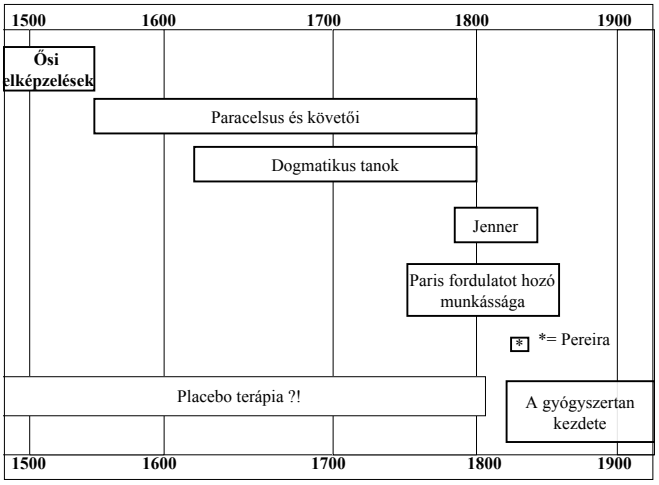
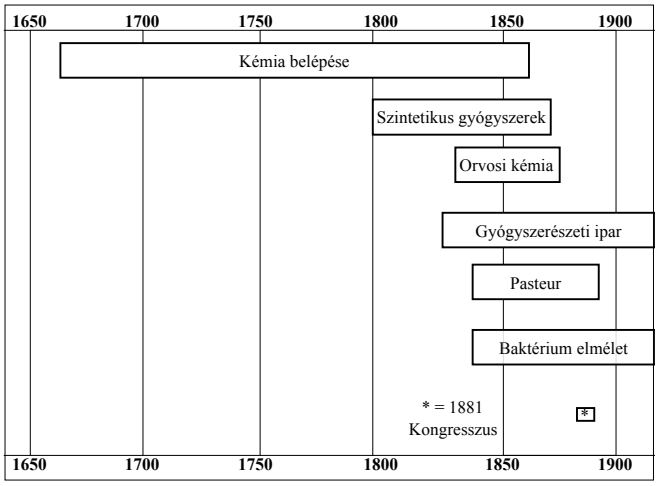
A gyógyítás és a gyógyszerészet történet IX.

