

AKTUALNI PROBLEMI PRIRODNIH ZNANOSTI I OBRAZOVANJA U HRVATSKOJ

STANJE, PERSPEKTIVE, PRIJEDLOZI



ZAGREB, 2001.

PRIRODNE ZNANOSTI U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU NOVIH LIJEKOVA

Kruno Kovačević¹

PLIVA d.d., Istraživanje i razvoj, Zagreb

UVOD

Istraživanje i razvoj novih lijekova obuhvaća čitav niz bazičnih i primijenjenih znanstvenih disciplina iz područja biomedicinskih, prirodnih, tehničkih i biotehničkih znanosti. Svaki projekt u tom području zahtijeva timski rad eksperata raznih profila, od molekularne biologije, biologije, medicine, veterine, biokemije, kemije, do kemijske tehnologije i inženjerstva, biotehnologije, farmacije i drugih struka. U izlaganju je izneseno nekoliko primjera znanja i vještina koja se koriste u modernom istraživanju u PLIVI i za kakva bi se studenti i postdiplomanti trebali pripremati već za vrijeme svoga školovanja.

“Jesu li završeni studenti zagrebačkih i drugih hrvatskih fakulteta spremni za timski rad u tim specifičnim područjima?” “Imaju li znanja i vještine, koje iz godine u godinu postaju sve zahtjevnije?” “Kako doći do takvih stručnjaka?” “Kako PLIVA rješava pitanje novonastalih struka i deficitarnih stručnjaka?”

To su samo neka od pitanja na koja je pokušano dati odgovor u ovom izlaganju.

DOSADAŠNJI RAZVOJ PLIVE D.D. I NJENA ISTRAŽIVAČKOG INSTITUTA

U Karlovcu je 1921. godine osnovana tvornica lijekova *Kaštel d.d.*, koja je 1927. premještena u Zagreb, na sadašnju lokaciju u Prilazu baruna Filipovića. Isprva je tvornica proizvodila gotove lijekove (tablete, masti i injekcije), a sredinom tridesetih započele su pripreme za početak sintetske proizvodnje farmaceutskih aktivnih tvari. Tome je uvelike pridonijela suradnja *Kaštela d.d.* s tadašnjim docentom Tehničkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, dr. Vladimirom Prelogom, započeta 1936. godine. Predmet njihovog ugovora bilo je istraživanje i razvoj sulfonamida i drugih kemoterapeutika, a rezultiralo je patentima, znanstvenim radovima i uspješnom proizvodnjom sulfanilamida (“*Streptazol*™”), na čemu su obje strane financijski profitirale.

¹ dr. sc. Kruno Kovačević, pomoćnik je direktora PLIVA d.d., Istraživanje i razvoj.

Kaštel d.d. je 1941. godine postao dijelom državnog poduzeća *PLIVA* ("proizvodnja lijekova i vakcina"), nastalog iz *PLIBAH*-a ("Proizvodnja lijekova Banovine Hrvatske"). Iza Drugog svjetskog rata započela je intenzivnija proizvodnja aktivnih farmaceutskih sirovina i vitamina (ostali sulfonamidi, vitamin B₆ i vitamin C, kasnije antibiotici tetraciklini i beta-laktami), što je nastavljeno sve do danas.

Istraživački institut *PLIVE*, kao posebna organizacija, osnovan je 1952. godine, a njegov je prvi direktor bio dr. Rativoj Seiwerth, Prelogov diplomant i doktorant. U dugom razdoblju od tada pa do današnjih dana Istraživački je institut *PLIVE* bio i ostao glavni pokretač novih područja istraživanja, razvoja novih proizvoda, primjene novih tehnologija. Tako su prvi patenti na području derivata eritromicina prijavljeni 1967. godine, 1971. pripremljen je polusintetski antibiotik metaciklin, a 1981. patentiran je azitromicin, originalni makrolidni antibiotik. Nekoliko godina kasnije novi je antibiotik, u suradnji s tvrtkom Pfizer iz SAD-a, razvijen i odobren za primjenu u mnogim zemljama svijeta pod imenima Sumamed®, 1988 i Zithromax®, 1991. Plodovi toga uspjeha osjećaju se i danas.

