

A gyógyszerkémia alapjai

Kémia BSc vegyész szakirány

előadó: dr. Juhászné dr. Tóth Éva

Elérhetőség: Szerves Kémiai Tanszék , E-408 labor

E-mail cím: tothev@gmail.com

Honlap: <http://szerves.science.unideb.hu>

A kurzus kódja: TKBE0305 – 3 kr

Előfeltétel: TKBE0302 Szerves kémia II.

A kurzus célja : A legismertebb gyógyszerek bemutatása, csoportosítása, alkalmazása és szintézise általános szerves kémiai ismeretek alapján

Ajánlott irodalom:

- Tőke László, Szeghy Lajos: Gyógyszerkémia I-II, Tankönyvkiadó , Budapest, 1992
- Szász György , Takács Mihály , Végh Antal: Gyógyszerészi kémia 1-2 kötet, Medicina, Budapest, 1990
- Bernáth Gábor: Gyógyszerészi kémia I-III, Egyetemi jegyzet, Szeged, 1990-1992
- Ruben Vardanyan and Victor Hruby: Synthesis of Essential Drugs

A gyógyszerkémia története

A gyógyszerkémia definíciója:

„A gyógyszerkémia a biológiailag aktív vegyületek felfedezésével, azonosításával, kifejlesztésével és hatásmechanizmusának tisztázásával foglalkozó tudomány” (Burger, A.: Medicinal Chemistry. 2nd Edition Intersc. New York, 1960)

A gyógyszerkémia „feladatai” közé tartozik a természetes anyagok izolálása, az új vegyületek szintézise, biológiai hatásának elemzése, szerkezet-hatás összefüggések keresése, a különböző receptorokkal való kölcsönhatás feltérképezése, a transzport és eloszlási folyamatok feltárása, valamint a metabolikus transzformáció más vegyületekké.

Határterületen mozgó tudomány: szerves-, fizikai-, analitikai-, biokémia, farmakológia, mikrobiológia, biofizika

A természeti népek gyógyításában a pszichés hatású elemek és a racionális tapasztalatok keveredtek. A gyógyítást a varázsló vagy a sámán végezte és az általuk alkalmazott növényi, állati és ásványi termékek voltak a mai értelemben vett gyógyszereink elődei.

A gyógyszerkémia története

Ókori Kína: ismerték a diétás étkezés, napfürdőzés kedvező hatásait; alkalmazták a himlő ellen a vakcinációt.

Az ópiumot, hasist, mandragórát műtéti narkózisra használták. Gyógyszerkönyvük (kínai nagy fűvészkönyv, Pen Cao Csing) kb. ötezer éves.



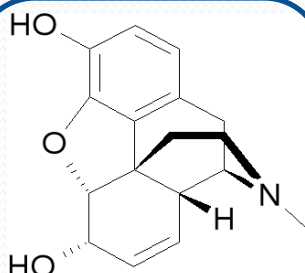
zöld mák



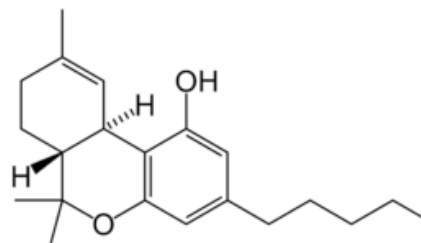
indiai kender
Cannabis sativa



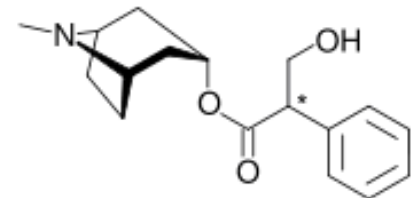
mandragóra
gyümölcssei



morfin



tetrahidrokannabinol



atropin

A gyógyszerkémia története

 ASUKA CRUISE

A zsidók: az egészségügyi intézkedéseket a Talmud vallási parancsaival vitték keresztül. Tiltották a – forró égöv alatt gyorsan romló – serteshús fogyasztását. Megkövetelték a fiúgyermekek körülmetélését, a nők rituális fürdését, valamint a betegek elkülönítését.

Ókori Egyiptom: 800 orvosi recept; hagyma, fokhagyma rendszeres fogyasztása; trachomás szembetegség ellen a szemhéj malachitzöldes festése. A gyógyítás egyiptomi istene *Pharmaki* (biztonságnújtó) → a gyógyszerészi tudományos tevékenység nemzetközileg használt “*Farmacia*” megjelölése.



malachit ásvány
bázisos rézkarbonát
 $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$



malachitzöld

www.asukacruise.co.jp
Copyright © NYK Cruises Co., Ltd.

Malachit ásvány őrleményéből az ókor óta készítenek pigmentet (malachitzöld). Egyiptomban szemfestéknek is használták, és ez volt a Nílus színe.

A gyógyszerkémia története

 ASUKA CRUISE



India: a “gyógyszerkészítők” a kasztrendszer legfelsőbb fokán álltak. Alkalmazták a ricinust és a gyömbért, az ásványi eredetű anyagok közül pedig a bóraxot, a timsót, a szódát és az arzénessavat. Ismerték a vászonfehérítést, a kelmefestést, a szappanfőzést, erjesztéssel pedig sört tudtak előállítani.



Ricinus communis



Zingiber officinale gyömbér



Bórax
 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$



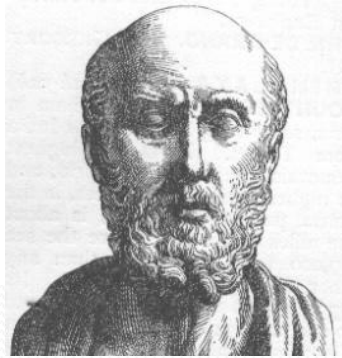
Timsó
 $(\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O})$



Szóda
 Na_2CO_3

www.asukacruise.co.jp
Copyright © ASUKA Cruises Co., Ltd.

A gyógyszerkéemia története



Hippokratesz



Galenus

Ókori görögök: alkalmazták az egyiptomiak ismereteit

HIPPOKRATESZ (i.e. 460-370) receptjeiben felfedezhető az indiai és egyiptomi eredet. Tanításának egyik alaptétele: az emberi test képes saját erőből legyőzni a betegségeket, az orvos legfontosabb feladata ezt elősegíteni. (Hippokrateszi eskü: ókori görög orvosok esküje)

Hippokratesz gyógyszerészeti ismereteit **GALENUS**-nak (i.sz. 130-200) a gyógyítás módszereiről írt munkája őrizte meg.

A gyógyszereket ő először rendszerbe foglalta. Szerinte a növényi, az állati és az ásványi eredetű anyagokban meg kell találni a gyógyításra alkalmas hatóanyagokat és azokat az emberi szervezet számára hasznosíthatóvá kell formálni. Neki tulajdoníthatóan a laboratóriumban készült gyógyszereket *galenikumok*nak nevezzük. A napjainkban készült tablettákat, injekciókat stb. pedig a *neogalenikum* elnevezéssel illetjük.

Hippokrateszi eskü

„Esküszöm Apollóra, az orvosra, Aesculapiusra, Hygeiara és Panaceára – és tanúimul hívok minden istent és istennőt --, hogy értelmi képességemnek megfelelően tartom magam a következő eskühöz:

Mesteremet és tanítómat éppúgy tiszteletben tartom, mint saját szüleimet, s életemet megosztom vele és mindent megfizetek neki, amivel tartozom és amit kér. Gyermeküket testvéreimnek fogom tekinteni, s tanítom őket erre a mesterségre, ha kívánják, fizetség és szerződés nélkül. Tanítani fogom ezt a művészetet a gyermekeimnek, s az engem tanító mester fiainak és a tanítványoknak, akik elkötelezték magukat és elfogadták a szakma szabályait; de senki másnak nem tanítom. Képességemnek és ítéletemnek megfelelően előírom mindazt, ami szükségesnek tűnik pácienseim javára és senkinek sem fogok ártani. Még kérésre sem fogok halálos gyógyszert felírni senkinek, s nem adok olyan tanácsot sem, amely valakinek halálát okozhatja. Nőnek nem adok eszközöket az abortuszhoz. Megőrzöm életem és működésem tisztaságát. Nem használok kést, még az olyan betegeknél sem, akik kőtől szenvednek; az ilyen operációt a sebészeknek hagyom. Csakis a betegek érdekében lépek be minden házba, de sohasem azért, hogy ártsak valakinek. Nem csábítom el, s nem létesítek szexuális kapcsolatot a háztartás női vagy férfi tagjaival, akár szabadok, akár rabszolgák. Bármilyen szakmai vagy magánéleti titkokat látok vagy hallok, a titkokat megőrzöm és nem mondom el senkinek. Ha hűséges maradok eskümhöz, akkor boldogulhatok életemben és munkásságomban, tisztelni fog mindig mindenki; de ha áthágom vagy megsértem azt, az ellenkezője történhet velem.”

A gyógyszerkéemia története

Az **alkímia** (az anyag átalakításának tudománya; XIV – XVI. század): Fő célja: az aranykészítés közönséges fémekből a “bölcsök kövé”-nek segítségével. Vizsgálódásaik során számos hasznos kémiai ismeretet szereztek; felfedezték a cukrot.

A reneszánszkori természettudományos gondolkodásfejlődésének eredményeként kialakult a **jatrokémia** (orvosi kémia, XVI.-XVIII. sz.). Célja a kémia gyógyászati alkalmazása és gyógyszerek előállítása volt. Legfőbb képviselője **PARACELSUS** (svájci származású) volt.



PARACELSUS

1493-1541

Az alkímiát a gyógyszerkészítés szolgálatába kívánta állítani. *Gyógyszerei elsősorban gyógynövényekből és fémekből készültek (a gyógyászatban elsőként alkalmazott különböző fémsókat, mégpedig sikerrel), amelyek közvetlenül a természetben megtalálható formában nem használhatók gyógyításra, ezért szükség van az orvosra – mint alkimistára – aki belőlük megfelelő főzetet, kenőcsöt készít. Helyesen következtetett a foglalkozási betegségekre. Nevéhez fűződik a hatóanyag fogalma, továbbá neki is köszönhető, hogy a kémia megbecsült tudománnyá vált.*

A gyógyszerkémia története

Az orvosi és gyógyszerészi foglalkozás ebben az időben kezdett elkülönülni egymástól, megjelentek az önálló gyógyszertárak és gyógyszerészek.



1742-1786

SCHEELE (német származású gyógyszerész): 14 éves korában gyógyszertári gyakornokként kezdte pályafutását Németországban. A tűzről és levegőről szóló tanulmányának köszönhetően **33 éves korában a Svéd Tudományos Akadémia tagjai** sorába választotta. Az ő nevéhez fűződik a *glicerin*, a *szerves savak* (pl. *citromsav*, *tejsav*, *borkősav*), az *oxigén* („tűz-levegő”), a *klór*, a *hidrogén-cianid*, stb. felfedezése (szokása volt, hogy az általa felfedezett kémiai anyagokat meg is kóstolta, korai halálát feltehetően higanymérgezés okozta.)

A gyógyszerkémia története

A XIX. századtól a gyógyszerészet a kémiától külön úton járt, de mégis a gyógyszerészet tudományos alapjait változatlanul a kémia adta.



1803-1873

LIEBIG-et (német vegyész) tekintjük *az első egyetemi kémiai iskola megalapítójának*. Ő állította elő először a *klorál-hidrátot* (triklóracetaldehid-monohidrát), amit harminc évvel később már altatóként alkalmaztak. Ugyancsak nevéhez fűződik a szerves mikroanalitika alapelveinek kidolgozása (analitikai módszert dolgozott ki a szén, a hidrogén és a halogének meghatározására).



1783-1841

SERTÜRNER (német vegyész, gyógyszerész) 1806-ban máktokból *izolálta az ópium fő hatóanyagát*, egy rendkívül erős fájdalomcsillapító és bódító hatású szert. Morpheus, a jó álmok istene után *morfiumnak* nevezte. Ez volt az első alkaloid!

A gyógyszerkémia története



1800-1882

WÖHLER (német kémikus) kísérletesen döntötte meg a “*vis vitalis*” (életerő) elméletet /azokat a vegyületek tekintették szervesnek, amelyek előállítására csak az élő szervezetek életerője képes/. 1824-ben **először állította elő dicianból** a növényi eredetű **oxálsavat**, majd 1828-ban az ásványi eredetű (szervetlen) **ammónium-cianátból** a vizeletben előforduló **karbamidot** (szerves). Ezzel a szintézissel a szintetikus kémia és a gyógyszerek előállításának új korszaka vette kezdetét, amelyet ma is a fejlődés rugójának tekintünk.

Oxálsav előállítása



Karbamid előállítása

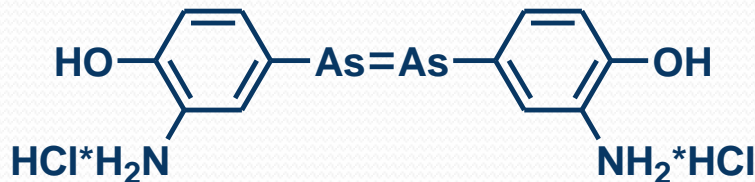


A gyógyszerkémia története



1854-1915

PAUL ERLICH (német tudós) a *tudományos gyógyszerkutatás, a kemoterápia megalapítója*. 1908-ban orvosi-élettani Nobel díjat kapott. Szerinte az *eredményes kutatás feltétele: a pénz, a türelem, az ügyesség és a szerencse*, melyek a kísérletes tudományos munkának ma is fontos elemei. Ő fogalmazta meg a **„mágikus golyó” elvét**. Szerinte ha csak abba a sejtbe juttatjuk a hatóanyagot amelyikbe kell, akkor csak a beteg sejt pusztul el és a szervezet más sejtjei nem károsodnak. Tanítványával, Hata-val végzett kísérletei során; a 606-os számú kísérletben sikerült előállítaniuk azt az arzeno-benzol származékot (**Salvarsan**-nak nevezték), amely a szifilisz kórokozójára hat, és „bámulatosan” gyógyítja a betegséget.



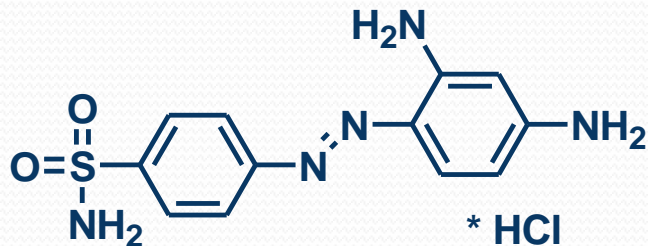
Salvarsan

3,3'-diamino-4,4'-dihidroxi-arzenobenzol-dihidroklorid

A gyógyszerkémia története



1895-1964



Prontosil

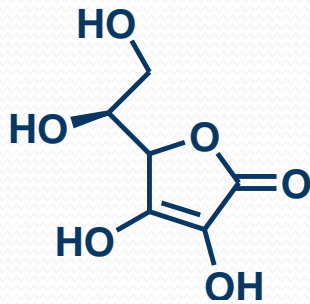
4-[(2,4-diaminofenil)azo]benzolszulfonamid

GERHARD DOMAGK (német tudós) Ehrlich tapasztalatait követve kereste azt a gyógyszert, amely képes lesz a szervezeten belül a bakteriális fertőzés legyőzésére. 1939-ben orvosi-élettani Nobel díjat kapott a *Prontosil* – az első szulfonamid alapú gyógyszer-antibakteriális hatásának felfedezéséért. Szisztematikus módszerrel új festék- és gyógyszer-molekulákat keresett, és észrevette, hogy az egyik narancsvörös színű festéknek antibakteriális hatása van az egerek *Streptococcus*-fertőzésével szemben. Később megállapították, hogy ebből a festékből a szervezetben redukció útján *p*-amino-benzolszulfonsavamid (PABS) hasad le, amely valójában a gyógyhatás hordozója.

