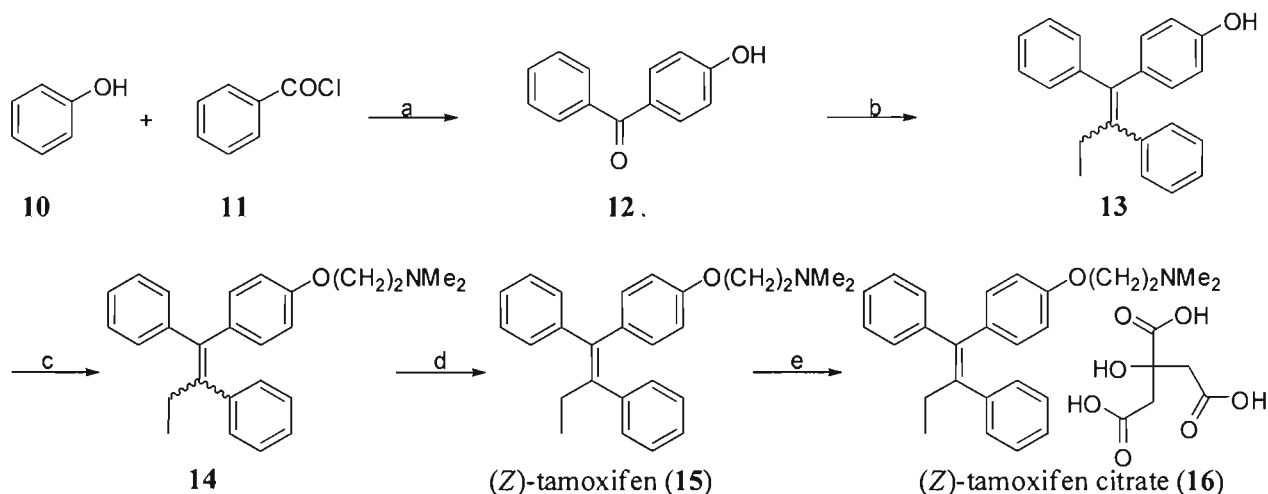
a) 4-aminophenol, HCl 2N, 25 °C, 4 giờ, 87%; b) Et₂NH/(CH₂O)_n, EtOH, 80 °C, 4,5 giờ, 81%; khí HCl, EtOH, 0 °C, 92%.

Hình 2: Sơ đồ tổng hợp amodiaquine hydrochloride

Trong khuôn khổ đề tài cấp Viện Khoa học & Công nghệ Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp hoạt chất amodiaquine hydrochloride ở quy mô phòng thí nghiệm. Như được trình bày trong hình 2, Hợp chất trung gian 7 đã được tổng hợp từ hợp chất đầu là 4,7-dichloroquinoline (1) và 4-aminophenol. Tương tự như đối với trường hợp tổng hợp

piperazine, sản phẩm trong giai đoạn này thu được với độ chọn lọc cao. Phản ứng alkyl hóa hợp chất trung gian **7** được thực hiện thông qua phản ứng Mannich với việc sử dụng hỗn hợp tác nhân $\text{Et}_2\text{NH}/(\text{HCHO})_n$ trong ethanol ở nhiệt độ 80°C trong 4,5 giờ. Sản phẩm amodiaquine (**8**) thu được với hiệu suất 81%. Cuối cùng, sản phẩm amodiaquine được muối hóa với việc cho khí HCl đi qua dung dịch amodiaquine được hòa tan trong ethanol ở nhiệt độ 0°C . Sản phẩm thu được sau đó được kết tinh lại trong ethanol thu được amodiaquine hydrochloride (**9**), đạt hiệu suất 92% [6].