Tvornica *PLIVA* privatizirana je 1993. godine, a 1996. godine njene su dionice stavljene u promet na burzi u Londonu. *PLIVA d.d.* je 1997. god. kupila tvornicu *POLFA-Krakow* u Poljskoj, a 1999. god. tvornicu *Lachema*, Brno u Češkoj.

Zadnja *PLIVINA* akvizicija bila je tvornica *Dominion Pharma Ltd.*, u Londonu, kupljena prošle godine. Sve ovo pokazuje jasnu *PLIVINU* orijentaciju prema internacionalizaciji, čak globalizaciji poslovanja.

Kao što se iz sheme na slici 1 vidi, jednu od najvažnijih organizacijskih cjelina roditeljske tvrtke *PLIVA d.d.* predstavlja *Istraživanje i razvoj*, koje zadnjih nekoliko godina ima fokus na istraživanju anti-infektiva i anti-inflamatorika, potpomognuto analitikom i farmakologijom, te na razvoju aktivnih tvari i svih oblika gotovih lijekova. Pri tome istraživači djeluju u znanstvenim područjima prirodnih, tehničkih, biomedicinskih i biotehničkih znanosti, te u znanstvenim poljima biologije, kemije, kemijskog inženjerstva, biotehnologije, medicinskih znanosti, farmacije i veterine. Na slici 2 prikazana su najvažnija mjesta primjene prirodnih znanosti, zajedno s ostalim znanostima, u procesu istraživanja novih lijekova. Samo timski rad istraživača iz raznih područja omogućuje uspjeh pojedinog projekta.

NEKOLIKO PRIMJERA SUVREMENOG PRISTUPA U ISTRAŽIVANJU NOVIH LIJEKOVA

Sva navedena mjesta primjene prirodnih znanosti u istraživanju novih lijekova primjenjuju se i u *PLIVI*. Nema potrebe detaljnije ulaziti u specifičnosti pojedine metode. Međutim, primjeri ukazuju na znanja koja se koriste u takvim istraživanjima, a koja bi studenti trebali početi svladavati već tijekom studija, a ne tek dolaskom u *PLIVU*.

Tako su se npr. kod *tradicionalnog* načina istraživanja lijekova, prikazanog na slici 3, koristile sintetske metode pripreme novih spojeva, njihova izolacija i biološko ispitivanje, sve do zadovoljenja unaprijed određenih kriterija aktivnosti i neškodljivosti. Iza toga slijedio je niz ostalih provjera, farmakoloških ispitivanja i optimiranja, što je uvijek bio dug i neizvjestan proces.

Suvremeni pristup istraživanju lijekova uključuje znanja o bolesti, strukturi receptora, te načinu vezanja aktivnih tvari na receptor. Pri tome se koriste mnoga saznanja o prostornoj građi molekula i njihovom načinu međusobnog vezanja. Koriste se kompjutorske metode računanja, analitičke metode za identifikaciju, te vrlo zahtjevne aparature za pojedina mjerenja. Jedan od rezultata takvog postupka je jasna poruka molekularnih dizajnera medicinskim kemičarima koji je tip spoja potrebno sintetizirati i ispitati. I u samoj sintezi aktivnih tvari koriste se suvremene metode kompjutorske kemije, paralelne sinteze na krutom nosaču ili u otopini, što sve povećava vjerojatnost uspjeha i skraćuje vrijeme istraživanja.

U *PLIVI* je u nekoliko godina učinjen ogroman napredak u osuvremenjavanju metoda koje se primjenjuju i u svim drugim dijelovima istraživačkog procesa kao što je analitika, biologija, biološko ispitivanje, farmakologija, kemijska i farmaceutska tehnologija itd. Neke od tih primjera navodimo u nastavku.

ANALITIČKE METODE I OPREMA U PLIVI I & R

Uveden je studij interakcija ligand-receptor (protein), određivanje strukture molekula i konformacijske studije pomoću NMR-a, makromolekularna kristalografija, nuklearna magnetska rezonancija (NMR 300 i 500 MHz), kristalografija i raspršivanje X-zraka, spektroskopija (UV, FT-IR, cirkularni dihroizam, CD), kromatografija (LC, HPLC, LC/MS (Ion Trap), HPLC/MS, HPLC/MS/MS), GC/MS, polarimetrija, organska elementarna analiza, korištenje SGI radnih stanica i različite druge metode i oprema.