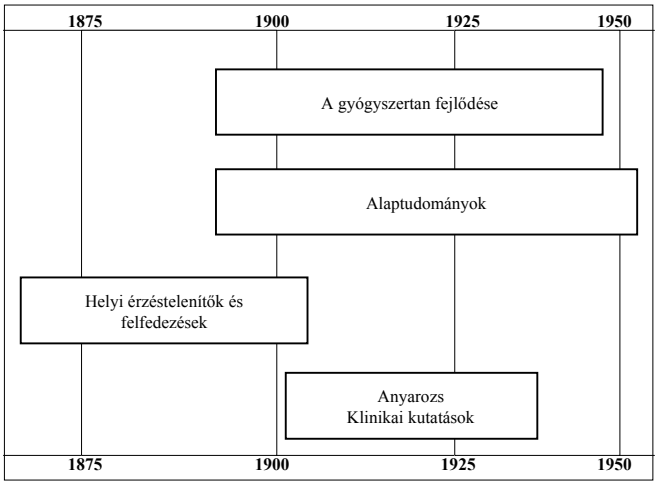
PTE ÁOK Gyógyszerésztudományi Szak

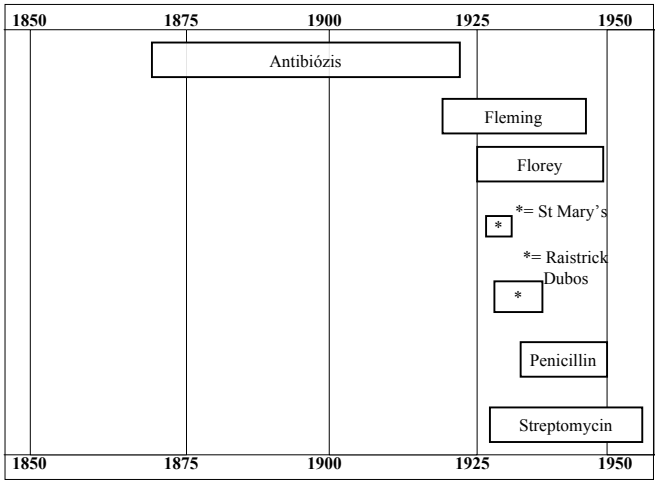
Gyógyszerészeti Intézet

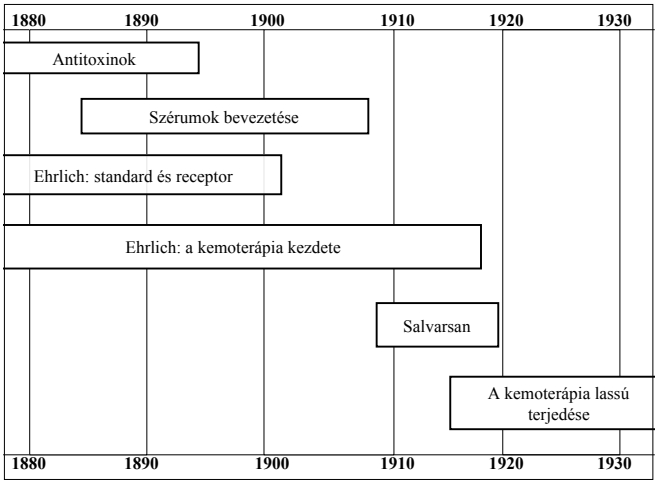
Gyógyszerügyi ismeretek I.

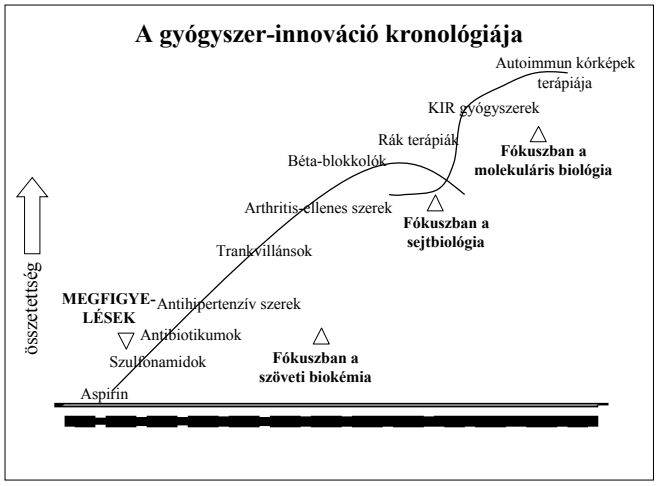






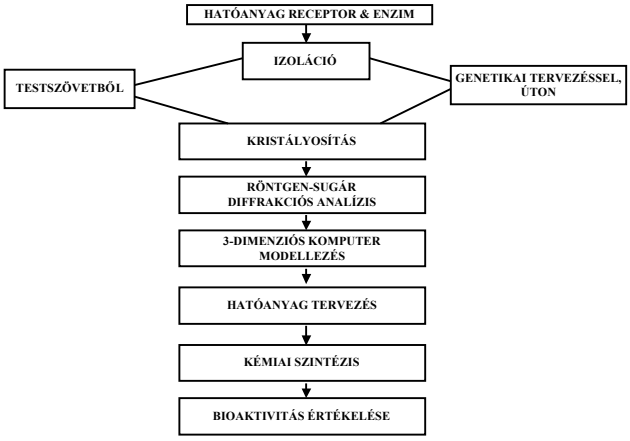

1850
1875
1900
1925
1950
Antibiózis
Fleming
Florey
*= St Mary's
*= Raistrick
Dubos
Penicillin
Streptomycin


1880
1890
1900
1910
1920
1930
Antitoxinok
Szérumok bevezetése
Ehrlich: standard és receptor
Ehrlich: a kemoterápia kezdete
Salvarsan
A kemoterápia lassú terjedése


A gyógyszer-innováció kronológiája
Autoimmun kórképek terápiája
KIR gyógyszerek
Rák terápiák
Béta-blokkolók
Fókuszban a molekuláris biológia
Arthritis-ellenes szerek
Fókuszban a sejtbiológia
Trankvillánsok
összetettség
MEGFIGYE-LÉSEK
Antihipertenzív szerek
Antibiotikumok
Szulfonamidok
Fókuszban a szöveti biokémia
Aspirin