Trong một hướng tiếp cận khác về tổng hợp thuốc generic, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp hoạt chất tamoxifen citrate (**16**), dùng bào chế thuốc chống ung thư vú Novaldex. Đây là loại thuốc rất thông dụng trong điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn đầu. Công trình nghiên cứu này nằm trong khuôn khổ đề tài cấp Viện Khoa học & Công nghệ Việt Nam năm 2006-2007. Quá trình tổng hợp được thực hiện qua 5 giai đoạn. Trong giai đoạn thứ nhất, hợp chất trung gian 4-hydroxybenzophenone (**12**) nhận được từ phản ứng giữa phenol (**10**) và benzoyl chloride (**11**) với hiệu suất 81%. Phản ứng McMurry được thực hiện giữa hợp chất **12** và propiophenone với sự có mặt của TiCl_4 và Zn trong dung môi THF tạo hợp chất **13** với hiệu suất 78%. Các phân tích cho thấy **13** là hỗn hợp hai đồng phân hình học *Z* và *E* với tỷ lệ tương ứng là 1,2/1. O-alkyl hóa hỗn hợp này với tác nhân $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ với sự có mặt của bazơ là muối cesium carbonate trong acetone thu được hỗn hợp chất **14** với hai đồng phân *Z* và *E*-tamoxifen tỷ lệ tương ứng là 1,2/1 đạt hiệu suất 67%. Hỗn hợp này sau đó được kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi benzene/2-propanol thu được đồng phân mong muốn *Z*-tamoxifen (**15**). Cần nhấn mạnh rằng, chỉ đồng phân *Z*-tamoxifen có hoạt tính, trong khi đồng phân hình học còn lại *E*-tamoxifen không có hoạt tính. Điều này cho thấy việc tác loại đồng phân *E*-tamoxifen là đặc biệt quan trọng. Cuối cùng *Z*-tamoxifen được muối hóa với axit citric trong ethanol, sau đó kết tinh lại trong ethanol thu được sản phẩm *Z*-tamoxifen citrate (**16**) đạt hàm lượng $\geq 99\%$ [7].

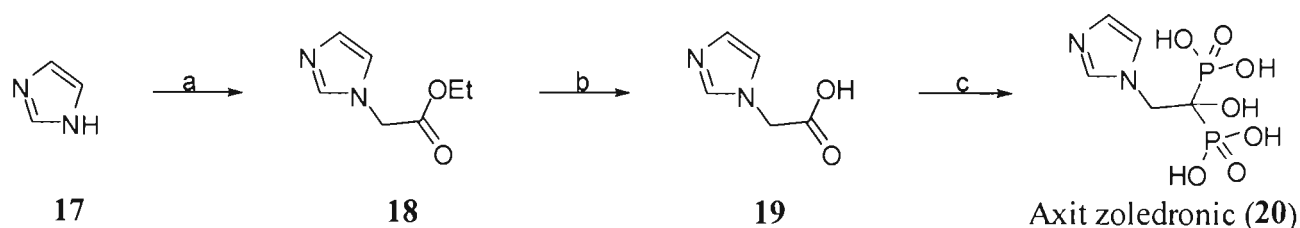


a) AlCl_3 , toluene, hồi lưu 16 giờ, 81%; b) propiobenzophenone, TiCl_4/Zn , THF, 60°C , 4 giờ, 78%; $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$, CsCO_3 , acetone, hồi lưu 16 giờ, 3 giờ, 67%; d) Kết tinh lại trong hỗn hợp benzene/2-propanol : 7/3; axit citric, EtOH, 0°C , 89%.

Hình 3: Sơ đồ tổng hợp *Z*-tamoxifen citrate

Một đối tượng nghiên cứu khác chúng tôi đã thực hiện trong hướng tổng hợp các hoạt chất chống ung thư là axit zoledronic (**20**). Hoạt chất này được dùng bào chế thuốc zometa dùng điều trị bệnh ung thư xương và chống loãng xương. Axit zoledronic là 1 biphosphonate và thuộc nhóm các hợp chất có cấu trúc rất ổn định. Biphosphonate là các thuốc ức chế đặc hiệu hủy cốt bào mạnh nhất hiện có, làm giảm tình trạng hủy xương, do đó làm bình thường lượng canxi máu. Hiện nay zometa là thuốc đầu bảng được dùng để điều trị bệnh ung thư xương. Trong những năm gần đây, axit zoledronic được dùng để điều trị bệnh loãng xương rất