Neke od ovih metoda koristile su se pri određivanju konformacija azitromicina u krutom stanju i u otopini, što je prikazano na slici 5.

METODE KOJE SU DO SADA UVEDENE U ISTRAŽIVANJA ANTIINFLAMATORIKA

Kao primjer novih metoda u istraživanju antiinflamatorika izdvajamo izolaciju DNA, RNA i m-RNA iz različitih izvora, kloniranje i karakterizaciju ciljanih gena (PCR metode, RT-PCR, gel elektroforeza, Southern hibridizacija), dirigitiranu mutagenezu, ekspresiju ciljanih gena u različitim sustavima: *E. coli*, Kvasac, Baculo virus (Sf9 cells), životinjske

stanice, Northern hibridizaciju (detekcija ekspresije na nivou mRNA), Western blott (detekcija na nivou proteina).

METODE UVEDENE U *IN VITRO* LABORATORIJ

Različite ELISA-metode, detekcija citokina u *ex vivo* uzorcima kao i u supernatantima kulture stanica, proliferacija stanica *in vitro*, diferencijacija stanica, probir (screening) inhibicije ekspresije citokina *in vitro*, FacScan analiza staničnih markera.

Metode uvedene u biokemijski laboratorij

Purifikacija i karakterizacija proteina, HPLC, FPLC, afinitetna kromatografija, SDS-PAGE, 2D-elektroforeza, Western blotting, enzimska kinetika, primarni probir (screening) kemijskih spojeva na ciljne mete.

KAKO OSIGURATI KOMPETENTNE ISTRAŽIVAČE ZA POTREBE MODERNIH ISTRAŽIVANJA ?

PLIVA d.d., odnosno njen odjel Istraživanja i razvoja, primorana je osigurati stručne ljude za rad na ranije opisanim i sličnim istraživačkim projektima. To se prvenstveno postiže usavršavanjem mladih ljudi, *edukacijom* na našim fakultetima, gdje god je to moguće, te u inozemstvu (specijalizacije, duži istraživački boravci, poslijediplomski studij, seminari). Posebno je bitno dobiti specifična znanja kao što su farmaceutska medicina, medicinska kemija i slične interdisciplinarne ili transdisciplinarne kompetencije. Treći oblik obrazovanja je permanentna edukacija u Edukacijskom centru *PLIVA d.d.* Proces obnavljanja znanja neobično je bitan, jer znanje u svijetu zastarijeva svakih 5-10 godina, razvijaju se nove tehnologije, te stvaraju nova specifična znanja potrebna *PLIVINIM* projektima.

Problem deficitarnih kadrova pokušava se riješiti zapošljavanjem gotovih stručnjaka, prelaskom iz drugih hrvatskih institucija (fakulteti, IRB), pozivanjem povratnika iz hrvatske znanstvene dijaspe, a u iznimnim slučajevima i traženjem stranaca, deficitarnih stručnjaka iz inozemstva.

NOVI KADROVI U *PLIVI d.d.* I U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU

Prihvat mladih, tek završenih studenata, prisutan je u cijeloj *PLIVI d.d.* Samo u zadnje dvije godine u *PLIVU* je primljeno oko 200 visokostručnih ljudi, od toga je 35 došlo s Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, 27 s Prirodoslovno-matematičkog, 24 s Medicinskog, 14 s Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, te 8 s Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta. Od svih novoprimljenih 75 % ih je bilo bez iskustva ili s iskustvom kraćim od 2 godine, a samo 8 ih je došlo iz inozemstva.

U *PLMI d.d.*, Istraživanje i razvoj, sada je zaposleno 282 istraživača, od toga, 50 doktora znanosti i 54 magistara znanosti. Dominira područje kemije (92), pa farmacije i kemijske tehnologije (svako po 48), slijede biologija (25), biotehnologija (24) i medicina (14). Samo u zadnje četiri godine primljen je veliki broj mladih: 51 kemičar, 22 farmaceuta, 13 biologa, 12 kemijskih tehnologa, 6 medicinara.