Gyógyszerhatóanyagok „felfedezése”
VEGYÜLETEK RANDOM SZKRÍNELÉSE
("RANDOM SCREENING")
RACIONÁLIS GYÓGYSZER TERVEZÉS
("RATIONAL DRUG DESIGN")
GYÓGYSZERHATÓANYAG KUTATÁS & FEJLESZTÉS
ISMERT SZERKEZETŰ, HATÁSÚ MOLEKULÁK MÓDOSÍTÁSA
("STRUCTUAL MODIFICATION")

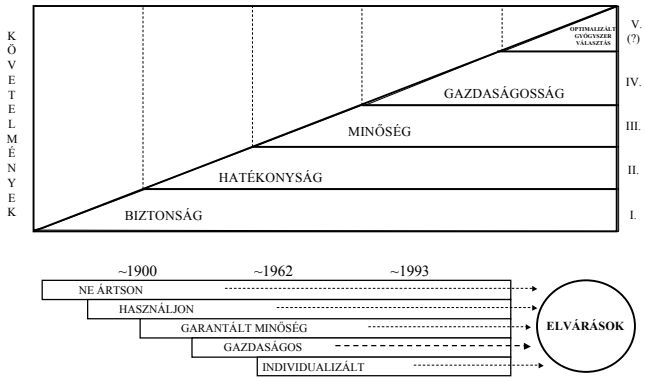
HATÓANYAG-RECEPTOR KÖLCSÖNHATÁS VIZSGÁLATÁNAK LÉPÉSEI



Serendipity (véletlenszerűség) és gyógyszer felfedezés / fejlesztés

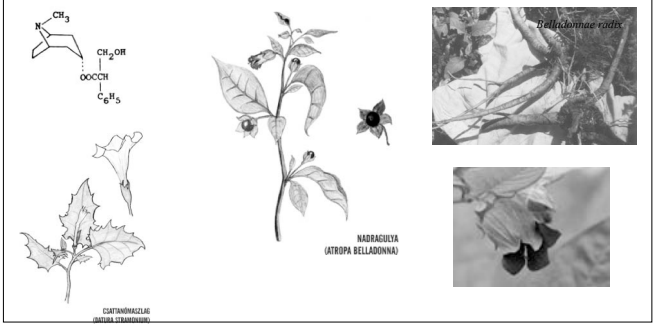
- **Tamoxifen (fogamzásgátlás vs rák)**
- **Viagra (magasvérnyomás vs erektilis diszfunkció)**
- **Salvarsan (álmatlanság vs szifilisz)**
- **Interferon-α (leukemia vs hepatitis C)**

GYÓGYSZEREKKEL SZEMBENI ELVÁRÁSOK ALAKULÁSA



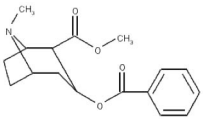
XIX. század

- **F. F. Runge, 1833**-ban izolálta az **atropin**t a *Atropa belladonna, Datura stramonium, Hyoscyamus niger,* fajok jellemző alkaloidját.
- Az atropin: izgatja a központi idegrendszert, elősegíti a pupillatágulást, növeli a szívfrekvenciát.



XIX. század

- **F. Gaedcke 1855**-ben izolálta a **KOKAINT**, az *Erythroxylon coca L.* (D-Amerika) cserje jellemző alkaloidját
- Kezdetben: morfinisták leszoktatására, ill. „frissitőként”
- Későbbiekben: helyiérzéstelenítés (szemészet), kábítószer



XIII. Leo pápa (1810-1903): Vin Mariani

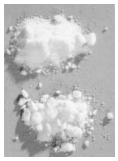
Kokain - cocaine - Coca Cola

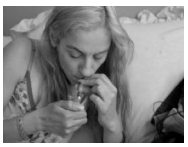
Mint „frissitő” …

Mint gyógyszer …

Dr. John Stith Pemberton,1886: French Wine Coca

Mint kábítószer …



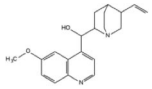


Kokain - cocaine - Coca Cola

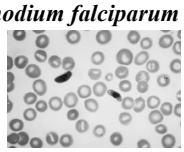
New Orleans: Gyógyszerészeti Múzeum

XIX. század (c)

- **P. J. Pelletier - J. Caventou 1820** -ban izolálják a **kinin**t (quinine), a Cinchona fajok kérgéből (lázcsökkentő, fájdalomcsillapító, antimaláriás hatás)