A gyógyszerkémia története



1893-1986

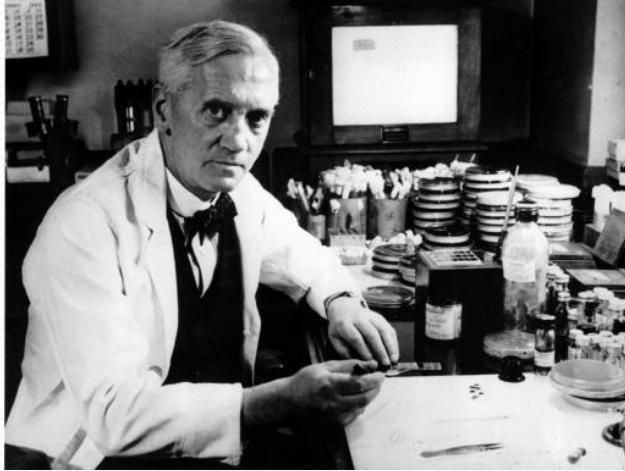


aszkorbinsav

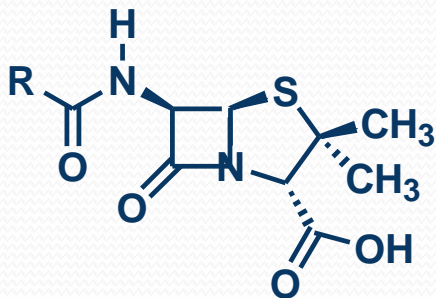
(*R*)-3,4-dihidroxi-5-((*S*)-1,2-dihidroxi-1-etil)furán-2(5*H*)-on

SZENT-GYÖRGYI ALBERT (magyar kutató orvos) a sejtlélegzés tanulmányozása során bizonyos növényekből - narancs, citrom - sikerült izolálnia egy redukáló "ágens"-t, amely blokkolja a peroxidáz típusú enzimek hatását. Ezt a hexuronsavval (az 1920-as években, amikor felfedezték, de még a szerkezetét nem ismerték, így nevezték) azonos anyagot nevezte el, utalva az anyag *skorbutot megszüntető hatására, aszkorbinsavnak, vagyis C-vitaminnak*. Előállításához bőséges forrást jelentett a Szeged környéki paprika. 1937-ben **orvosi-élettani Nobel díjat** kapott a „biológiai égsfolyamatok terén tett felfedezéseiért, különösen a C-vitamin, valamint a fumársav-katalízis vonatkozásában”. A C-vitamin szerkezetének felderítéséért 1937-ben, W. Haworth kémiai Nobel díjat kapott.

A gyógyszerkémia története



1881-1955



Penicillin alapváz

Az *antibiotikum-kutatás* és - ipar története **FLEMING** (skót orvos, 1945-ben orvosi Nobel díjat kapott) véletlen felfedezésével kezdődött 1928-ban. Megalapította, hogy a *Staphylococcus* baktérium tenyészetében megtelepedett penész gomba olyan anyagot termel, amely a baktériumokat elpusztítja. Később ezt az anyagot **H.W. FLOREY** és **E.B. CHAIN** izolálta, melyet az antibiotikumot termelő *Penicillium notatum* gomba neve után **penicillinnek** nevezték el.

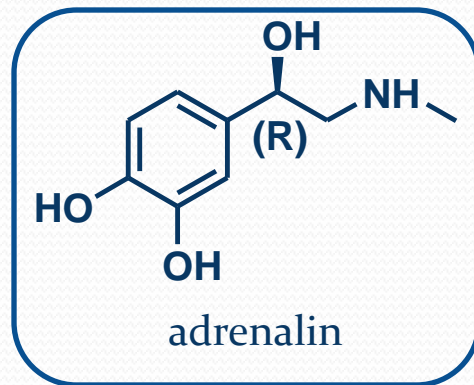
A magyar gyógyszeripar fejlődése

Gyógyszeriparunk Európában a legrégebbiek közé tartozik. Már 1867-ben működött gyógyszergyár Magyarországon.

A hazai gyógyszeripar megteremtése **Richter Gedeon** (1872-1944) gyógyszerész nevéhez fűződik (**Kőbányai Gyógyszerárugyár, alapítva 1907, mai Richter Gedeon Rt.**), akinek első saját gyári készítménye az állati mellékveséből kinyert adrenalin volt, melynek oldata *Tonogén*[®] néven került forgalmazásra (a mai napig forgalmazott, ismert termékei: Hyperol (hatóanyaga: karbamid-hidrogén peroxid), Kalmopyrin(hatóanyaga: kalciumacetilszalicilát)).



Richter Gedeon



A magyar gyógyszeripar fejlődése

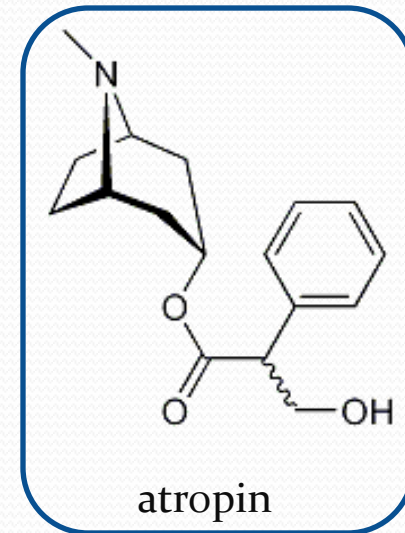
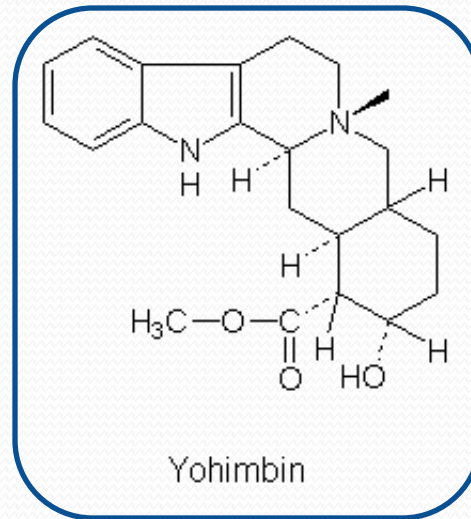
A **Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyárát** (1913-ban vette fel ezt a nevet) *Wolf Emil* alapította 1910-ben *Alka Vegyészeti Gyár* néven, akit jelentős személyes és szakmai kapcsolatok fűztek a magyar szerves kémia alapítójához, *Zemplén Gézához*. A Chinoin-gyár kezdeti gyógyszertermékei között találjuk a *johimbint*, az *atropint* stb., a későbbiekben pedig a húgyhajtókat, az altatókat, a szulfonamidokat, antidiuretikumokat, a hormonokat, a vitaminokat, stb. A II. világháborút követően ugyancsak itt oldották meg a penicillin ipari termelését.



Wolf Emil
1886-1947



Zemplén Géza
1883-1956



A magyar gyógyszeripar fejlődése

1912-ben alapították a **Phylaxia Szérumtermelő Rt.-t.**, amely az első állatgyógyászati oltóanyagokat, valamint laboratóriumi diagnosztikumokat előállító intézet volt. Az idő előrehaladtával egyre nagyobb teret nyert az embergyógyászatban is az állati immunszérumok terápiás alkalmazása (pl. diftheria, tetanusz) a gyógykezelésben, így végül is a Phylaxiából 1954-ben kivált az ezzel foglalkozó Human Osztály (szérumokat, vakcinákat gyártottak) és **HUMAN Oltóanyagtermelő és Kutató Intézet** néven (ma **HUMAN Rt.**) önálló vállalattá alakult .

Az 1913-ban alapított **Egyesült Gyógyszer-és Tápszergyár (Egyt)** az ipari méretű tápszergyártás hazai megteremtője. Fenállásának első 20 évében csak gyermektápszereket, malátakészítményeket és galenikus preparátumokat állított elő. **1985**-ben felvette az **EGIS** nevet. A névváltoztatás fő indoka az volt, hogy az EGYT-t sok külföldi partner egyiptomi cégnek hitte. (Az EGIS a görög *aigis* szóból ered, mely Pallasz Athéné pajzsára utal és a védelem szimbóluma). Ismertebb sikeres készítményei: Radipon, Germicid.



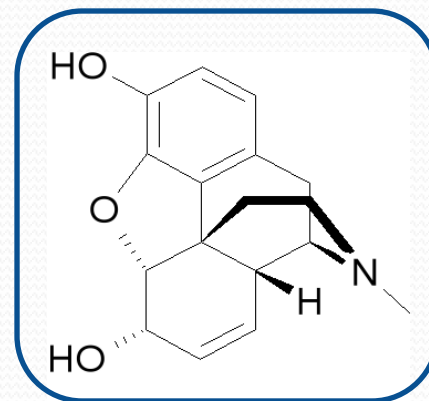
A magyar gyógyszeripar fejlődése

Magyarországon a tiszavasvári (akkori Büdszentmihály) **Alkaloida és Vegyészeti Gyár** alapítása (1927) *Kabay János* gyógyszerész nevéhez fűződik, aki az értéktelen mákszalmából a morfin kinyerésére világszabadalmat dolgozott ki.



Kabay János

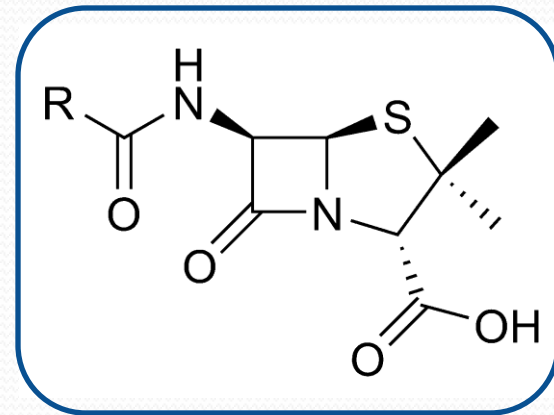
(1896-1936)



morfin

A magyar gyógyszeripar fejlődése

A penicillin nagyüzemi előállítására létesítették 1952-ben *Debrecenben* a **BIOGAL Gyógyszergyárat** (eredeti nevén Hajdúsági Gyógyszergyárat, amely a Rex Gyógyszerüzemmel 1963-ban egyesülve vette fel az említett nevet). **Mai neve: TEVA Magyarország Zrt.**; a debreceni Biogal és a gödöllői Human gyógyszergyár mellett az egykori Humanpharma és Humantrade gyógyszerforgalmazó vállalatokból jött létre 1993-ban. A több mint száz éves TEVA, a világ vezető innovatív generikus gyógyszervállalata. Magyarország a TEVA európai gyártási és kutatásfejlesztési központja. Hazai hatóanyaggyártásunk fő felvevő piaca az Európai Unió és az Amerikai Egyesült Államok.



penicillin

A magyar gyógyszeripar fejlődése

A magyar gyógyszeripar a II. világháború után

A második világháború az exportra és az alapanyag-behozatalra is negatív hatással volt. A világháború után mind a kutatás, mind a gyártás területén jelentős visszaesés következett be, a lemaradás elkerülhetetlen volt a háborút közvetlenül nem tapasztaló országokhoz képest.

A gyógyszeripar 1948. évi államosítása teljesen megváltoztatta a termelés és kutatás szerkezetét. Az 1950-es és az 1960-as években alakultak ki azok a gyógyszergyárak, amelyek tulajdonképpen a mai gyógyszerpiacon a vezető hazai gyógyszergyárak közvetlen elődeinek tekinthetők (*Richter, Egis, Chinoin, Biogal, Human, Alkaloida*). A kisebb üzemeket felszámolták (1939-ben még 40 gyógyszergyár, ill. gyógyszereket előállító laboratórium működött), illetve nagyobb egységekbe tömörítették, s a Gyógyszeripari Egyesülés keretében öt gyógyszergyár működött tovább: a **Chinoin**, a **Kőbányai Gyógyszerárugyár** (azaz 1951-ig a Richter-gyár, a Kőbányai Gyógyszerárugyár külföldön mindig Richter Gedeon Rt. néven szerepelt.), az **Alkaloida**, a Wander-ből alakult **Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár (EGYT)**, valamint a korábban a német I. G. Farbenindustrie budapesti leányvállalataként működő **Magyar Pharma Gyógyszergyár**. Ez utóbbi szovjet, majd magyar tulajdonba ment át, telephelyén pedig új létesítmény, a *Reanal Finomvegyészergyár* kezdte meg működését. A *Reanal* a legmagasabb igényeket is kielégítő laboratóriumi vegyszereket, biokemikáliákat készített.

A magyar gyógyszeripar fejlődése

Az államosítást követően gyógyszergyártásunk *elsődleges feladata a hazai gyógyszerpiac igényeinek a kielégítése lett. Az 1950-es években megkezdtek a kor legfontosabb gyógyszereinek (pl. antibiotikumok, szteroidok, gümőkór elleni szerek, daganatos betegségek gyógyszerei, vitaminok) a gyártását.* Ehhez jelentős kutatási kapacitásokat kellett létrehozni és működtetni, nemcsak az **originális** (első ízben előállított új hatóanyagból gyártott) termékekre, hanem az *eljárási szabadalmakra* (1994-ig ez volt érvényben) és a technológiai kutatásokra is koncentrálni. Az **originális és generikus** (a szabadalmi védettség lejártá után gyártható hatóanyagú "hasonmás") termékek mellett jelentős helyet foglaltak el az ún. **reprodukción** (kerülő-eljárással előállított) *gyógyszerek* is. Az 1960-as évek első felére szinte mindegyik vállalatnál rekonstrukciót terveztek, megkezdődhetett a háború utáni első nagy beruházás, az épületek felújítása, új termelőüzemek létesítése, gyártósorok modernizálása, stb..

A magyar gyógyszeripar 1965-ben termelésének több mint 60%-át a világ 70 országába exportálta, bár exportlehetőségei elsődlegesen a szocialista országokba és a Távol-Keletre irányultak. A kelet-európai piacok ekkor váltak a magyar gyógyszeripar hagyományosan jó exportpiacává, mivel a KGST-n belül a magyar gyógyszergyártás kiemelt szereppel bírt. Az exportcikkek nagy része reprodukciós és generikus termék volt. A hazai ágazatok közül a gyógyszeripar számított az egyik legnemzetközibbnek, mégis a világgazdasági folyamatokhoz képest a lemaradás tetemes volt.