Opisani primjeri istraživanja u *PLMI* i navedeni brojevi novoupisanih vjerujem da zorno pokazuju koliko je *PLMI* bitno dobiti kvalitetne mlade istraživače u području prirodnih, biomedicinskih, tehničkih i biotehničkih znanosti. To je uvjet za nastavak istraživanja na svjetskoj razini, čemu *PLIVA* teži. U sredini kakva je Hrvatska, gdje nema velik broj tvrtki kakva je *PLIVA*, smatramo da je potrebno uskladiti potrebe gospodarstva za novim kadrovima, s jedne strane, s vrstom i kvalitetom studija koji pružaju naša sveučilišta. Stoga u nastavku dajem nekoliko poruka i prijedloga za koje smatram da bi mogli pomoći tom skladu.

PORUKE I PRIJEDLOZI

Gospodarstvo i sveučilišta moraju se zajedno razvijati, imajući u vidu današnje okruženje, koje je *globalno i internacionalno*;

Treba biti svjestan postojanja tržišta rada;

Globalizacija i internacionalizacija mogu biti prijetnja ako ih ignoriramo i ne prihvaćamo, ali i kao izazov pojedincima, gospodarstvu i sveučilištu u postupku razvoja;

Treba prihvatiti prijedloge gospodarstva u kreiranju znanstvene strategije RH;

Kod financiranja znanstvenih projekata na sveučilištima uključiti i kriterije usklađenosti sa strategijom, pa tako i potrebama gospodarstva;

Pojačano financirati fakultete, naročito poboljšavati uvjete za eksperimentalni znanstveni rad;

Osigurati permanentnu edukaciju i odlaske u inozemstvo i za znanstveno-nastavno osoblje sveučilišta;

OČEKIVANJA OD MINISTARSTVA ZNANOSTI I TEHNOLOGIJE

Prihvatanje prijedloga gospodarstva u kreiranju znanstvene strategije RH;

Uključivanje kriterija usklađenosti sa strategijom, pa tako i potrebama gospodarstva, kod financiranja znanstvenih projekata na sveučilištima;

Pojačano financiranje fakulteta, naročito u području poboljšavanja uvjeta za eksperimentalni znanstveni rad;

OČEKIVANJA OD HRVATSKIH SVEUČILIŠTA KAO PARTNERA

Razvijanje nastavnih programa primjerenih potrebama gospodarstva;
Razvoj samih sveučilišta u skladu s internacionalnim dostignućima;
Brže reagiranje na promjene u okruženju i u gospodarstvu;
Osposobljavanje studenata za trajno učenje, timski rad, inicijativu, tj. suvremene uvjete poslovanja;
Uključivanje znanstvenika iz gospodarstva u dodiplomsku i poslijediplomsku nastavu.

ZAKLJUČAK

Gospodarstvo je, pa i *PLIVA d.d.*, izloženo globalnoj konkurenciji, a u tom okruženju uspjeh mogu postizati samo tvrtke koje dolaze s inovativnim proizvodima. U farmaceutskoj je industriji inovativnost posebno izražena, a *PLIVA d.d.* u tome uspijeva zahvaljujući tradiciji Istraživanja i razvoja. U projektima zajedno rade kemičari, biolozi, molekularni biolozi, farmaceuti, biomedicinari i srodni znanstvenici. U interesu je *PLIVE* kao cjeline, a posebno njenom Istraživanju i razvoju, da završeni studenti dođu dobro pripremljeni za takav način rada, a to je moguće jedino ako fakulteti budu u trendu sa svjetskim napretkom obrazovanja i znanstvenog rada. Prema tome, zalažemo se za bitno unapređenje uvjeta eksperimentalnog znanstvenog rada na fakultetima, za ulaganje Ministarstva znanosti i tehnologije RH u moderne instrumente i materijal za istraživanje, kako fakulteti ne bi sve više zaoštajali za svijetom. Zalažemo se za osuvremenjivanje nastave i znanstvenog rada u Hrvatskoj, kako ne bi bili prisiljeni u inozemstvu tražiti privremena ili trajna rješenja.