- Kórokozó: ***Plasmodium falciparum*** (protozón)



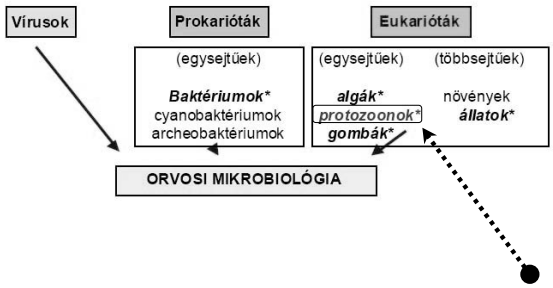
- „Ismert tulajdonsága”: keserű („fluoreszkál”)

MALÁRIA

➢ **Malária:** Járványos betegség. A világon a halálozási okok között ma is még előkelő helyen áll. Különösen a trópusi országokban gyakori. A *Plazmodium falcifarum* (ill. *P. vivax, P. ovale, P. malariae*) nevű élősködő okozza, melyet az ***Anopheles*** szúnyog nőstényei terjesztenek - azaz vektorai-.

The *Anopheles gambiae* mosquito, which transmits the malaria parasite (CDC).

➢ **Tünetei:** szúnyogcsípés után 6-16 nappal kezdődnek hidegrázással, erős verítékezés követ, majd 48-72 óránként ismétlődnek a rohamok. Lép-, májduzzanat, súlyos formában idegrendszeri jelek és veseelégtelenség. A vörösvérsejtek szétesése következtében a vizelet sötét színű lehet.



19. század festékanyagai: ásványok

(festékipar gyógyászati jelentősége…)

Lapis lazzuli

Cinabre

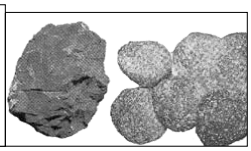
HgS

Malachite

$Cu_2CO_3(OH)_2$

19. század festékanyagai: festő-növények

Indigo

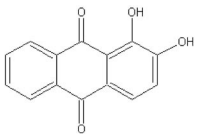


Rubia tinctorum
(alizarin)

19. század festékanyagai: festő-növények

Rubia tinctorum L. *(festőbuzér)*

Alizarin:



1,2-dihydroxyanthraquinone

Nagy változást kiváltó „betegségek”

- **<u>PESTIS</u> (XV. szd): hatására háttérbe szorul a dogmatika, skolasztika; kialakul a humanizmus, reneszánsz, reformáció**
- **<u>SZIFILISZ:</u> (XVI. szd): megváltoztatta az emberek életmódját, szokásait, öltözködését**

SZIFILISZ

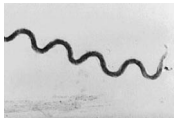
A szifilisz (luesz, vérbaj) a *Treponema pallidum* nevű baktérium által okozott nemi úton terjedő betegség. Drámai módon jelent meg Európában, amikor VIII. Károly, francia király **1495**-ben meghódította Nápolyt, zsoldosai a helyi lakossággal történt szexuális kapcsolataik révén megfertőződtek, ezután a fertőzés gyorsan elterjedt egész Európában: „francia betegség” *(morbus gallicus).* Valószínű, hogy már a középkori a prehistórikus Európában is létezett.

Vérbajosok kezelése: Velence, 1498

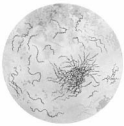
Dürer metszete a vérbajról, 1496

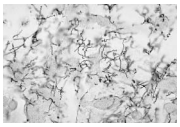
SZIFILISZ GYÓGYKEZELÉSE

- **Évszázadokon keresztül higannyal kezelték (kenőcsök, tabletták vagy gőzfürdők formájában).**
- **19. század során inkább a kálium-jodidot alkalmazták, de még ez sem hozott igazi eredményt.**
- **Fritz Schaudinn 1905-ben felfedezte a szifilisz kórokozóját, a *Treponema pallidum* baktériumot.**



Első felvétel a kórokozóról, 1905





Treponema pallidum: spirocheta - - baktérium

SZIFILISZ GYÓGYKEZELÉSE

-1906-ban **August von Wassermann** kidolgozta azt a vizsgálatot, amelyet aztán róla neveztek el. Ez a „Wassermann-teszt” lehetővé tette a szifiliszes fertőzés korai felismerését.