A magyar gyógyszeripar fejlődése

Az **1970-es években** a magyar gyógyszeripar fokozatosan kezdett a világ gyógyszeriparának vérkeringésébe becsatlakozni, amihez hozzájárult, hogy **1975-ben** bevezették a **GMP minőségellenőrzési rendszert**. A *Good Manufacturing Practice* szabályos gyógyszergyártási gyakorlatot jelent, a gyártáshoz kapcsolódó irányelveket rögzíti. Előírja, hogy a gyógyszert megfelelő anyagokból, megfelelő technológiával, alkalmas eszközökkel kell gyártani, minőségét megőrző módon kell csomagolni és tárolni, minőségét ellenőrizni kell, a gyártás minden folyamatát írásban rögzíteni szükséges. A legnagyobb magyar gyógyszervállalatok képessé váltak az együttműködésre a fejlett országok gyógyszergyártóival, mind az originális vegyületek közös kifejlesztése, mind a licenc megállapodások terén. Eredményes együttműködés alakult ki többek között a svájci *Ciba és Sandoz*, a belga *Jansen*, a német *Bayer* és más gyógyszergyárakkal. Ebben az időszakban fejeződtek be a nagy gyógyszeripari rekonstrukciós programok. A gyárakban a diverzifikáció volt a meghatározó irányzat, ami azt jelentette, hogy szinte mindegyik cég foglalkozott a gyógyszereken kívül más rokontermékkel is, mint pl.: növényvédőszer, kozmetikumok, finomvegyeszer, tápszerek, állatgyógyászati termékek stb. gyártásával. Erre az időszakra tehető pl. a *Richtofit* termékek elindítása is.



A magyar gyógyszeripar fejlődése

Ebben a korszakban indul el egy újabb magyar gyógyászati sikertörténet, a Béres csepp. 1972-ben Dr. Béres József (1920 - 2006) agrármérnök megalkotja a nyomelemeket komplex formában tartalmazó humángyógyászati készítményt, a későbbi Béres cseppet. 1976-ban megtörténik a készítmény szabadalmi bejelentése, 1978-ban pedig kereskedelmi forgalomba kerül a Béres csepp.

A korszak kiemelkedően sikeres originális készítményei:

No-Spa, Libexin (bevezetés éve: 1963) (Chinoin)

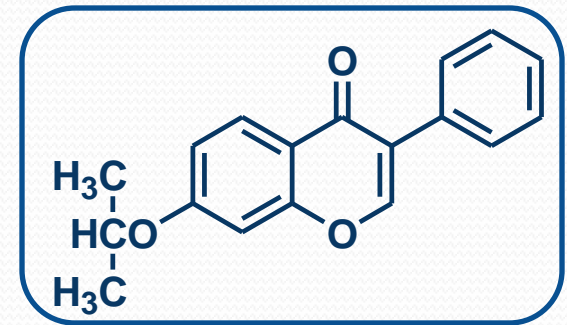
Jumex (bevezetés éve: 1980) (Chinoin)

Osteochin (bevezetés éve: 1989) (Chinoin)

Cavinton (bevezetés éve: 1977) (Richter)

Grandaxin (bevezetés éve: 1982) (Egis),

Hevizos (bevezetés éve: 1987) (Biogal)



Osteochin

A fejlesztések számos esetben egyetemi kutatóhelyek (pl. a Budapesti Műszaki Egyetem) bevonásával történtek (pl. Cavinton, Jumex, Osteochin). A Jumex további kiválóságához tartozik, hogy a második világháború utáni korszak első kelet-európai gyógyszere, amelyet az USA-ban is forgalmaztak.

A magyar gyógyszeripar fejlődése

Magyarország gyógyszeripara a kilencvenes években

A magyarországi gyógyszeripar következő, máig kiható korszaka a rendszerváltással kezdődik. A kilencvenes évekre jellemző a vállalatok profiljának letisztulása. A diverzifikációs üzletágakat megszüntették vagy eladták, kizárólag humán gyógyszerekkel foglalkoznak. A rendszerváltást követő években, 1992-ben és 1993-ban a termelésben hanyatlás volt tapasztalható, melynek egyik fő oka, hogy az import liberalizációjának eredményeként a magyar gyógyszerek hazai fogyasztásának aránya hirtelen lecsökkent. Másrészt pedig, a térségben bekövetkezett változások, a rubelről dollárra való elszámolásbeli változás, a közép- és kelet-európai piaci lehetőségek romlása a magyar gyógyszeripart hátrányosan befolyásolta. *1994-ben az eljárás-szabadságról a termék-szabadságra való áttérés szintén nagy változást hozott a kutatás-fejlesztésben, a termékportfóliókban.*

Magyarország gyógyszeripara napjainkban

1989-ben megalakul napjaink gyógyszeriparának újabb nagy szereplője a **Béres Rt.** a Béres-csepp gyártására. 1993-ban kezdi el a pezsgőtabletták gyártását, 1998-ban pedig betör a multivitaminok piacára a Béres Activál termékével. 1998-2000 között a termékpaletta tovább bővül (Béres Csonterősítő, stb.). A cég nagy állomását jelenti **2000. január 27.-e, amikor Béres József (1920-2006) találmányát, a Béres Cseppet az Országos Gyógyszerészeti Intézet gyógyszerként törzskönyvezi. Ez az első termék a világon, amely a gyógyhatású készítmény kategóriából gyógyszerré, ráadásul hazánkban elsőként úgynevezett roboráló gyógyszerré válik.**



Az 1990-től bekövetkezett változások egyik legfőbb eleme a cégek privatizációja volt. A magyarországi gyárak mindegyikét 1991-1996 között privatizálták, mely során a külföldi tőke dominanciáját megjelenítő tulajdonosi szerkezet alakult ki. Az elsőként privatizált vállalat a Chinoin volt.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) 2002. novemberi adatai szerint Magyarországon 54 vállalkozásnak van gyógyszergyártási engedélye. A kisebb (50 fő alatti) vállalatok főként generikus gyógyszerek gyártásával foglalkoznak.

A magyar gyógyszeripar fejlődése

A táblázatból látható, hogy *egyedül az Egis Rt. és a Richter Gedeon Rt.* esetében maradt viszonylag jelentős a hazai tőke aránya. A Richter Rt. az egyedüli vállalat, amely a külföldi szakmai befektetők nélküli stratégiát választotta a privatizációs folyamatok során (2002-es adatok).

A hét vezető magyarországi gyógyszergyártó tulajdonosi szerkezete

Vállalat	Fő tulajdonos
TEVA Gyógyszergyár Zrt.	Teva (Izrael) 99,1%
Chinoin/Sanofi-Aventis	Sanofi-Aventis (Francia) 99,1%
Egis Rt.	Servier (Francia) 51,0%
Humán Rt.	Teva (Izrael) 97,98%
ICN Magyarország	ICN Pharmaceuticals (USA) 90,97%
Pharmavit Rt.	Bristol Meyers Squibb (USA) 99,9%
Richter Gedeon Rt.	Külföldi pénzügyi befektetők 59,92% ÁPV Rt. 27,11%

Gyógyszergyártás Magyarországon

Magyarországi gyógyszergyártás napjainkban

A gyógyszergyártás Magyarországon főként *generikumok* (az eredeti készítmény szabadalmának lejártá után bárki által szabadon gyártható gyógyszer) gyártására szakosodott, azonban emellett a hazai gyártók nagy hangsúlyt fektetnek az eredeti vegyületek, az ún. originális molekulák, hatóanyagok kutatására, illetve a különböző kémiai eljárások fejlesztésére is. A magyar gyógyszeripar legalább 20 originális gyógyszer kifejlesztésével büszkélkedhet. Többségüket Magyarországon és a közép-kelet-európai országokban hozták forgalomba, egy részüket azonban stratégiai partnerekkel közösen fejlesztették ki és vezették be, például az USA-ban, Nyugat Európában és Japánban. Mivel az originális fejlesztés sok időt (10-12 év) és rengeteg pénzt (kb. 900 millió Eur/ készítmény) emészt fel, ilyen tevékenységet legtöbbször csak tőkeerős partnerrel együttműködve lehet végezni.

Gyógyszergyártás Magyarországon

A generikus gyógyszer

Egyes elnevezésekben "másolt gyógyszer" vagy "hasonmás gyógyszer" néven is ismert. Az originális gyógyszer *termékszabadalmi oltalmának* lejárta után gyártott, az originális gyógyszerrel azonos hatóanyagú készítményeket nevezünk generikus gyógyszernek. A generikus gyógyszerek tehát az originális gyógyszerek másolatai. A generikus gyógyszerek kifejlesztése az innovatív, originális gyógyszerek kifejlesztésének töredékébe kerül, hiszen az innovatív gyógyszerész már elvégezte a szükséges állatkísérleteket és az emberi kipróbálást. Ezeket nem kell a generikus cégnek megismételnie - e helyett azt kell igazolnia, hogy a generikus gyógyszer az originálissal biológiailag egyenértékű - ez kisszámú betegen vagy egészséges önként jelentkezőn végzett vizsgálatokat igényel. *A termék-szabadalmi oltalom mindig a hatóanyagra vonatkozik. 1994-től Magyarországon is termék-szabadalmi oltalom van érvényben.*

A gyógyszerkutatás mai helyzete

A gyógyszerkutatás rendkívül komplex tevékenység, egy-egy gyógyszertermék kidolgozásában közel 200 különböző szakterület vesz részt, több mint 10 évet vesz igénybe. *A kutatás és fejlesztés legerősebb motivációja az új terápiák kereséséből indul ki.* Jelenleg a szakértők szerint a 30 ezer ismert kórképből csak 12 ezer kezelhető gyógyszeresen. Jelentős motiváció a más gyógyszer-előállítókkal való verseny is, ami igaz mind kutatásorientáltak is nevezett originális, mind a generikus gyártókra.

Az innovációs folyamat lépései

preklinikai kutatás → preklinikai fejlesztés → klinikai-farmakológiai kutatás
↓
széleskörű klinikai vizsgálatok

A gyógyszertervezés jelentősége

„drug design”: egy receptor, egy enzim vagy egy DNS-szekvencia aktív helyének pontos térszerkezetét ismerve, olyan hatóanyagot kell konstruálnunk, amely egzakt komplementer módon erre az aktív helyre illik.

A gyógyszerek előállítása

Jelenleg a gyógyszerek előállításában a klasszikus kémiai módszerek kb. 75 %-kal részesednek. A jövő a biotechnológiai eljárásoké? Csak akkor, ha azok a biotechnológiailag előállítható gyógyszerek terápiás értékben felülmúlják a kémiai úton előállítottakat.

A gyógyszerkutatás mai helyzete

A gyógyszeres terápia kockázata, költségek növekedése

Contergan botrány ('50-es évek vége) \Rightarrow társadalom követelése: minimális egészségügyi kockázat \Rightarrow preklinikai, klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos követelmények drámai növekedése \Rightarrow a szabadalmi bejelentés és az új gyógyszer forgalomba hozatala közötti időtartam az elmúlt 30 évben a 3-szorosára nőtt \Rightarrow K+F (kutatási+fejlesztési tevékenység) költségei nagy mértékben nőttek \Rightarrow a gyógyszerkutatás azokra projektekre koncentrálódik, ahol rövid a fejlesztési idő, ill. ahol jelentős piacok várhatók

! új gyógyszerekre éppen a ritka betegségek (kis felvevő piac) és a krónikus betegségek (ált. hosszú fejlesztési idő) vonatkozásában van szükség!

Fejlesztési költségek

A legújabb vizsgálatok szerint egy új gyógyszer fejlesztésének átlagos költsége 874 millió euró. Ez 247%-a az 1987 évinek. A hatalmas emelkedés okai a klinikai vizsgálatok iránti fokozott biztonsági követelmények, másrészt egyre több kísérleti személyt tesztelnek több vizsgálati központban.

A gyógyszercégeknek gyakran 10-30 ezer különböző anyagot kell kikísérletezniük és letesztelniük ahhoz, hogy közülük egyből piaci termék váljék.

A hosszan tartó fejlesztési folyamat során az alap kutatásban azonosított vegyületeket preklinikai és klinikai vizsgálatok alá kell vetni. Többségük fennakad a szigorú vizsgálati kritériumainkon; a továbbjutók azonban a jobb élet esélyét adhatják a betegek számára.

Az innovációs folyamat lépései

Alap kutatás

Az alap kutatásban dolgozó biokémikusok és molekuláris vagy sejtbiológusok – a humán megbetegedések kórélettanának ismeretében – azonosítják a kutatási és gyógyszeres célpontokat:

- A kutatás a normális és kóros szervi működések tanulmányozásával kezdődik.
- A betegségnek minden jellemzőjét – tüneteit, okait, az érintett szervet és a biokémiai mechanizmusokat – megvizsgálják.
- A korábbi kutatásokból és közleményekből nyert információ felhasználásával meghatározzák azt a lépést, melynél a betegség progressziója vagy kialakulása meggátolható – ez a kutatás terápiás **célpontja**.
- Olyan vegyületet keresnek, mely hatással van a célpontra. A vegyületeket kémiai szintézissel, biológiai szintézissel vagy számítógépes szimulációval állítják elő.
- Izolálják a vegyületet.
- Állatkísérleteket végeznek a vegyület toxicitására és karcinogenitására vonatkozó biztonságossági adatok megállapítása céljából.

Hatósági jóváhagyást szereznek a humán **vizsgálatokra**.

Az innovációs folyamat lépései

Klinikai kutatások

A klinikai vizsgálatok nagyszabásúak és összetettek. Egy új gyógyszer klinikai vizsgálatában részt vevő betegek száma a 80-as évekre jellemző 1300-ról mára 4000 főre emelkedett egy tipikus esetet figyelembe véve. A mérni kívánt paraméterek növekvő bonyolultságát jelzi az is, hogy a vizsgálatokban részt vevő betegeken végrehajtott orvosi beavatkozások – például vérvételek és egyéb mérések – száma a 90-es évek elejére jellemző 100-ról mára már 140-re emelkedett.

I. fázis: Biztonságosság

20-100 **egészséges önkéntes** kb. 1 hónapon át szedi a gyógyszert.

Célja: Információgyűjtés a különböző dózisokban adott gyógyszer felszívódásáról és metabolizmusáról, a szervekre és szövetekre gyakorolt hatásáról, ill. mellékhatásairól.

II. fázis: Hatásosság

Több száz **önkéntes beteg** (a vizsgált betegségben szenvedő egyén) bevonásával zajlik.

Célja: Az adott betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer hatékonyságának és a rövid távú mellékhatásoknak a megismerése.

Az innovációs folyamat lépései

III. fázis: Kiterjedt vizsgálatok

Több száz vagy több ezer – kezelt és kontrollcsoportba sorolt – **önkéntes beteg** bevonásával zajlik.

Célja: A gyógyszer kockázat/haszon-arányának, valamint a kevésbé gyakori és a hosszabb távon kialakuló mellékhatásainak megismerése, a gyógyszer alkalmazási előírásának megfogalmazása.

IV. fázis: Folyamatos megfigyelés

Nagy számú beteg bevonásával zajlik, rendszerint a gyógyszer törzskönyvezése után a jóváhagyott indikációban.

Célja: A jóváhagyott indikációban történő alkalmazás támogatása; a biztonságosság és hatásosság igazolása az új indikációkban; új hatáserősségű kiszervelek vizsgálata; valamint hosszú távú biztonságossági adatok összegyűjtése és elemzése.

Farmakológia

Farmakokinetika és -Dinamika



1854-1915

Paul Erlich (a farmakológia tudományos megalapozója): A gyógyszerhatás a szervezet és a gyógyszer kölcsönhatásán alapuló kémiai interakció.