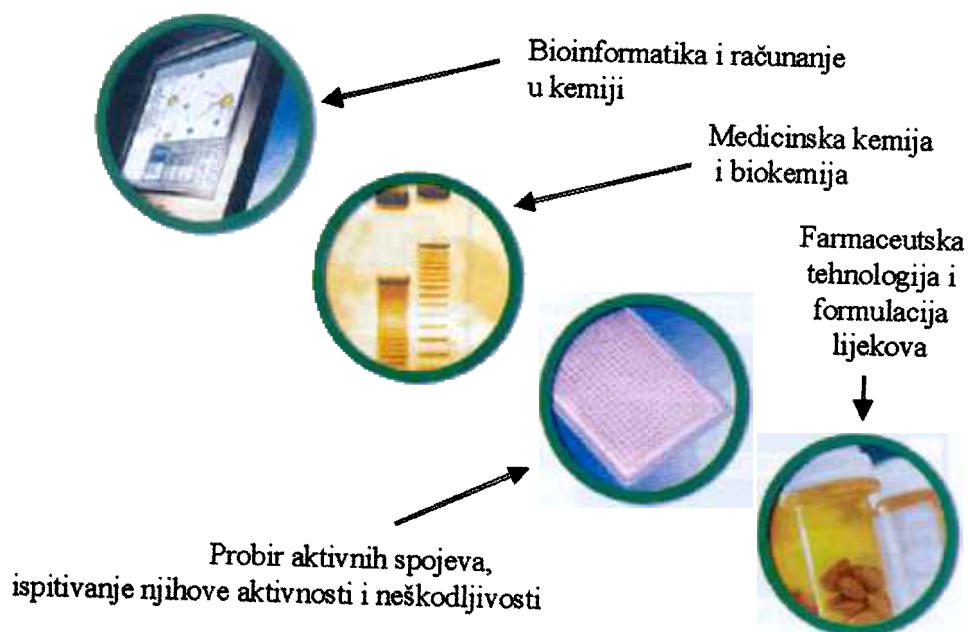
Predlažemo da sveučilišta i fakulteti poslušaju gospodarske (*PLIVINE* i druge) potrebe za vrstom mladih kadrova koji joj trebaju, kako bi se omogućio jači utjecaj gospodarstva na strategiju znanstvenog rada Hrvatske, prihvatile primjedbe na nastavne programe fakulteta i sveučilišta u cjelini, te uključili istaknuti znanstvenici iz gospodarstva u dodiplomsku i poslijediplomsku nastavu.

ZAHVALA

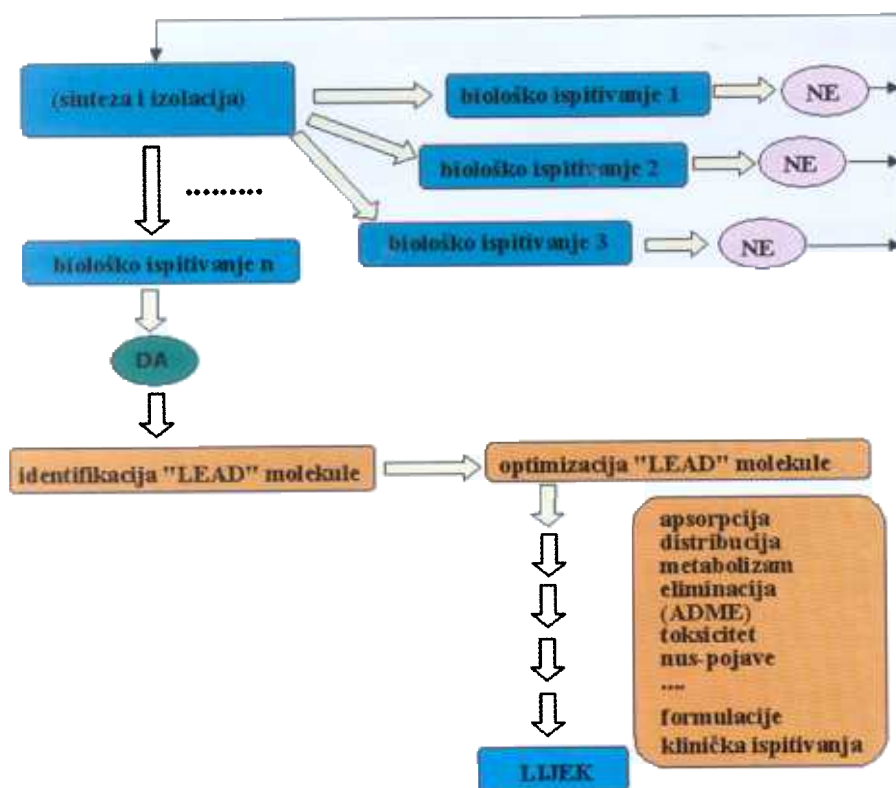
Zahvaljujem suradnicima koji su pripremili pojedine podatke ili slike: mr. sc. Gordana Fučkar, dipl. ek. Snježana Vitez, dr. sc. Milan Mesić, dr. sc. Roberto Antolović, dr. sc. Donatella Verbanac, dr. sc. Vesna Gabelica, Saša Danilovski, dipl. ing. kem.