- 1910-ben **Paul Ehrlich** német kutató-orvos és japán asszisztense, **Sachahiro Hata** több száz próbálkozás után megtalálta az első hatékony gyógyszert, a **„Salvarsan”**-nak nevezett arzénos keveréket.

August von Wassermann(1866-1925)

Paul Ehrlich (1854-1915) and **Sachahiro Hata** (1873-1938)

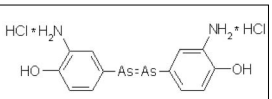
Korai felismerésre, kezelésre figyelmeztető korabeli USA plakát

SZIFILISZ GYÓGYKEZELÉSE

Horváth Attila: Lopakodó járvány - A nemi úton terjedő fertőző betegségek (http://www.mindentudas.hu/horvathattila/20050509horvath1.html)

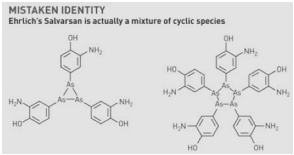
SALVARSAN:

- **bevezetése: 1910, Hoechst**
- **<u>„FESTÉK-VEGYÜLETEK IPARA”</u>**
- **606-ik tesztelt vegyület**
- **914-ik: neosalvarsan**



- 4,4'-(1,2-diarsenediyl)bis [2-aminophenol] dihydrochlorid

<u>Valódi szerkezete (2005 !!!):</u>



The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate Nicholas C. Lloyd, Hugh W. Morgan, Prof., Brian K. Nicholson, Prof. *, Ron S. Ronimus, Dr.; 2005.

<u>Ehrlich felfedezéséről:</u>
“Ebben semmi különös nincs. Hét éven át pechem volt aztán egy adott pillanatban szerencsém. A sikerhez négy dolog kellett: pénz, ügyesség, türelem, szerencse.”

EHRLICH RECEPTORELMÉLETE

- ***„KÓROKOZÓKAT MEG LEHET SZELEKTÍVEN CÉLOZNI”*** **(!)**
- **Langley (1878): „receptor-szubsztancia”**
- **<u>EHRLICH (1887):</u>**

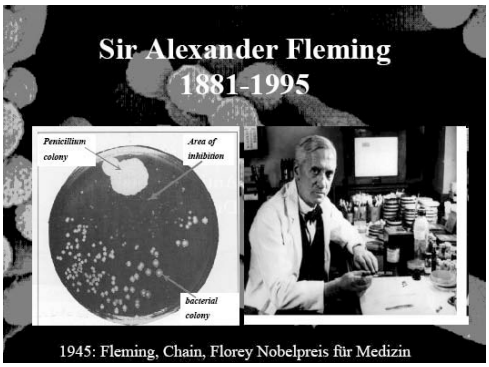
  (1.) ***„kell lenni egy specifikus kötődési helynek, amin keresztül a gyógyszerek, ill. hatóanyaga-ik kifejtik hatásukat”;***

  (2.) a gyógyszerhatás alapfeltétele a gyógyszer és valamely sejtalkotó elem „kapcsolódása”

Penicillin …

A penicillin „népszerűsítése" utcai plakáton, USA, 1944.

Fleming és a penicillin



XIX. század

Semmelweis Ignác 1847-ben javasolja a **klóros viz**es kézmosást

Koch 1876-ban bebizonyítja, hogy a **lépfenét** egy korábban felfedezett pálca alakú baktérium (bacillus) okozza, 1882-ben a tuberkulózis, majd a kolera bakteriális úton terjedő **fertőző betegség jellegét** is igazolja

L. **Pasteur** (1822-1895) vakcinálási kísérletei révén felfedezi a **veszettség elleni aktív immunizálás**t

E. **Behring** 1890-ben a diftéria, majd 1892-ben a tetanusz elleni **passzív immunizálás**t fedezi fel

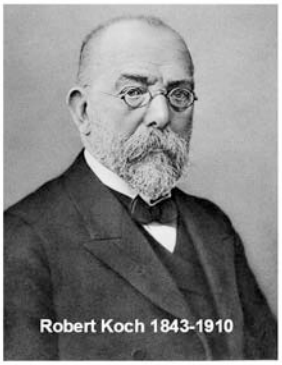
S. **Kitasato** 1894-ben a **pestis kórokozóját** izolálja, majd a vérhast okozó baktériumot is izolálta