„Corpora non agunt nisi fixata”;
gyógyszerkötődés nélkül nincs
gyógyszerhatás

A **farmakológia** (*gyógyszerhatástan*) a kémiai anyagok (gyógyszerek) és az emberi szervezet kölcsönhatásával foglalkozó tudomány.

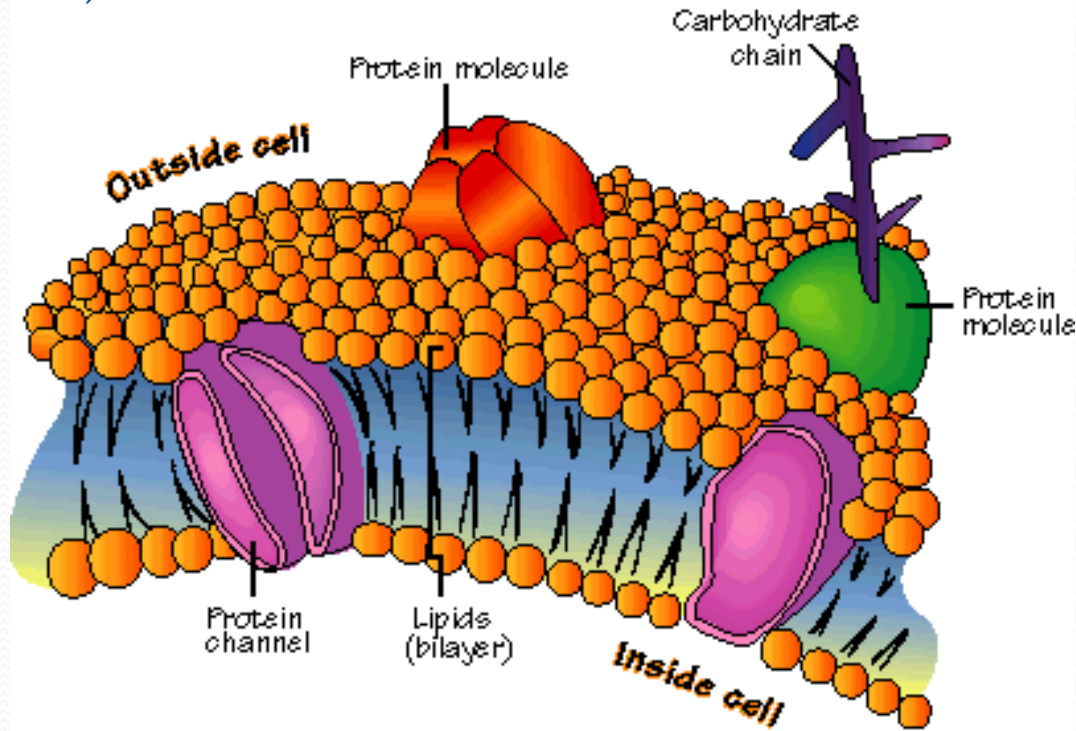
Farmakodinamika: a gyógyszer hatása a szervezetre

Farmakokinetika: a szervezet időbeni hatása a gyógyszerre (felszívódás /abszorpció/, megoszlás /disztribúció/, metabolizmus és kiválasztás /exkréció/)

Farmakológia

A farmakológia alaptörvénye: a hatás kiváltásához a gyógyszernek kapcsolódnia kell a sejtek felszínén (sejtmembránban) vagy belsejében elhelyezkedő makromolekulákhoz (fehérjékhez), amelyeket **receptoroknak** nevezünk.

A kapcsolódás következtében megváltozik a receptor konformációja vagy töltéseloszlása, és ez a történések láncolatát, a farmakológiai választ indítja el a sejtben.



A sejtmembrán mozaikmodellje

A biológiai membrán mozaik felépítésű, bimo-
lekuláris lipidrétegből áll.
Nem merev struktúra
inkább folyadék konzisz-
tenciájú. A lipidrétegben a
membránt átérő fehérje
molekulák és lipopro-
teinek vannak, amelyek a
membrán mindkét oldalán
poláris csoportokat is
tartalmaznak.

Farmakológia

A receptorok fiziológias körülmények között a szervezet endogén anyagaina reagálnak.

Endogén kémiai anyagok

```
graph TD; A[Endogén kémiai anyagok] --> B["Ingerületátvivő (transzmitter) molekulák;"]; A --> C["Hormonok;"]; B --- D["olyan vegyületek amelyek az idegvégződésekből szabadulnak fel, és a szinaptikus résen átdiffundálva kötődnek a receptor molekulákhoz és aktiválják azokat, és így olyan posztzinaptikus változások sorozatát indítják el amely pl. izomösszehúzódást vált ki."]; C --- E["felszabadulásukat követően a véráramba jutnak, és fiziológiai hatásukat a megfelelő, hormonspecifikus receptort tartalmazó szöveten fejtik ki."];
```

Ingerületátvivő

(transzmitter) molekulák;

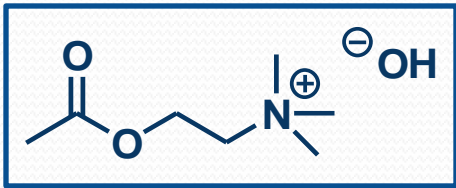
olyan vegyületek amelyek az idegvégződésekből szabadulnak fel, és a szinaptikus résen átdiffundálva kötődnek a receptor molekulákhoz és aktiválják azokat, és így olyan posztzinaptikus változások sorozatát indítják el amely pl. izomösszehúzódást vált ki.

Hormonok;

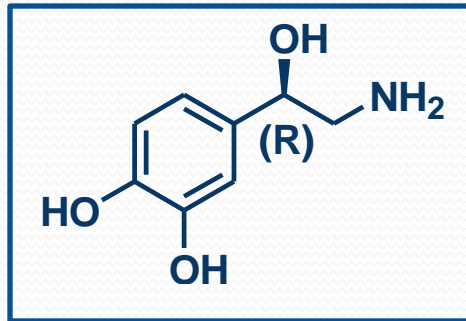
felszabadulásukat követően a véráramba jutnak, és fiziológiai hatásukat a megfelelő, hormonspecifikus receptort tartalmazó szöveten fejtik ki.

Farmakológia

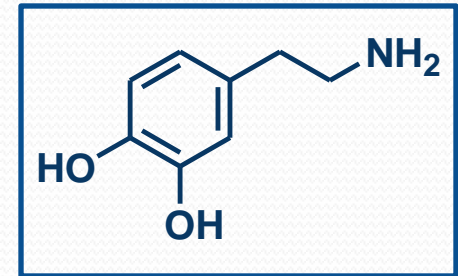
Ingerületátvivő anyagok



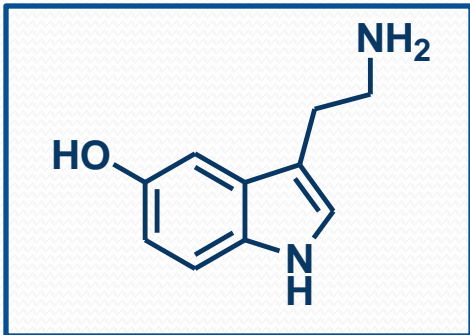
acetilkolin (ACh)



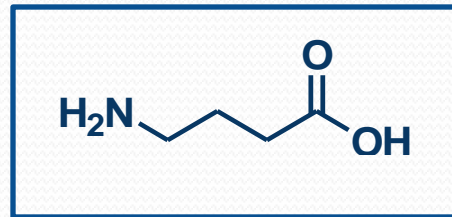
L-noradrenalin (NA)



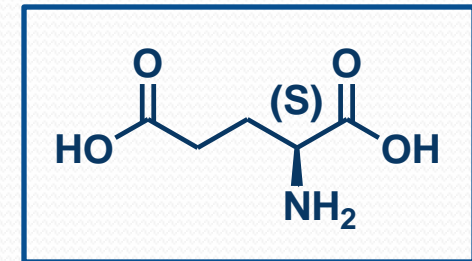
dopamin (DA)



szerotonin (5HT)

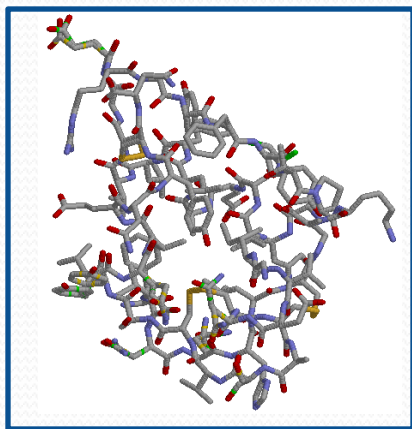


γ-amino-vajsav (GABA)

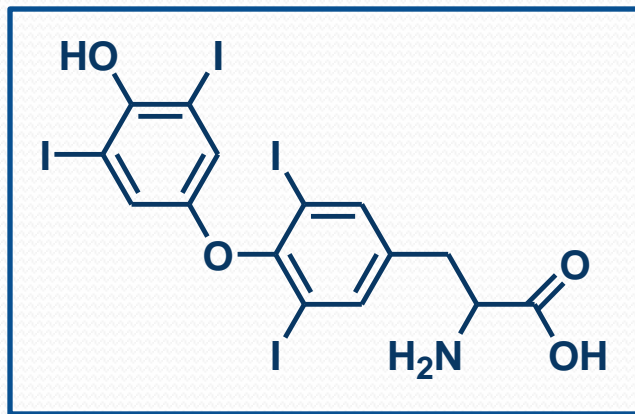


L-glutaminsav (Glu)

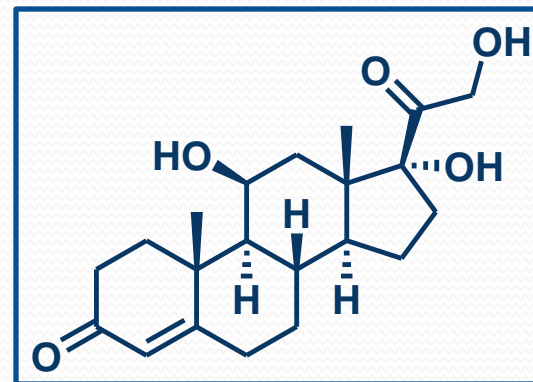
Hormonok



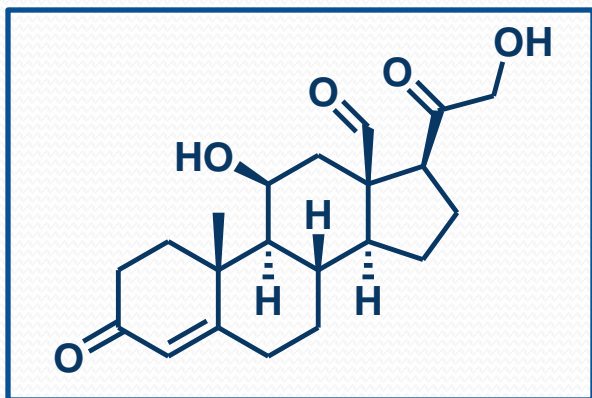
inzulin



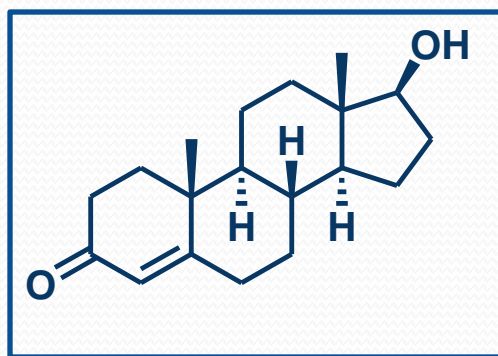
tiroxin



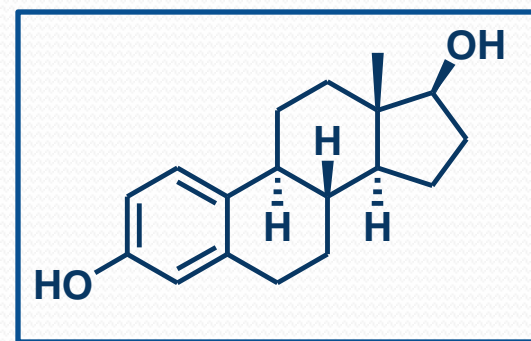
kortizol



aldoszteron



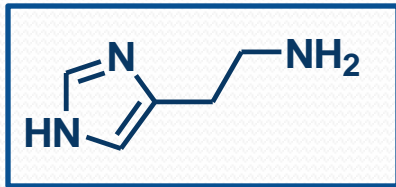
tesztoszteron



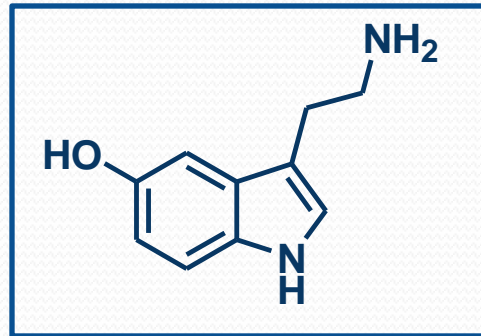
ösztradiol

Farmakológia

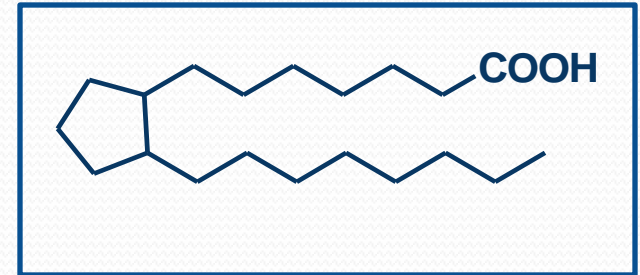
Hormonok



hisztamin



szerotonin

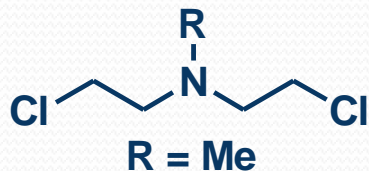


prostaglandinok

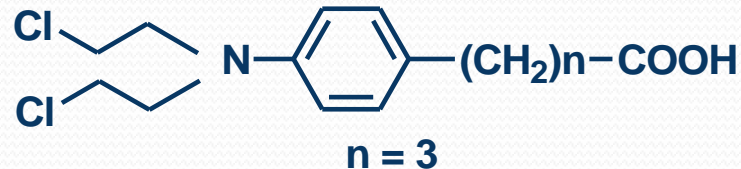
A gyógyszer-receptor kapcsolat tulajdonságai

A gyógyszer-receptor kapcsolat az ismert kémiai kötések révén jön létre:

1. **Kovalens kötés;** ritka, a szerkezet hőmérsékletén stabil kötés → bontása csak enzimatis úton lehetséges → irreverzibilis gyógyszer-receptor kapcsolat → végérvényesen tönkreteszi a receptort. Pl.: alkilező, daganatkemoterápiás vegyületek (nitrogén-mustár-származékok)



mechlorethamine



chlorambucil

2. **Ionos kötés;** a makromolekulák sok a szerkezet pH-ján ionizálódó csoporttal rendelkeznek (amino-, karboxil-, hidroxil-, foszforilcsoport) → elektrosztatikus interakciókra ad lehetőséget a gyógyszer és receptor között

3. **Hidrogénhídkötés;** energiája kicsiny, de sok ilyen kapcsolat létrejöhet a gyógyszer és receptor között → összességében jelentős, reverzibilis kötési energiát képvisel

4. **Van der Waals-kötés;** csak akkor jön létre ha a gyógyszer és receptor között szoros illeszkedése alakul ki → csak nagyon szelektív, egymást kiegészítő szerkezetek estében jöhet létre (kulcs-zár)

A gyógyszer-receptor kapcsolat tulajdonságai

A gyógyszer és a receptorkötőhely közötti kölcsönhatás a két molekula egymást kiegészítő „illeszkedésétől” függ. Minél jobb az illeszkedés, és minél nagyobb a (rendszerint nem kovalens) kötések száma, annál erősebb a kötőerő és a molekula **affinitása** a receptorhoz.