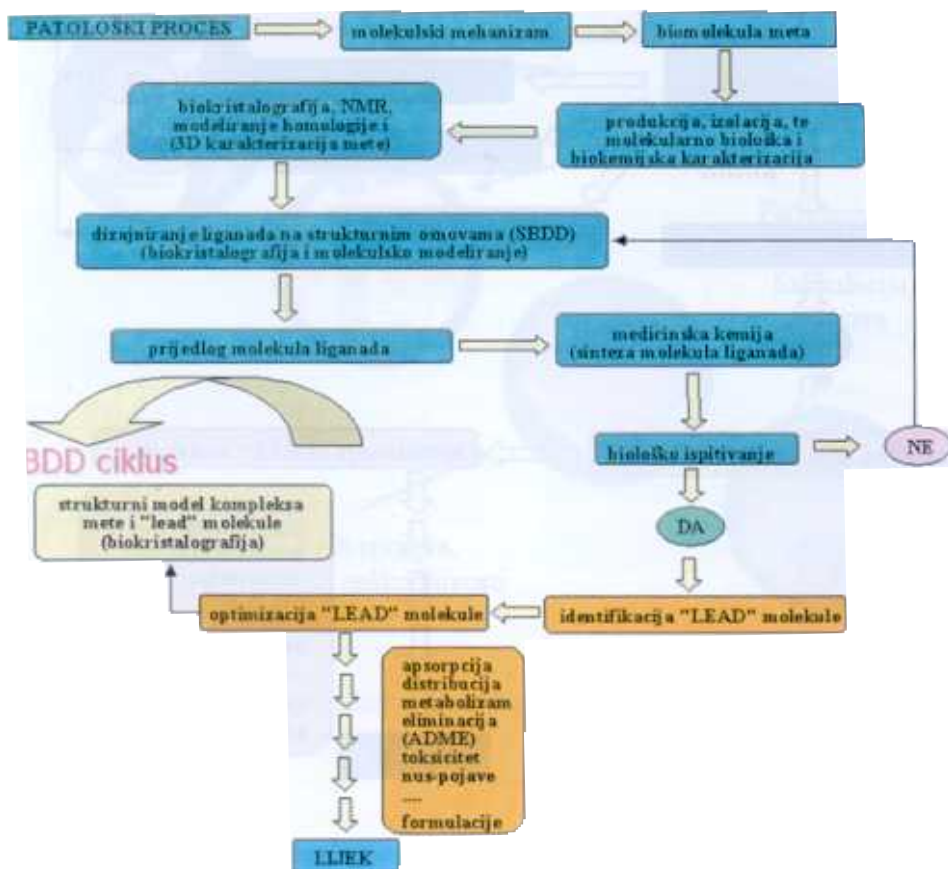
Slika 1: Sadašnja organizacijska struktura tvrtke PLIVA Grupa