J. **Lister** 1867-ben javasolja a **karbolsav**at (fenol, C_6H_6O) a sebészi fertőtlenítésre

Semmelweis szülőháza, jelenleg: Orvostörténeti Múzeum

http://www.semmelweis.museum.hu/

KOCH POSZTULATUMOK



1876 KOCH POSZTULÁTUMOK:

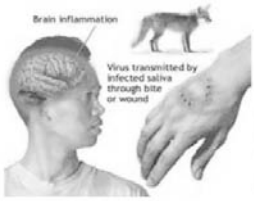
- A mikroorganizmus a beteg állatban mindig megtalálható, az egészségesben nem
- A mikroorganizmus a beteg állatból izolálható, és táptalajon kitenyészthető
- Az így tenyésztett mikroorganizmus fogékony állatba oltva hasonló betegséget vált ki
- A kísérletesen megfertőzött állatból visszatenyészthető a mikroorganizmus

KÓRKÉP - KÓROKOZÓ
SZILÁRD TÁPTALAJ

Pasteur és a veszettség

Louis Pasteur 1822 - 1895

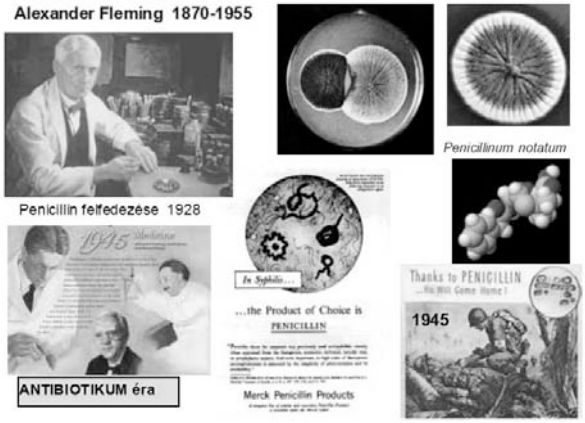
A KÓROK FELISMERÉSE
a kórokozó még ismeretlen
⇩
megelőzés
⇩
VÉDŐOLTÁS



Antimikróbás hatóanyagok megismerése

Leeuwenhoek	1674	MÓDSZER
Jenner	1796	TAPASZTALAT. MEGELŐZÉS
Semmelweis	1847	
Pasteur	1885	
Koch	1876	KÓROKOZÓK
Ivanovszkij	1892	
Ehrlich	1910	GYÓGYSZEREK
Fleming	1928	

Fleming és a penicillin



Antimikróbás hatóanyagok felfedezése

ANTIBIOTIKUMOK

The emergence of resistance

1941	Penicillin	1960	Methicillin
1943	Streptomycin	1962	Lincomycin
1945	Cephalosporins	1962	Quinolones
1950	Tetracyclines	1970	Penems
1952	Eryrthromycin	1980	Monobactams
1956	Vancomycin	2000	The end of the antibiotic era ?

Hazai gyógyszergyárak kialakulása …

Gyógyszergyárak fejlődése I.

1867: Központi Magyar Gyógyszerészeti Művegyészeti Vállalat Rt. (Soroksár), csak kb. 10 évig működött

1901: **RICHTER GEDEON** Gyógyszergyár Rt.
(organoterápiás készítmények: hipofízis-hátsólebeny-kivonat: Glanduitrin, digitálisz, anyarozs készítmények, alkaloidok: atropin, homatropin, hioszciamin,)

1905: GALENUS Gyógy- és Vegyszergyár Rt., 1930-tól Magyar Pharma Gyógyáru Rt., 1957-től: **REANAL** Finomvegyszer Rt. (vegyszerek, fertőtlenítők, növényvédőszerek)

1910: ALKA Vegyészeti Gyár, 1913-tól **CHINOIN** Gyógyszer Rt.
(alkaloidok: atropin, homatropin, hioszciamin, papaverin, antibiotikum, stb.)

1912: Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (gyógytápszerek, galenusi preparátumok), később **EGIS** Gyógyszergyár Rt. (szerobakteriológiai termékek, sertéspestis elleni oltóanyag, lépfene elleni vakcina)

Gyógyszergyárak fejlődése II.