hiệu quả. Hiện nay, zoledronic acid được công ty Novartis bào chế và đăng ký bản quyền sử dụng đến năm 2013, với tên thương mại là zometa. Ở Việt Nam, một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy khoảng 20% phụ nữ trên 60 tuổi có triệu chứng loãng xương. Loãng xương là nguyên nhân chính gây ra gãy xương ở những người già. Hiện nay, thuốc này được nhập về Việt Nam từ công ty Novartis, do vậy giá thành thuốc rất cao, gây không ít khó khăn về tài chính cho nhiều bệnh nhân. Để có thể tiến tới sản xuất hoạt chất này khi hết hạn bảo hộ vào năm 2013, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu quy trình tổng hợp axit zoledronic ở quy mô phòng thí nghiệm. Hợp chất đầu được sử dụng trong quá trình tổng hợp axit zoledronic là imidazole. Theo đó, phản ứng *N*-alkyl hóa imidazole với ethyl mono-chloroacetate được thực hiện trong hỗn hợp dung môi DMF/toluene với sự có mặt của K_2CO_3 và KI tạo sản phẩm trung gian **18**. Thủy phân hợp chất **18** trong dung dịch HCl 5% ở nhiệt độ 60 °C thu được axit **19** với hiệu suất 85%. Cuối cùng hợp chất **19** được xử lý với hỗn hợp tác nhân $H_3PO_3/POCl_3$ sau đó thủy phân ở nhiệt độ 100 °C thu được sản phẩm axit zoledronic. Kết tinh lại trong nước cất và khử màu bằng than hoạt tính cho phép thu được hoạt chất axit zoledronic (**20**) đạt độ tinh khiết cao, với hiệu suất 74%.



a) $ClCH_2COOEt$, K_2CO_3 , KI, DMF/toluene : 1/9, 80 °C, 4 giờ, 55%; b) HCl 5%, 60 °C, 5 giờ, 85%; c) 1) $H_3PO_3/POCl_3$, toluene 8 giờ, 2) H_2O , 100 °C, 2 giờ, 74%.

Hình 4: Sơ đồ tổng hợp axit zoledronic

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. “Generic Drug”, Available at: http://www.en.wikipedia.org/wiki/generic_drug, retrieved on 20th Mar (2009).
2. G. Chawla, and A. K. Bansal, “Making improved generic products”, Available at: <http://www.pharmabiz.com>, dated: 8th Feb (2006).
3. Indus View, Special Report: “Opportunities for India in Generic Drug space”, Available at: http://www.theindusview.com/vol2Issue8/pdf/Vol2Issue8Special_report_NA.pdf, retrieved on 14th Apr, (2009).
4. H. Karunajeewa, C. Lim, T. Y. Hung, K. F. Ilett, M. B. Denis, D. Socheat, T. M. E. Davis “Safety evaluation of fixed combination piperazine plus dihydroartemisinin (Artekin) in Cambodian children and adults with malaria”. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 57, 93-99, (2003).
5. Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Văn Tuyển, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương “Improve synthesis of antimalarial drug piperazine”. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, số 45 (3A), trang 158-162, (2007).
6. Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Cường, Trần Văn Hiệu, Đoàn Thị Mai Hương, “Synthesis of amodiaquine for making the antimalarial drug combination artesunate/amodiaquine”. *Tạp chí Hóa học*, số 47, trang 366-369, (2009).
7. Phạm Văn Cường, Trần Văn Hiệu, Trần Thị Thu Thủy, Đoàn Thị Mai Hương, Đoàn Thị Mai Hương, Nguyễn Văn Hùng, “Synthesis of tamoxifen, agent for cancer treatment”. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, số 45 (3A), trang 200-204, (2007).