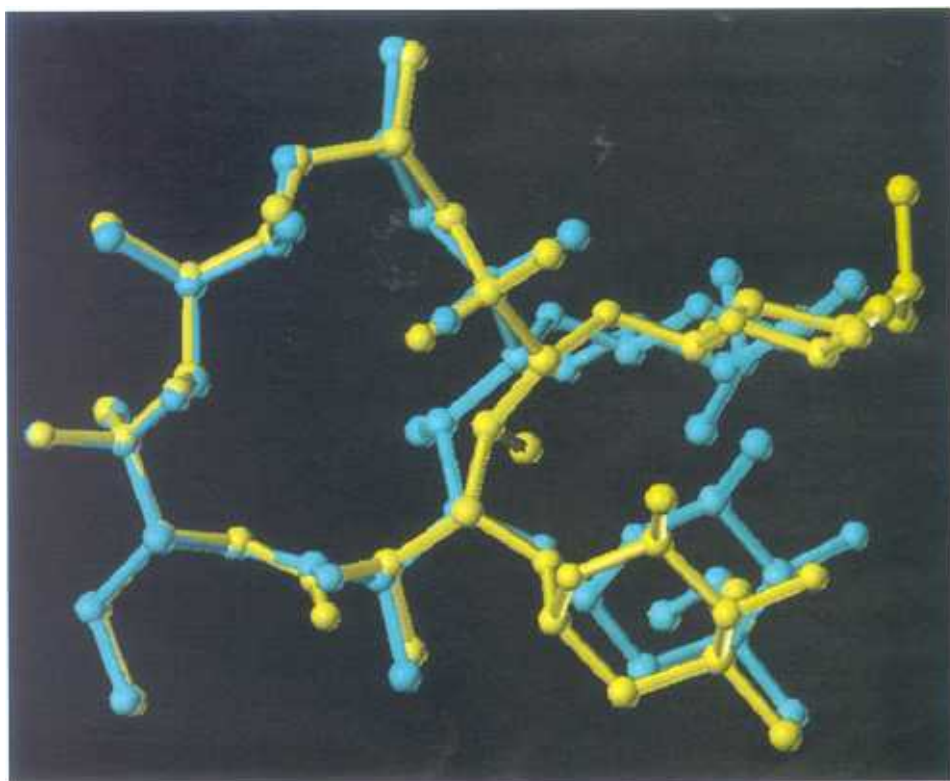
Slika 2: Primjena prirodnih znanosti u istraživanju novih lijekova



Slika 3: Tradicionalni pristup dizajniranju lijekova



Slika 4: Suvremeni pristup dizajniranju lijekova (uz poznate 3D parametre mete)



Slika 5: Dvije konformacije azitromicina



Slika 6: Nova zgrada Istraživačkog instituta PLIVA d.d., čije se useljenje očekuje za godinu dana

RASPRAVA

Željko Kućan, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti,
Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Drago mi je što sam čuo ovo predavanje kolege Kovačevića koje me je učvrstilo u uvjerenju da je prirodnoslovlje nedjeljiva cjelina. Danas ne postoji izolirana fizika, ili kemija, ili biologija, ali postoji cjelovito prirodoslovlje. To pokazuju i ovi završeni prirodoslovci, koje je PLIVA zaposlila. Mislim da ih sve i osobno poznajem. Oni među njima, koji su došli kao diplomirani inženjeri kemije, stekli su solidno fizikalno obrazovanje (slušali su opsežnu fiziku, mnogo fizikalne kemije), ali i značajno biološko znanje (biologija, biokemija, a po izboru i biofizika, molekularna genetika, genetičko inženjerstvo). Oni pak studenti, koji su u PLIVU došli kao diplomirani inženjeri biologije (molekularna biologija), donijeli su sa sobom vrlo temeljito kemijsko obrazovanje. Upravo su takvi ljudi potrebni kao istraživači u industrijskim institutima.

Mene veseli što ideja o jedinstvu prirodoslovlja prodire i u naše školstvo. Zavod za unapređivanje školstva pri Ministarstvu prosvjete i športa lani je organizirao trodnevni zajednički seminar za srednjoškolske nastavnike fizike, kemije i biologije. Ove se godine ponovno održava sličan seminar. Cilj je bolje međusobno razumijevanje prirodoslovaca. Ja mislim da bi i fakultet kojem pripadam, a to je Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, morao posvetiti više pažnje zajedničkim prirodoslovnim osnovama i u tom smjeru reformirati svoje studije. Prirodnoslovlje nije cjelina samo kao znanost. Prirodnoslovlje je cjelovit životni stav, koji se zasniva na poštivanju činjenica, to je pogled na svijet, filozofija. Mi smo kao prirodoslovci dužni širiti taj način razmišljanja i usađivati ga još u djetinjstvu budućim generacijama glasača i političara.

Kruno Kovačević, PLIVA, Istraživanje i razvoj, Zagreb

Zahvaljujem što ste prepoznali stvaranje novih disciplina kao što je medicinska kemija gdje su potrebna znatno šira znanja. Ovdje sam pokazao i sliku Istraživačkog instituta koji se gradi u Črnomercu (slika 6). Za godinu dana u njemu će svoje mjesto naći mladi istraživači školovani na zagrebačkom i drugim sveučilištima.