A gyógyszerek az endogén ligandumokhoz fennálló kémiai szerkezeti hasonlóságuk alapján hatnak a receptorokon, az endogén anyag által regulált (szabályozott) fiziológiai folyamatot indítják el vagy gátolják.

A **specifitás** a gyógyszer azon sajátossága, hogy egy adott receptorhoz kapcsolódik. Egyetlen gyógyszer sem igazán specifikus, de számos relatív szelektivitású egy adott receptortípuson.

Agonisták: azok a vegyületek, ill. gyógyszerek, amelyek a receptort aktiválva hozzák létre a választ.

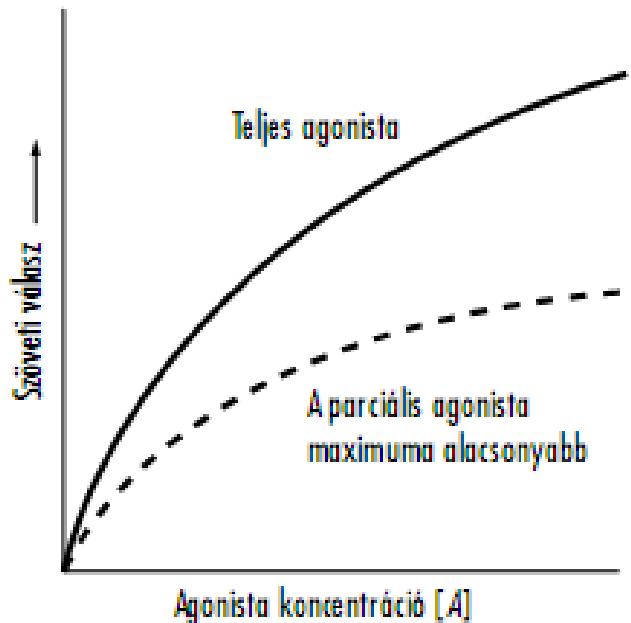
Antagonisták: azok a molekulák, gyógyszerek, amelyek kapcsolódnak ugyan a receptorhoz, de nem aktiválják azt. Az antagonisták csökkentik az agonisták receptorkötődési esélyeit, és ezzel csökkentik, vagy meggátolják azok hatását.

A gyógyszer-receptor kapcsolat tulajdonságai

Teljes agonisták az adott receptoron maximális biológiai hatást váltanak ki.

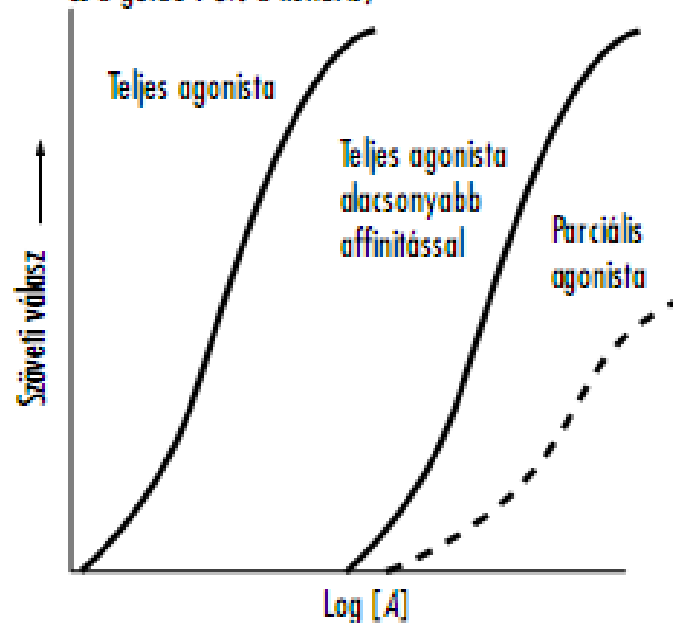
Részleges (parciális) agonisták szintén kötődnek és aktiválják a receptorokat, de nem képesek azt a biológiai hatást létrehozni, mint a teljes agonisták. Teljes agonista jelenlétében a parciális agonisták kompetitív antagonistaként viselkednek, mert a teljes agonista hatását csökkentik azáltal, hogy versenyeznek a receptorkötődési helyekért.

Dózis-hatás görbe



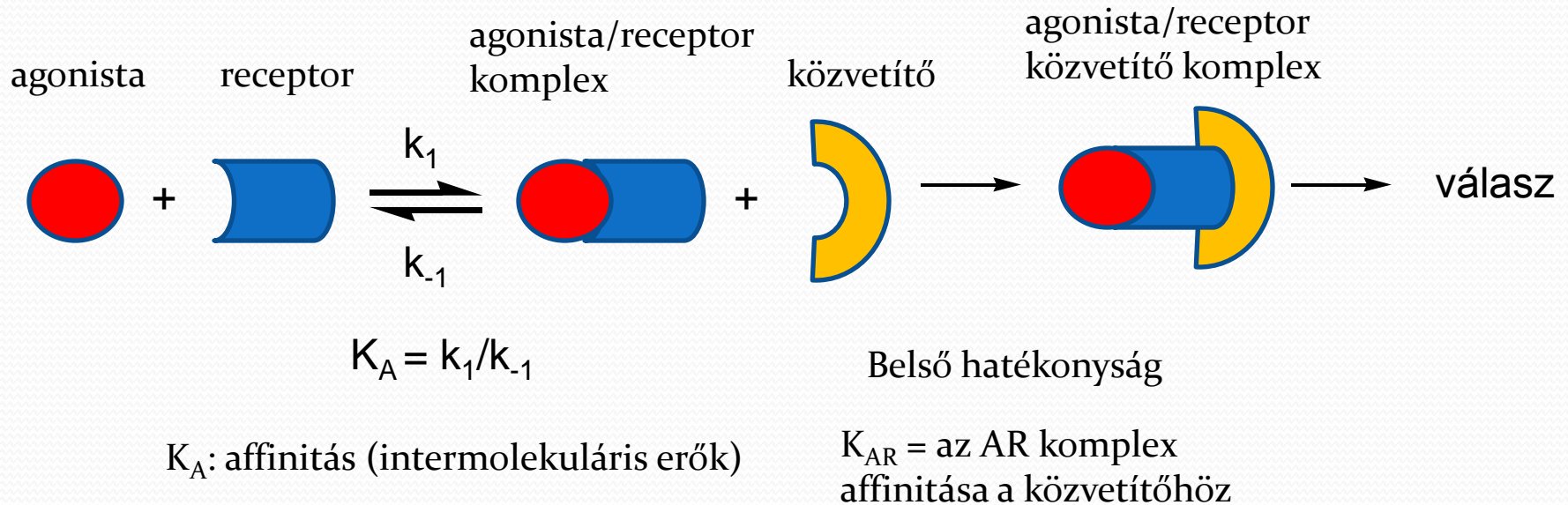
Log dózis-hatás görbe

(a maximumérték könnyebben leolvasható és a görbe 70%-a lineáris)



A gyógyszer-receptor kapcsolat tulajdonságai

A parciális agonista hatás lehetséges magyarázata



Az affinitás (K_A) a vegyület receptorhoz való kötődésének a mértéke. Az agonista amellett, hogy affinitást mutat a receptorhoz, rendelkezik egy másik **belső (intrinsic) hatékonyságnak** nevezett kémiai tulajdonsággal is, amely a receptorhoz kötődő agonista választ kiváltó (receptor konformációt megváltoztató) képessége. Ezt más szóval az agonista-receptor komplex közvetítő molekulához való affinitásaként (K_{AR}) definiálhatjuk.

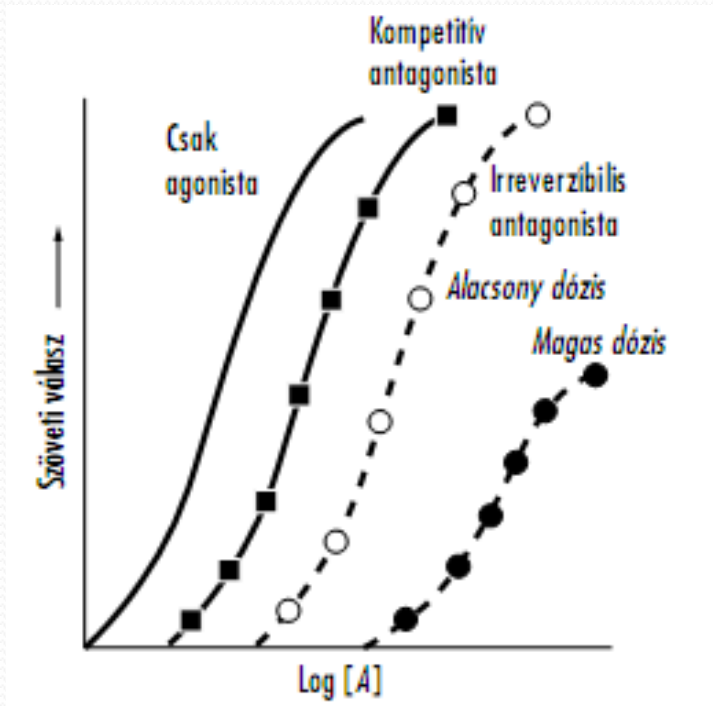
Az agonista hatás tehát az agonista-receptor komplexnek a közvetítő (transducer) molekulához való affinitásától is függ. A parciális agonisták esetében ez az affinitás (K_{AR}) kisebb, és ezért nem tudnak teljes hatást kiváltani.

A gyógyszer-receptor kapcsolat tulajdonságai

A **kompetitív antagonisták** reverzibilisen kötődnek a receptorokhoz, hatásosan csökkentik a receptor koncentrációt, a szöveti válasz az agonista koncentrációjának növelésével a normális szintre visszaállítható → a log dózis-hatás görbe jobbra, párhuzamosan tolódik el, úgy hogy a maximális válasz nem csökken

Az **irreverzibilis antagonisták** csökkentik a maximális választ. Alacsony koncentrációjuk esetén azonban a log dózis-hatás görbe jobbra történő párhuzamos eltolódása a maximális válasz csökkenése nélkül is bekövetkezhet → létezik ún. *receptortartalék*

Antagonisták hatásai



Gyógyszerek

Gyógyszernek tekintünk minden olyan anyagot, amelyet

- az élő szervezet befolyásolására gyógyászati céllal alkalmazunk
- a betegség megállapítása céljából az élő szervezetbe juttatunk, vagy
- A betegség megelőzése céljából használunk

prevenció + diagnózis + terápia



A beteg azt mondja: Fáj a torkom!

Erre az orvos:

Kr.e. 2000: Tessék, edd meg ezt a gyökeret!

Kr.u. 1000: Az a gyökér pogány dolog, mondj el egy imát!

Kr. u. 1850: Az ima babonáság, idd meg ezt az elixírt!

Kr. u. 1940: Az az elixír kígyóolaj, nem tesz jót, nyeld le ezt a pirulát!

Kr. u. 1985: Az a pirula hatástalan, vedd be ezt az antibiotikumot!

Kr. u. 2008: Az az antibiotikum nem természetes! Tessék itt egy gyökér...

Gyógyszerek

Gyógyszerek felosztása

Eredetük szerint

ásványi (NaCl)

állati (csukamájolaj, méhviasz)

növényi (kamilla, csipkebogyó)

szintetikus (kémiai, mikrobiológiai)

félszintetikus (természetes alapanyagból)

Felhasználási terület alapján

embergyógyászati

állatgyógyászati

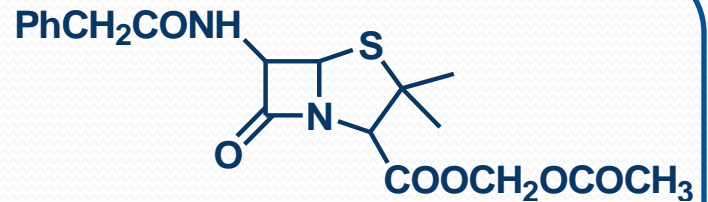
Hatásuk szerint (ld. később)

Kémiai szerkezet alapján

pl.: penicillinek, szteroidok, fehérjék, benzodiazepinek

Alkalmazás módja alapján

Gyógyszerforma: a hatóanyagból megfelelő technológiai eljárással közvetlen felhasználásra alkalmas készítmény



Penamecillin
Maripen

Gyógyszerek

A gyógyszerformák alkalmazási helye és módja

alkalmazási hely	alkalmazási mód	gyógyszerforma
szájüreg	orális (szájban, pl. nyelv)	szublingvális tablettá
szájon át a gyomor-bél traktus	<i>per os</i> , vagyis orális alkalmazás	oldatok, pirulák, drázsék, stb.
végbél	<i>per rectum</i> , vagyis rektális alkalmazás	végbélkúpok
hüvely (vagina)	vaginális	hüvelykúp
izom és bőr alatti kötőszövet	intramuszkuláris és szubkután	injekciós oldat
vivőér (véna)	intravénás	injekció vagy infúzió
tüdő	inhaláció	inhalasolum, aerosolum
bőr	felület	kenőcs, paszta, rázókeverék

Gyógyszerek

A gyógyszer megítélése

Hatás szélesség (jó ha nagy!): káros következmény nélkül még eltűrhető adag – gyógyító adag

Hatáserősség: az ED_{50} (effektív dózis) értékkel jellemezzük. Az ED_{50} megadja azt a dózist, amely a maximális hatás 50%-át hozza létre. Az ED_{50} érték jól használható azonos indikációban használt gyógyszerek összehasonlítására. Ha egy gyógyszernek kisebb az ED_{50} értéke, akkor ugyanazt a hatáserősséget kisebb koncentrációban tudja létrehozni, vagyis adott szerből kevesebbet kell a betegnek fogyasztania.

Terápiás index (jó ha nagy!): Ha egy gyógyszert a terápiában használnak fontos megállapítani azt a koncentráció sávot, ahol az adott szer kiváltja a kívánt hatást és még nem okoz veszélyes mellékhatást. Az ED_{50} analógiájára bevezethetjük a TD_{50} (toxikus dózis) értékét is, amely a kísérleti állatok 50%-ban vált ki egy toxikus hatást. A **terápiás index** a TD_{50} és az ED_{50} aránya. A vegyületek használhatóságát korlátozza, ha terápiás indexük kicsi, hiszen ilyenkor a dózis kis mértékű változása már toxikus hatást válthat ki.

A gyógyszerek sorsa a szervezetben I.

- **Liberáció** (felszabadulás a gyógyszerformából)
- **Felszívódás** (abszorpció)

Ha a gyógyszer nem az alkalmazás helyén fejt ki a hatását, először be kell jutnia a véráramba, hogy a keringés révén eljusson a hatás helyére. Az alkalmazás helyéről a vérbe jutás folyamatát nevezzük felszívódásnak.