1912: **PHYLAXIA** Szérumtermelő Rt.
(szerobakteriológiai termékek, sertéspestis elleni oltóanyag, lépfene elleni vakcina)

1912: **ALKALOIDA** Vegyészeti Gyár (Kabay János), ma ICN
(morfin alkaloid előállítása mákgubóból)

1952: Hajdúsági Gyógyszergyár, **BIOGAL Gyógyszergyár Rt.**
(penicillin származékok, széles spektrumú antibiotikumok)

1954: **HUMAN** Oltóanyagtermelő és Gyógyszergyártó Rt.
(oltóanyagok, szerobakteriológiai készítmények, vérkészítmények, infúziók)

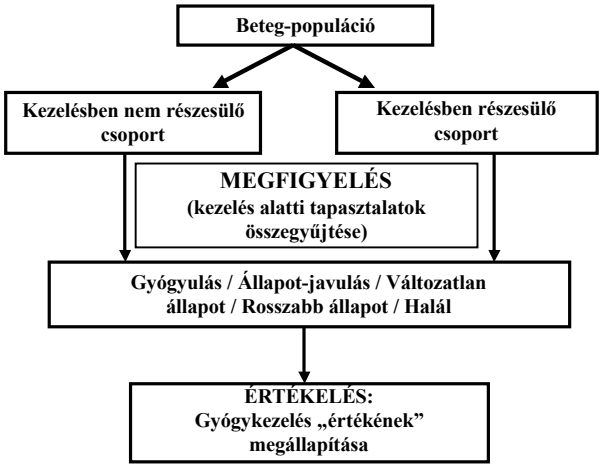
1990 után: Pharmavit Rt., Pharmamagist Kft., Bioextra Kft., Extractum Kft., Pannonpharma Rt.

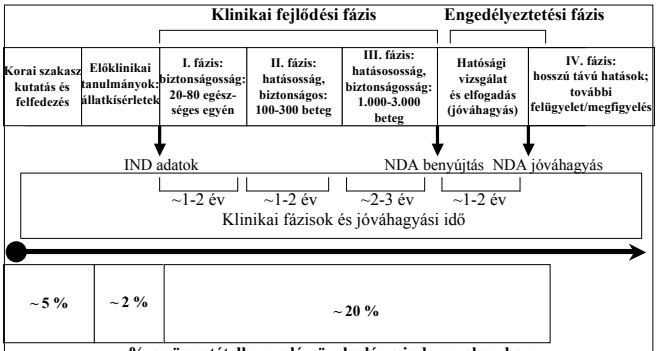
Gyógyszerré „válás” X.

PTE ÁOK Gyógyszerésztudományi Szak

Gyógyszerészeti Intézet

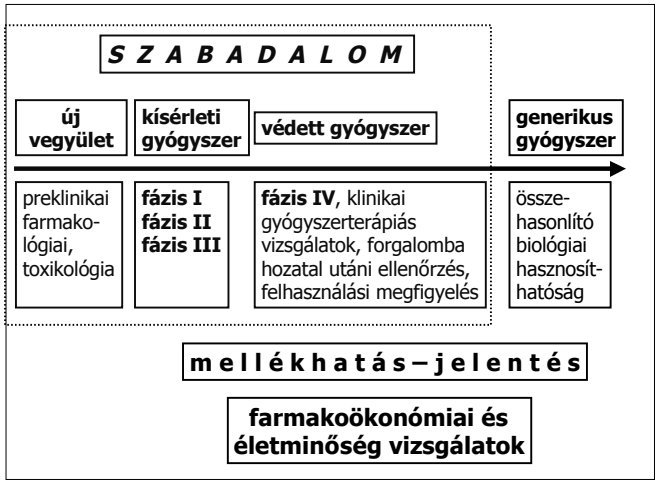
Gyógyszerügyi ismeretek I.