Marija Rosandić, Interna klinika, KBC Rebro, Zagreb

Da se predstavim, ja sam Marija Rosandić, inače sam liječnica, kliničar, ali se bavim i znanstveno-istraživačkim radom i radim na Internoj klinici na KBC Rebro. Htjela bih vam dati samo jedan primjer i nekako povezati vaš Institut odnosno vašu ustanovu PLIVU s bazom podataka Medline s Interneta i *Helicobacter pilory*. Ovdje među vama, sasvim

sigurno, bar se netko već liječio zbog *Helicobacter pilory*. Možda još i sada ima problema s terapijom, možda se susreo s rezistencijom lijekova. Htjela bih vas samo kratko podsjetiti. *Helicobacter pilory* je bakterija koja je godine 1989. dobila svoje ime, danas je prihvaćena kao kancerogena, vrlo je učestala, dokazano je povezana s ulkusnom bolesti čovjeka, s kroničnim gastritisom, s promjenama koje su vezane i za stvaranje malignih promjena na želucu. Zbog toga ga je potrebno liječiti a ključnu ulogu u liječenju imaju makrolidi među kojima je i naš hrvatski proizvod *azitromicin* kojega proizvodi PLIVA. Međutim, kakva je situacija pogledom na bazu podataka Medline, gdje su prikazani svi časopisi uvršteni u Current Contents i Science Citation Index pa izgleda čak i nešto šire. To je jedini prozor u svijet gdje se točno može evidentirati i pokazati do kuda smo u medicini došli na istraživačkom i znanstvenom području. Od godine 1989. na Medlineu se može naći preko 11.000 radova na temu *Helicobacter pilory*. U istom tom vremenu, odnosno od 1996. od kad se o *azitromicinu* piše, citirano je samo 37 radova koji povezuju *Helicobacter pilory* i terapiju *azitromicinom*. Njegov glavni svjetski konkurent macrolid claritromicin ima u istom tom periodu 680 radova na Medlineu. Dakle 680 naprama 37. Razlika između claritromicina i *azitromicina* je u tome što se naš preparat daje 3 dana za razliku od claritromicina koji morate trošiti najmanje tjedan dana, a naš preparat ima i nekih farmakoloških prednosti. Moram upozoriti, to je naš preparat, mi radimo istraživanja, a imamo u zadnje tri i pol godine samo dva rada na Medlineu citirana iz Hrvatske. Kad imamo vrstan i svjetski konkurentan pronalazak poput *azitromicina* nedovoljno ga populariziramo u znanstvenim časopisima. Može li se više učiniti, znamo li cijiniti vlastiti trud? Hvala.

Kruno Kovačević, PLIVA, Istraživanje i razvoj, Zagreb

Azitromicin djeluje na vrlo širok spektar bakterija. Primjer koji ste naveli, djelovanje na bakteriju *Helicobacter pilory*, potvrdio je da se *azitromicin* može, u kombinaciji s drugim lijekovima, koristiti i za liječenje ulcusa uzrokovanog *Helicobacterom*. Provedena su potrebna klinička ispitivanja i ta je kombinacija dobila dozvolu za upotrebu u Hrvatskoj i drugim zemljama. Na liječnicima je sada red da svoja iskustva s navedenom kombinacijom objavljuju u stručnim časopisima, pa će se njihovi rezultati zasigurno u većem broju naći u bazi Medline, koju ste vi spomenuli.

SADRŽAJ

Predgovor	 5
<i>Ivo Padovan</i> Pozdravna riječ	7
<i>Vladimir Paar</i> Načela obrazovanja u suvremenom društvu	9
<i>Tomislav Cvitaš</i> Značajke i potrebe nastave prirodoslovlja	19
<i>Božo Udovičić</i> Pogledi na energetske i ekološke budućnosti	26
<i>Kruno Kovačević</i> Prirodne znanosti u istraživanju i razvoju novih lijekova	43
<i>Oskar P. Springer</i> Važnost biološkog, medicinskog i ekološkog obrazovanja u školskom sustavu	60
<i>Hrvoje Babić</i> Informacijska tehnologija u obrazovanju	 67
<i>Zvonimir Šikić</i> Sukob prošlosti i budućnosti u suvremenom obrazovanju	75
<i>Ivan Gušić</i> Važnost geoznanosti u prirodoslovnom obrazovanju	83
Opća rasprava	89