A gyógyszerek felszívódása történhet: szájüregből; gyomorból; belekből; tüdőből; bőr felületéről, ill. parenterális felszívódás (izomba, bőr alatti kötőszövetbe, intravénásan adott injekció)

- **Eloszlás** (disztribúció)

Eloszláson azt a folyamatot értjük, amikor a gyógyszer a vérkeringésből a hatás helyére (szövetekbe) jut.

A gyógyszerek nem egyenletesen oszlanak el a szervezetben, hanem az egyes szervekben szelektív felhalmozódásuk tapasztalható. Ez a szervek szövettani, kémiai felépítésétől, és részben a vérellátásától függ.

A felszívódás és az eloszlás során a gyógyszermolekuláknak biológiai barrieréken, membránokon kell átjutniuk.

Farmakokinetika

A gyógyszerek sorsa a szervezetben II.

- **Metabolizáció** (biotranszformáció)

A metabolizmus a vegyületek kémiai szerkezetét és fizikai-kémiai tulajdonságát megváltoztató folyamat. Ált. csökkenti vagy megszünteti a gyógyszerhatást, de van olyan eset is amikor a metabolit hatékonyabb, mint az eredeti vegyület.

Ilyenkor a terméket *aktív metabolitnak* nevezzük, a beadott gyógyszer neve pedig *prodrug* (*L-DOPA* / *3,4-dihidroxi -(L)-fenilalanin* / → *dopamin*)

A metabolizmus, ha nem is mindig inaktívál, mindig fokozza a vegyületek polaritását (vízoldékonyságát) és ezáltal növeli a kiürülés esélyét. A gyógyszerek biotranszformációját ún. *gógyszer-metabolizáló* enzimek végzik.

A biotranszformáció lehet: oxidáció, redukció, hidrolízis, izomerizáció, hidratáció, konjugáció a szervezet endogén anyagaival stb.

A gyógyszer-metabolizmus fő szerve a máj, de más szervek mint pl. a gyomor-bél traktus és a tüdő is számottevő metabolikus aktivitású.

- **Elimináció** (kiürülés a szervezetből)

A kiürülés a végleges megszabadulást jelenti az idegen anyagoktól. Fontos szerepet játszik benne a vese, az epe, a bélcsatorna. Kisebb jelentőségű a tüdő, a nyál, az izzadságmirigyek és a tejmirigyek szerepe.

A gyógyszerhatás megszűnéséért a metabolizmus és a kiürülés a felelős.

Gyógyszerek csoportosítása hatásuk szerint

- központi idegrendszerre ható gyógyszerek (érzéstelenítő, altató-, nyugtató, izgatószer, relaxánsok)
- vegetatív idegrendszerre, izmokra ható gyógyszerek (helyi érzéstelenítők, görcsoldók)
- vérkeringésre, légzésre ható gyógyszerek (vérnyomást szabályozók; értágítók, érszűkítők, köhögéscsillapítók)
- vérképző szervekre és vérre ható gyógyszerek (vérpótlók, vérzéscsillapítók, alvadásgátlók)
- emésztésre ható gyógyszerek (epehajtó, emésztést elősegítő)
- anyagcserére ható gyógyszerek (vitaminok, hormonok, fogamzásgátlók, cukorbetegség)
- bőrgyógyászati szerek
- kórokozókra ható gyógyszerek (fertőtlenítő szerek, antibiotikumok, féreggyógyítók)
- daganatos betegségekre ható gyógyszerek (citosztatikumok)

A központi idegrendszer gyógyszerei

Az emberi idegrendszer anatómiai-funkcionális felosztása:

1. Központi idegrendszer (CNS): az agy és a gerincvelő
2. Környéki idegrendszer: központi idegrendszerből kilépő idegek képezik
A perifériás idegek egy része alkotja az ún. vegetatív (vagy autonóm) idegrendszert. Ez jórészt akaratunktól függetlenül, automatikusan működik

A központi idegrendszer anatómiájával kapcsolatban egy a gyógyszeres terápia szempontjából fontos jelenség az ún. vér-agy gát. A vér-agy gát, az agyi hajszálerek szintjén jelen lévő struktúra arra hivatott, hogy megakadályozza a különböző káros anyagoknak a vérből az agyba jutását. Biztosítja, hogy az agy belső környezete háborítatlan maradjon.

Biológiai célszerűség:

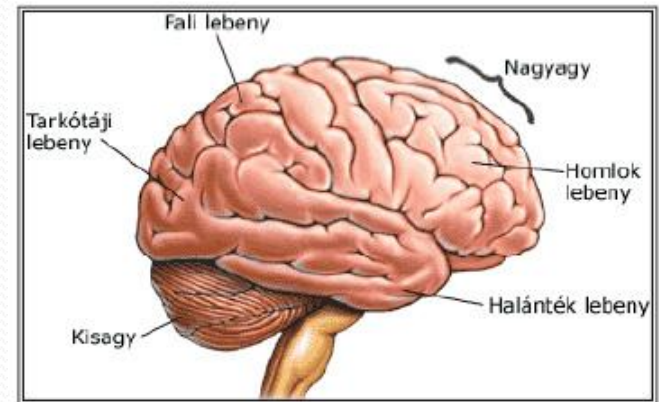


szero-tonin



1 db banán: 3-5 mg szero-tonint tart.

V
É
R
-
A
G
Y
G
Á
T



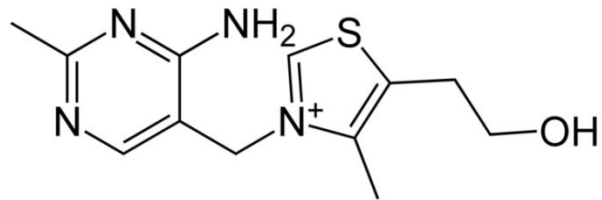
2. ábra Az agy felépítése I.

az emberi agy: 1,5 mg szero-tonint tart.

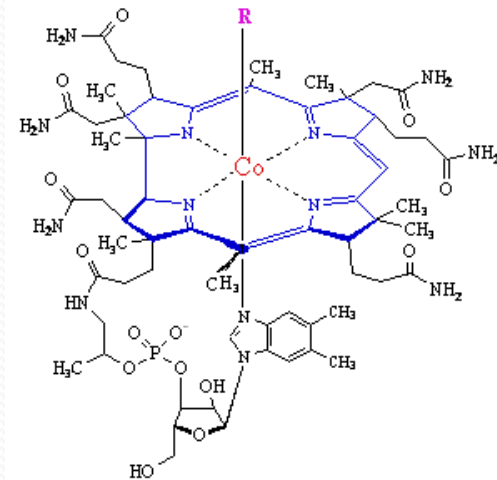
A központi idegrendszer gyógyszerei

Az idegrendszeri elváltozások, betegségek okai I.:

- Különböző élő ágensek (vírusok, baktériumok, gombák) az idegrendszer gyulladását idézik elő
- Veleszületett enzimdefektus okozhat teljes elbutulást. Pl.: Fölling-kór; fenilalanin hidroxiláz enzim hiánya
- Vitaminhiány is okoz idegrendszeri károsodást
Pl.: beri-beri (tiamin /B₁ vitamin/ hiány); mozgató idegek sorvadnak
B₁₂ avitaminózis; súlyos gerincvelő-degeneráció



Tiamin/ B₁ vitamin



B12 vitamin

A központi idegrendszer gyógyszerei

Az idegrendszeri elváltozások, betegségek okai II.:

- Nehézfémmergezések is idegsejt pusztulást okoznak
Pl.: ólom; idegbénulás, görcsök
higany; kézremegés, elbutulás
- Autoimmun betegségek
- Ételmérgezések; pl.: a botulin toxin halálos adagja : $1\mu\text{g}/\text{kg}$
- Ionegyensúly-zavarok

A központi idegrendszer nyugtatói

Történelmi áttekintés

A Föld különböző területein már évezredek óta magas színvonalon művelték a sebészetet. Pl. Ókori Egyiptom; császármetszést, amputációt, egyéb műtéteket végeztek.



ÖSIDÖK ÓTA TÖREKSZIK AZ EMBER A FÁJDALOM CSILLAPÍTÁSÁRA



ALKALMAZOTT „SZEREK”

Elsőként: alkohol (EtOH)

Később: kül. növényi kivonatok

Indiában: indiai kender (hasist tart.)

Babilonban: mák (morfint tart.)

Egyiptomban és Görögországban: mandragóra gyökér (szkopolamint tart.)

XIX. sz.-ban felismerik: N₂O bódító hatású

Et₂O érzéstelenítő hatású

CHCl₃ altató hatású

*A XIX. sz. közepétől
a sebészetben is
alkalmazzák*

A központi idegrendszer nyugtatói

Sebészeti narkotikumok

NARKOTIKUM: általában véve narkotikumoknak tekintjük azokat a gyógyszereket, amelyek,

- ✓ fájdalomcsillapító hatásúak
- ✓ gyengítik a reflexet
- ✓ gyengítik az izomaktivitást
- ✓ tudatvesztést eredményez

Az altatók használatát az teszi lehetővé, hogy az egyes agyterületek eltérő érzékenységet mutatnak a narkotikumok iránt.

Tapasztalatok szerint először az agykéreg működése szűnik meg, utána a kisagy, majd a gerincvelő bénul és csak legvégül a nyúltagyvelő.

Agykéreg: kikapcsolásával megszűnik a tudat, nincs fájdalomérzet

Gerincvelő: sejtjeinek bódítása az izomtónus megszűnését eredményezi

Nyúltagyvelő: életfontosságú légző- és vérnyomás szabályozó központokat tartalmazza

A központi idegrendszer nyugtatói

Inhalációs narkotikumok



dinitrogén-oxid



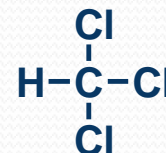
etilén



ciklopropán



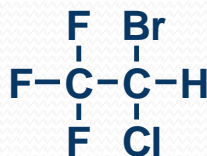
dietil-éter



kloroform



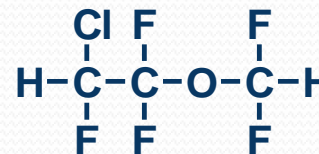
triklóretén
Trilene



Halothane
Fluothane



divinil-éter



Enflurane
Ethrane

A tüdő felülete kb. **100 m²**, ami lehetővé teszi inhaláció révén a hatékony szöveti altatószer-koncentráció gyors elérését. Az elimináció is gyors.

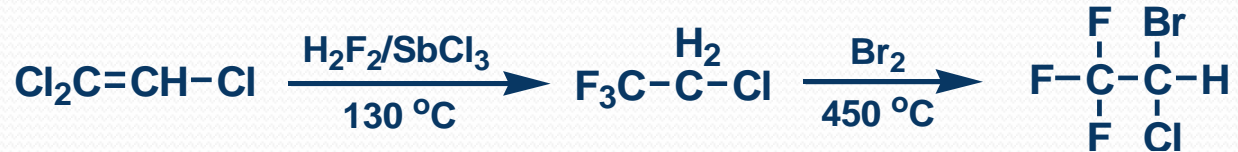
Többnyire kombinált altatást használnak, amivel az egyes altatók mellékhatásait lehet a minimumra csökkenteni.

A központi idegrendszer nyugtatói

Inhalációs narkotikumok

Szintézisek

Halothane (2-bróm-1,1,1-trifluor-2-klóretán)



Dinitrogén-oxid



A központi idegrendszer nyugtatói

Injekciós narkotikumok

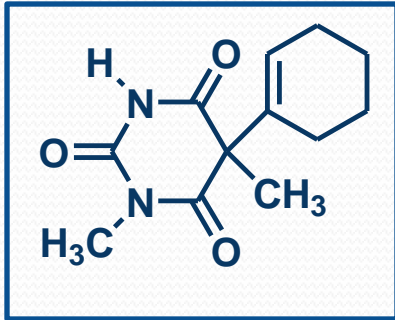
Az *első* igazán sikeres intravénásan adható altató a *hexobarbital* (1932, Bayer). Előnyük, hogy a kisebb sebészeti beavatkozások esetén nincs szükség külön altatóorvosra.

Csoportosítás

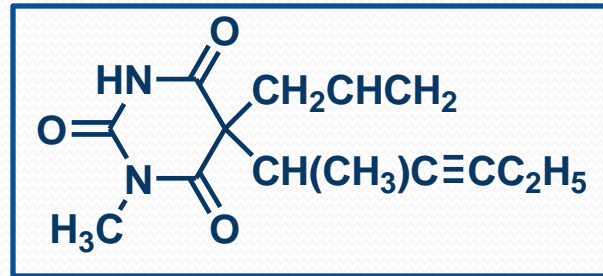
- 1) Barbitursav-származékok
- 2) Szteroidok
- 3) Egyéb szerkezetek

Injekciós narkotikumok

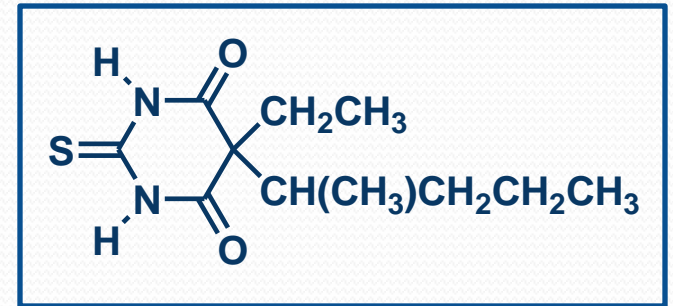
1. Barbitursav származékok



hexobarbital



methohexital



thiobarbital

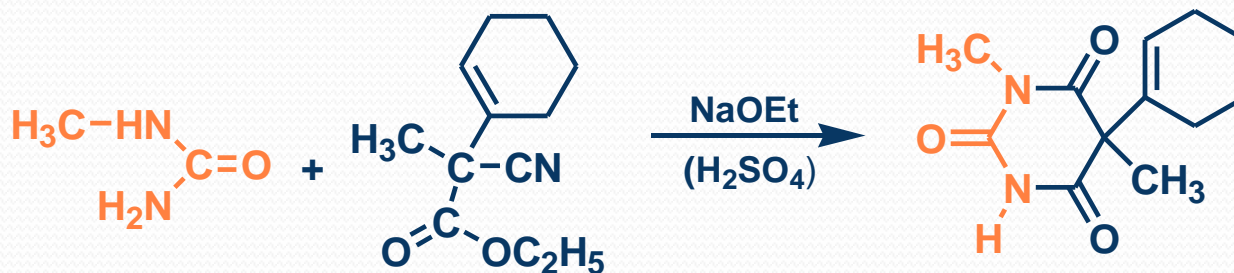
Injekciós narkotikumok

Barbiturátok

Szintézisek

Hexobarbital (Novopan)