A gyógyszer fejlesztése és engedélyeztetése

Engedélyező hatóságok:
FDA: Food and Drug Administration (USA); OGYI: Országos Gyógyszerészeti Intézet,
IND: Investigation New Drug Application;NDA: New Drug Application



Gyógyszerek törzskönyvezése

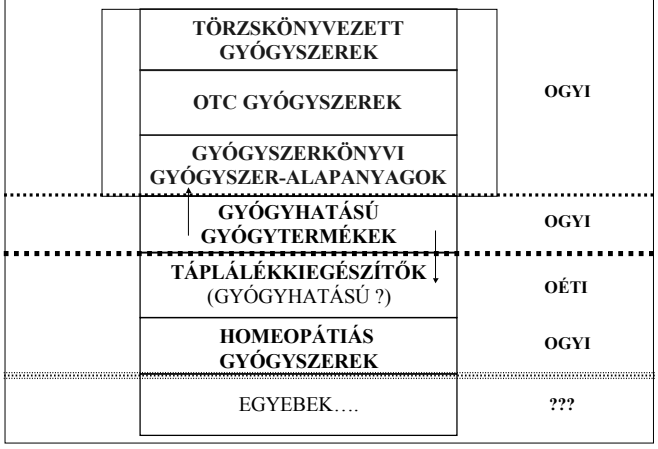
„Szakmai szempontból a törzskönyvezés nem bejegyzés, hanem folyamat, melyet két:
a bejegyzés előtti, értékelési és a bejegyzés, forgalomba hozatal utáni szakaszra oszthatunk."

(Paál Tamás, OGYI)

Törzskönyvezett gyógyszerek száma:

Magyarország	**kb. 9-10 ezer**
Ausztria	kb. 13-16 ezer
Hollandia	kb. 13-15 ezer
Csehország	kb. 15-17 ezer
Bulgária	kb. 9-11 ezer

„Gyógyításra" használt készítményeink …



Kiegészítő fogalmak, magyarázatok a tanultakhoz …

Preklinikai fázis

A gyógyszerfejlesztésben preklinikai fázisként jelölhető a kutatások **nem humán stádiuma**, azaz állatkísérletes modellek, toxikológiai vizsgálatok. A preklinikai fázis a klinikai fázisokat megelőző humán – lényegében *fázis I vizsgálatokat* is lefedheti.

Fázis I. vizsgálat

A **fázis I** vizsgálatok klinikai farmakológiai (preklinikai), alapvetően **tolerabilitási** vagy **biztonsági vizsgálatok**. E vizsgálatok feladata a vizsgálati készítmény (*gyógyszerjelölt*) humán tolerálhatóságának – mellékhatásprofiljának, farmakokinetikájának, illetve egyes esetekben farmakodinámiás hatásának megállapítása.

A fázis I vizsgálatok résztvevői általában **egészséges önkéntesek**. Különleges esetekben, pl. citosztatikus vagy antiretroviralis készítményekkel végzett fázis I vizsgálatokban az egészséges személy részére indokolatlanul magas kockázat miatt a vizsgálati alany a célbetegségben szenvedő beteg.

Fázis II. vizsgálat

A fázis II vizsgálatok a farmakodinamikai tulajdonságok, terápiás hatékonyság feltérképezését célozzák. A fázis II vizsgálatok során részesül **először a beteg vizsgálati populáció, terápiás céllal** a *gyógyszerjelölt*tel kezelésben.

A fázis II vizsgálatok **dóziskereső jellegűek, homogén** (monomorbid, hasonló betegségstádiumú) **betegcsoport** bevonásával történnek.

Fázis III. vizsgálat

A fázis III vizsgálatok nagyobb, a fázis II-nél **inhomogénebb** (azaz életszerűbb) vizsgálati populáción történő vizsgálatok. Céljuk a **dózis-terápiás válasz** felmérése, a **kockázat-haszon arány**ának értékelése még a törzskönyvezés előtt. A változatos (multimorbid, a célbetegség különböző stádiumaiban szenvedő, konkomittáns kezelésben részesülő), **sokezres** lélekszámú betegcsoport lehetővé teszi a **mellékhatásprofil** további finomítását.

Fázis IV. vizsgálat

A fázis IV vizsgálat a gyógyszer törzskönyvezését **követő összes olyan vizsgálat**, amelyben a vizsgálati készítményt annak elfogadott indikációjában és adagjában alkalmazzák. A fázis IV vizsgálatok olyan kutatások, amelyek kivitelezése nem szükségszerű a készítmény törzskönyvezéséhez, de az optimális gyógyszeres terápiát célozzák.