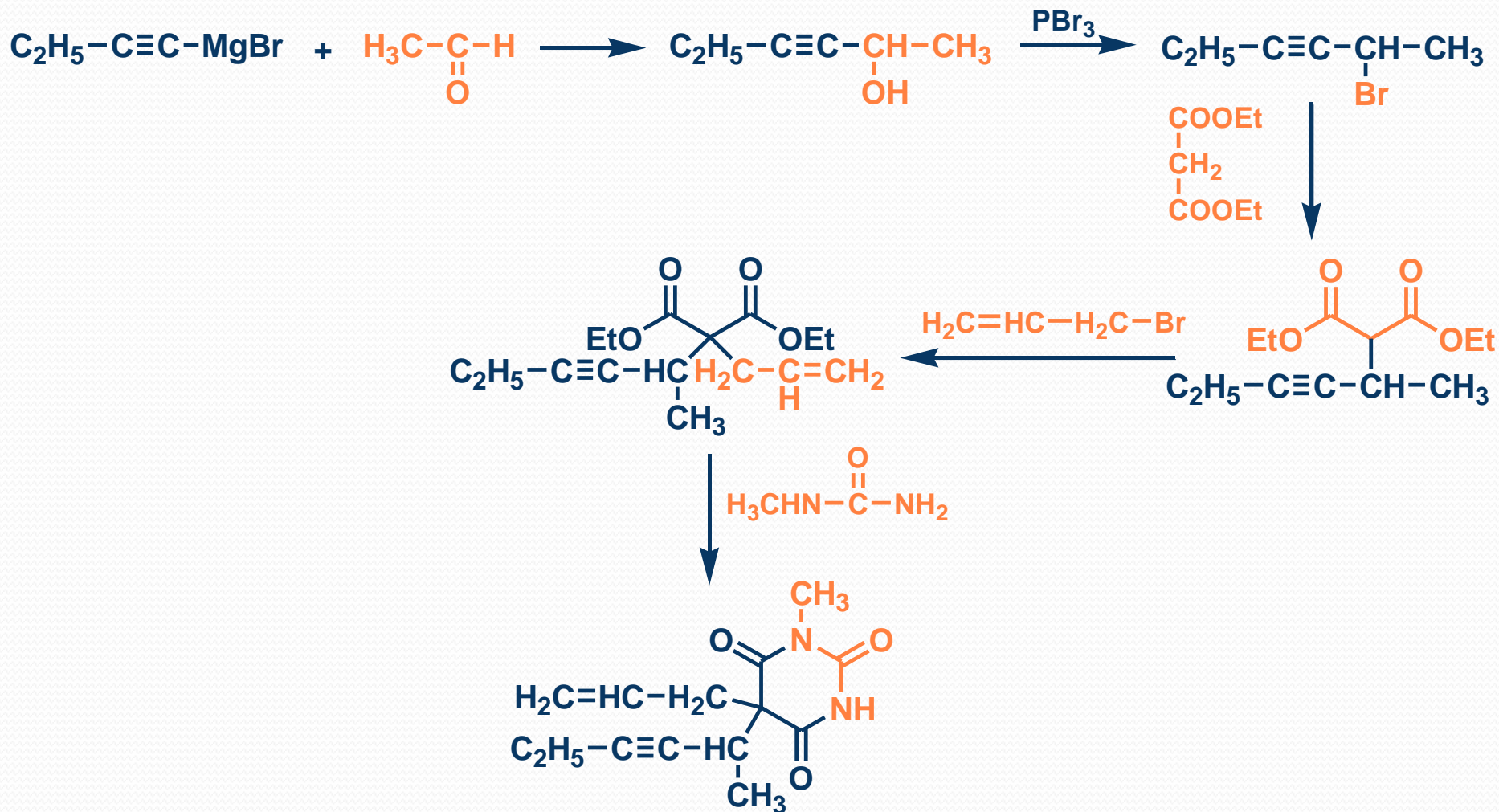
5-(ciklohex-1-én-1-il)-1,5-dimetil-barbitursav



Injekciós narkotikumok

Methohexital

5-allil-5-(hex-3-in-2-il)-1-metilbarbitursav



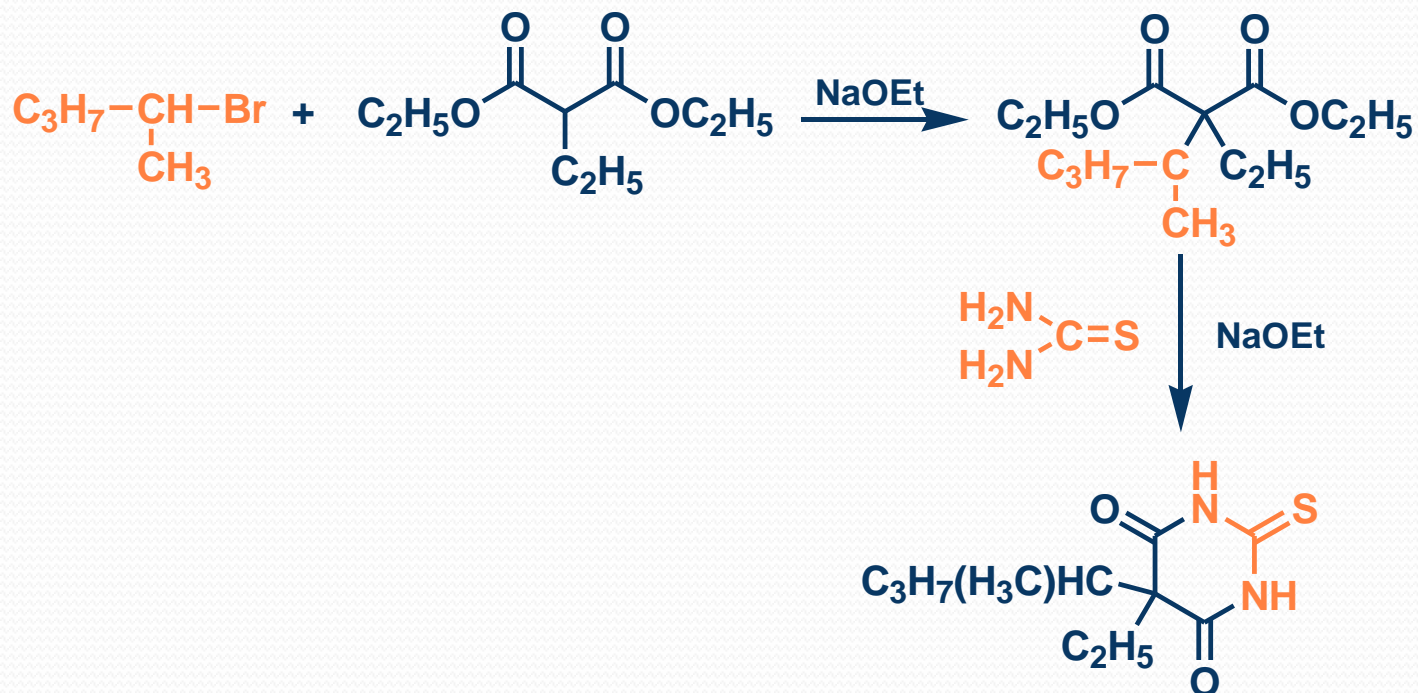
Injekciós narkotikumok

Tiobarbiturátok

Szintézisek

Thiopental (Pentothal)

5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbitursav



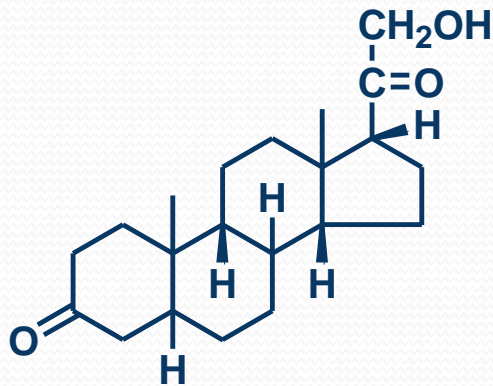
Injekciós narkotikumok

2. Szteroidok

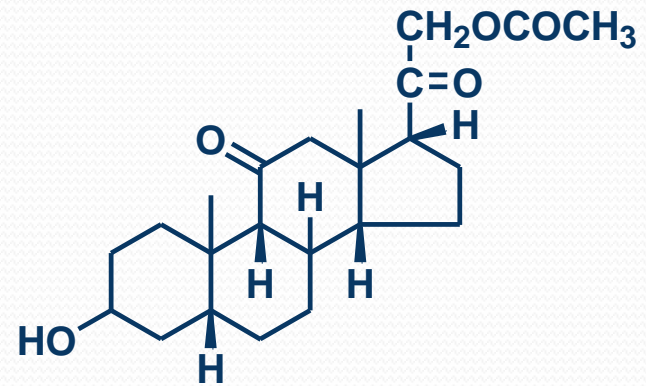
A kiindulópont (1941) egy véletlen megfigyelés, amely Selye János nevéhez fűződik; progeszteronnal kezelt patkányok elaludtak.

A Pfizer gyógyszergyár 1955-ben szabadalmaztatta az első vénás szteroid altatót a Viadrilt.

„Látni, amit mindenki lát – és azt gondolni, amit senki sem gondol”
Szentgyörgyi Albert



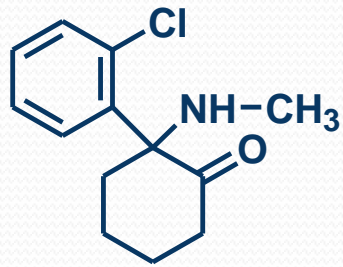
hydroxydione
(Viadril)



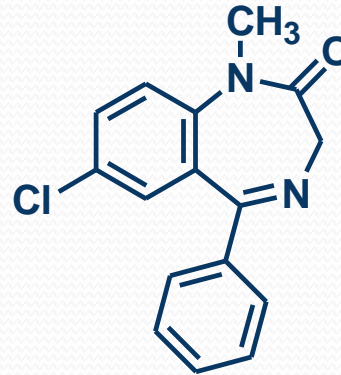
alfadolone-acetát

Injekciós narkotikumok

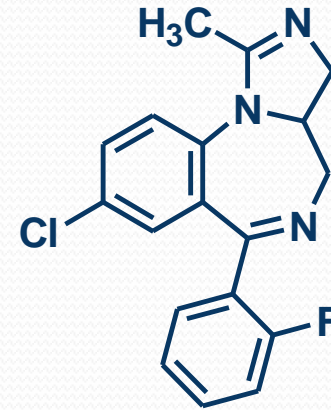
3. Egyéb szerkezetek



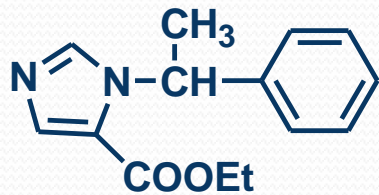
ketamine
Ketalar, Calypsol



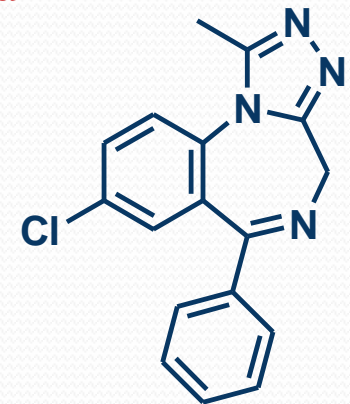
diazepam
Seduxen



midazolam
Dormicum



etomidate
Amidate



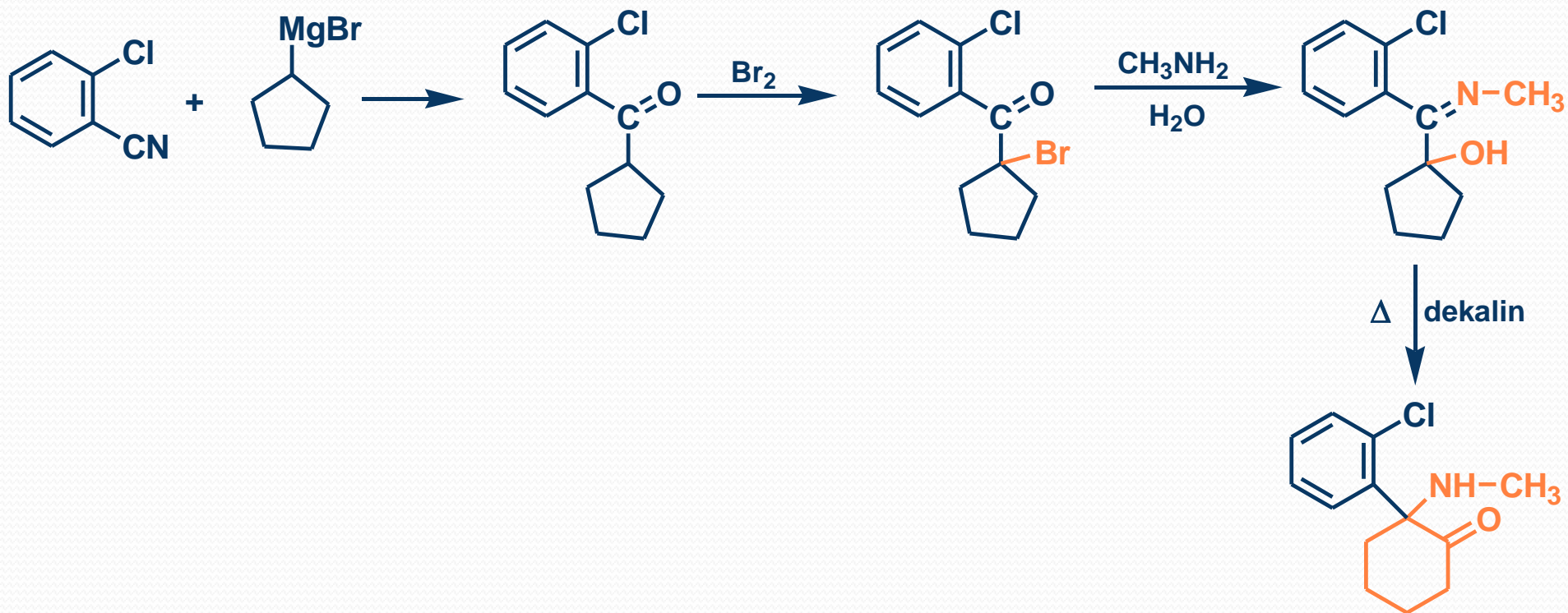
alprazolam
Xanax, Frontin

Injekciós narkotikumok

Szintézisek

Ketamine

2-(o-klórfenil)-2-metilamino-ciklohexanon



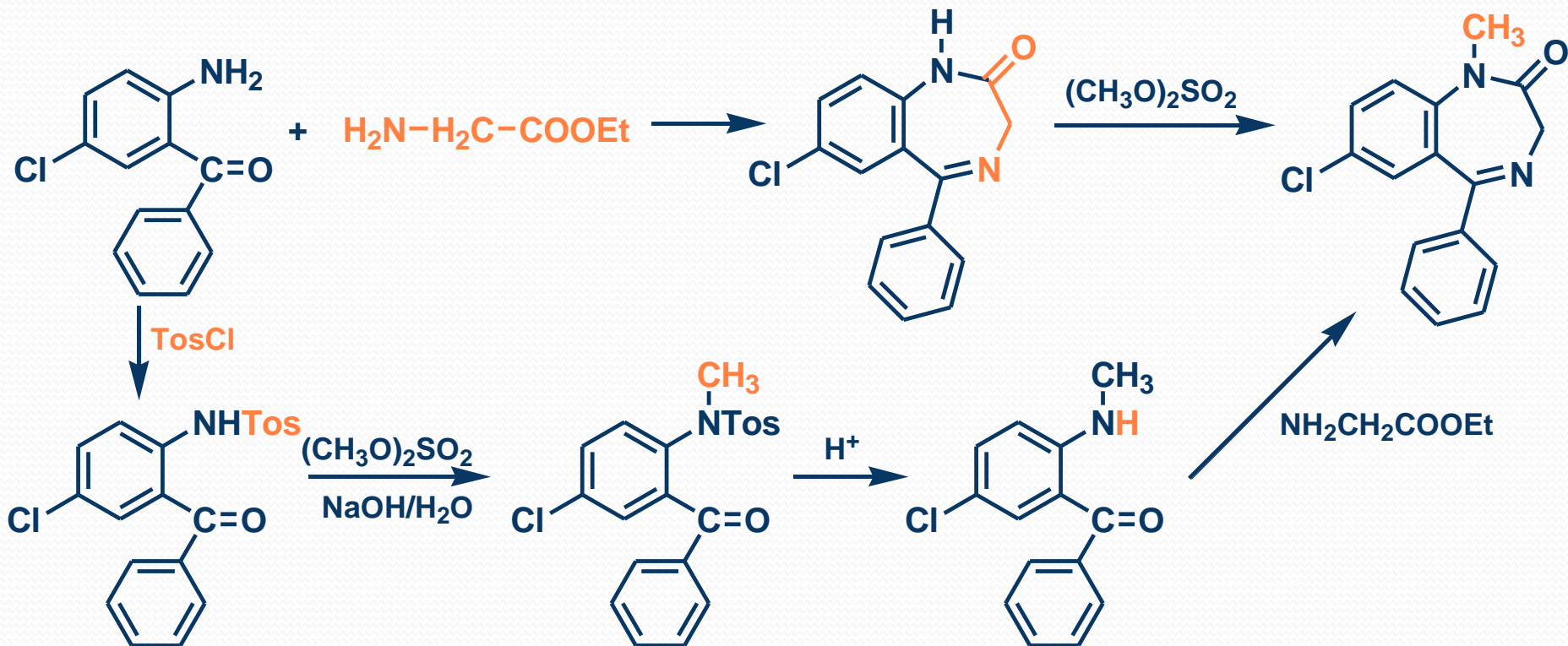
Injekciós narkotikumok

Benzodiazepinek

Szintézisek

Diazepam

5-fenil-1,3-dihidro-7-klór-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on



Nyugtató-altatószerek

Az *alvás* az ember alapvető életszükséglete, amely elsősorban az idegrendszer regenerációjához nélkülözhetetlen.

Alvásigény: csecsemő: 18-20 h/nap
felnőtt: 6-8 h/nap
öregember: 5-6h/nap



Az alvás során – az egyes élettani paraméterek folyamatos regisztrálása révén – 4 mélységi fokozat figyelhető meg, s ezek váltják egymást.

A felnőtteknél a kialudtság érzetéhez a teljes alvási idő 20-25%-át kell, hogy kitegye az ún. REM fázis, amely intervallumban az agy igen intenzíven működik.

Alvás idején az egész szervezet pihen: 15-25%-kal csökken a vérnyomás, lelassul a szív működés, az alapanyagcsere 10-15%-kal, a légzés pedig 25%-kal redukálódik. Csökken az izomtónus, megszűnik egy sor reflex, viszont az emésztés változatlan intenzitással folyik.

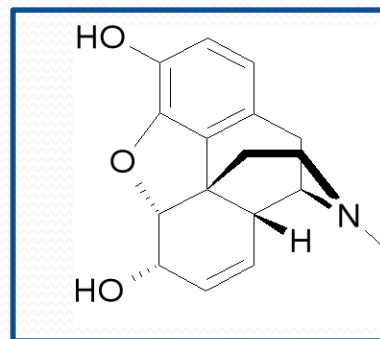
Nyugtató-altatószerek

Bár az alvás-ébrenlét ritmusa – kísérletek szerint – genetikusan rögzült a mesterséges megvilágítás megvalósításával az ember elszakadt a természet diktálta ritmustól, és a felfokozott élettempó, a stresszes élet kitermelte az álmatlanságot (insomnia).

Kezdetben növényi hatóanyagokat, főleg morfint és szkopolamint használtak altatóknak.



mák

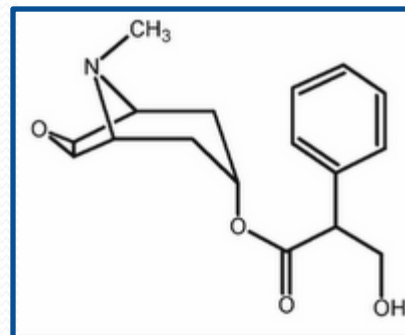


morfin

7,8-didehidro-4,5-epoxy-17-metilmorfinán-3,6-diol



csattanó maszlag



szkopolamin

(-)-(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)- 6,7-epoxi-3-[(*S*)-troiloxi]tropán

Nyugtató-altatószerek

A morfin (INN: *morphine*), más néven morfium ($C_{17}H_{19}NO_3$) a mák (*Papaver somniferum*) alkaloidja. Opioid analgetikumként (fájdalomcsillapítóként) használják a gyógyászatban. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben morfin-hidroklorid (*Morphini hydrochloridum*) néven hivatalos.

A **szkopolamin** (INN: *scopolamine*), vagy **hioszcin** a tropán alkaloidok közé tartozó gyógyszeranyag, melyet a burgonyafélék (*Solanaceae*) családjába tartozó növényekből nyernek például a beléndekből (*Hyoscyamus niger*) és a maszlagokból (*Datura* fajok). A molekula a növény szekunder metabolizmusa során keletkezik. Az anyag igen mérgező, ezért alacsony dózisokban alkalmazzák. Túladagolása delíriumot, érzéki csalódást, hallucinációt, bénulást és halált okozhat. A VI. Magyar Gyógyszerkönyvben **szkopolamin-butilbromid** (*Scopolamini butylbromidum*) és **szkopolamin-hidrobromid** (*Scopolamini hydrobromidum*) néven hivatalos.

Nyugtató-altatószerek

Alkaloidok

Az **alkaloidok** növényekből nyerhető, összetett gyűrűs szerkezeteket tartalmazó, nitrogéntartalmú szerves vegyületek, amelyek jelentős élettani hatással bírnak. A napjainkban ismert alkaloidok száma mintegy 7000. Az alkaloidok egy része igen erős mérég, kis mennyiségek bevétele is halálhoz vezethet. A gyógyászatban jelentős szerepet kapnak, megfelelő adagokban történő alkalmazásukkal számos betegség sikeresen kezelhető. Az alkaloidok közé tartozik az atropin, a szkopolamin, a mák-alkaloidok (papaverin, kodein, morfin), a köszvényellenes hatású kolhicin, az anyarozs-alkaloidok (ergometrin, ergotamin, ergotoxin csoport), az agyi vérkeringés fokozó vinkamin, a tonizáló sztrichnin, az antimaláriás hatású kinin, a szívritmuszavarok kezelésében kiemelkedő jelentőséggel bíró kinidin, de ide sorolhatjuk az élvezeti cikkekben található nikotint és koffeint.

Az alkaloidok másodlagos anyagcseretermékek, tehát olyan folyamatok révén keletkeznek a növényekben, amelyek nem alapvetően fontosak a növények fennmaradása szempontjából. Az alkaloidok valószínűleg a rovarok és egyéb állatok elleni védekezésben játszanak szerepet.

Nyugtató-altatószerek

Néhány jól ismert alkaloid

Alkaloid

Növény

Hatás

kinin

kínafa

maláriaellenes

koffein

kávé-, teacserje

serkentő,
vizelethajtó

kokain

kokacserje

érzéstelenítő,
narkotikum

morfin

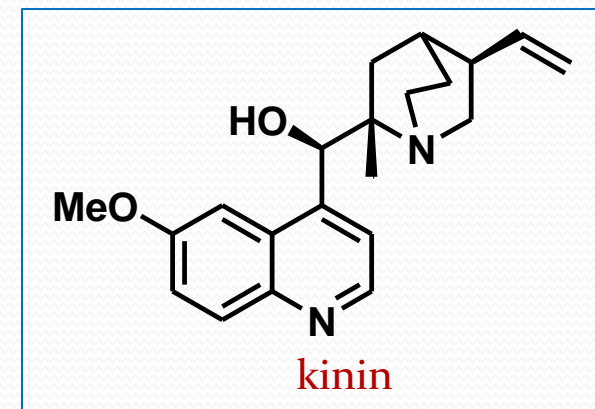
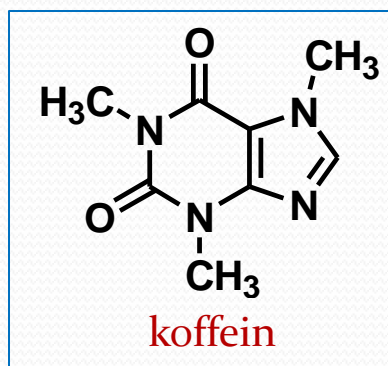
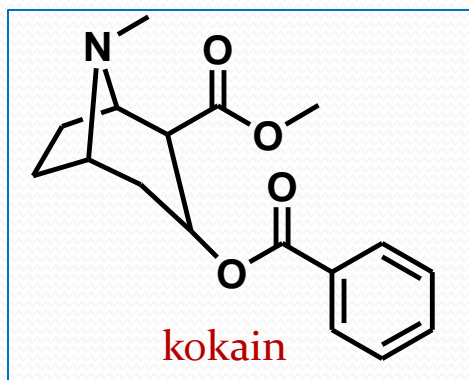
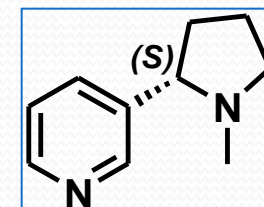
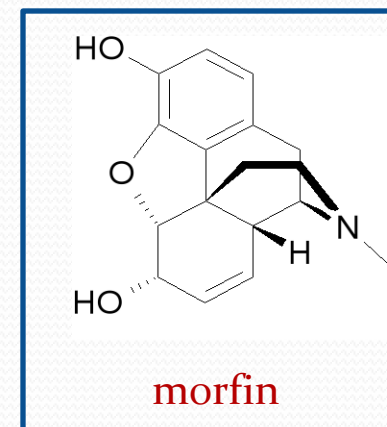
mák

fájdalomcsillapító,
narkotikum

nikotin

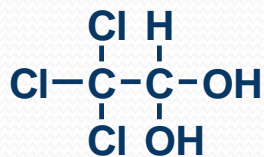
dohány

féregirtó
(állatgyógyászatban)

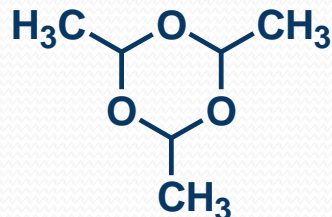


Nyugtató-altatószerek

A XIX. sz. második felétől a szintetikus vegyészek egymás után állították elő a különböző szerkezetű új altatókat.



klorál-hidrát (1832)



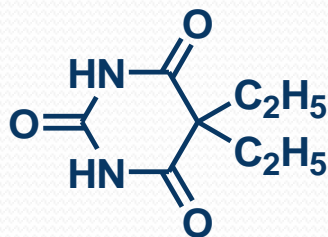
paraldehid (1883)



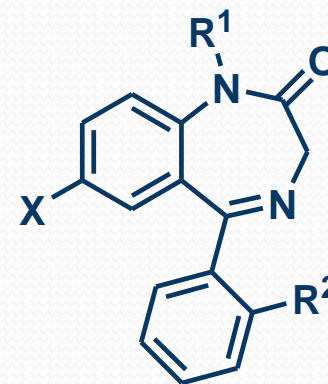
etiluretán (1885)



szulfonál (1888)



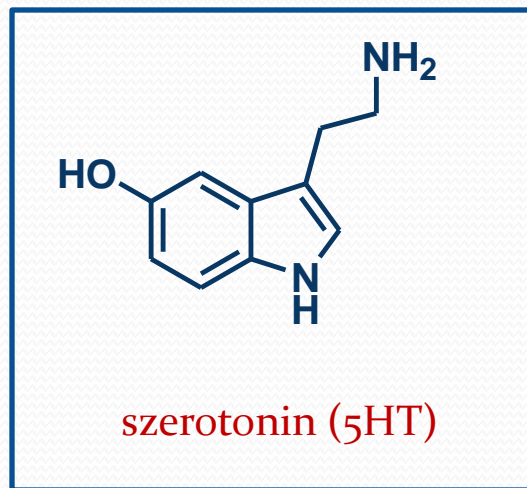
Veronál (1903)



1,4-benzodiazepinek (1960-as évek)

Nyugtató-altatószerek

A *benzodiazepinek* térhódításának oka, hogy a pszichiáterek vizsgálatai szerint az álmatlanság 80%-át valamilyen szorongás okozza és a benzodiazepinek a ma ismert legjobb szorongásoldók. Emellett a terápiás indexük is sokkal kedvezőbb és a gyógyszerhozzászokás is kevésbé alakul ki, mint a barbitursav származékoknál. A kutatás nem áll meg, az utóbbi időben a kutatók a szervezet saját anyagait vizsgálva keresik az endogén altatót, hogy szerkezetét megismerve analógokat szintetizáljanak. (? szerotonin?)



Nyugtató-altatószerek

Alkoholok

A különböző alifás alkoholok narkotikus hatásúak, ez a szénlánc hosszával 12 szénatomig nő, az elágazó származékok erősebb hatásúak, így a terciér alkoholok állnak az élen.

Etil-alkohol (EtOH)

Az etanolt az ember ősidők óta használja fájdalommentes, mámoros állapot elérésére, illetve szorongásoldóként, így a biotechnológia legrégebbi ága a szeszipar.

Az etanol biotechnológiai előállítása

Keményítőtől vagy cukorból élesztővel (*Saccharomyces cerevisiae*) termeltetik anaerob fermentációval, ami röviden a következő egyenlettel foglalható össze:

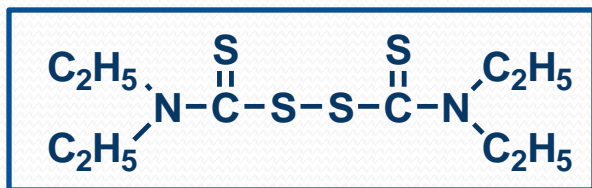


Élettani hatásai

Mérgező vegyület; károsan hat a máj, a vese és az idegrendszer működésére. Mértéktelen fogyasztása alkoholemérgezést, halált okozhat (5g/l vérkoncentráció, szerepet játszik az agysejtek elhalásában (derilium tremens), májzsugorodáshoz, testi és szellemi leromláshoz is vezet.

Nyugtató-altatószerek

Alkoholizmus kezelésére alkalmazott vegyület:



disulfiram

1-(diethylthiocarbonyldisulfanyl)-N,N-diethylmethanethioamide

Felfedezői: J. Hald és E. Jacobsen dán farmakológusok (1948)

Hatásmechanizmusa: megbénítja az aldehiddehidrogenáz működését, és az így felszaporodó acetaldehid okoz mérgezést.

Metanol (MeOH)

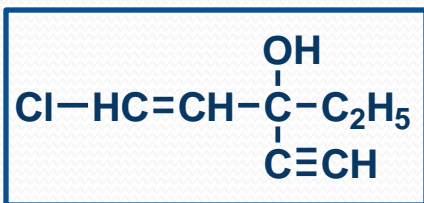
Mérgező! Organoleptikus (érezkszervekkel észlelhető) vizsgálattal az etilalkoholtól nem megkülönböztethető!

A metabolizmusa során formaldehid, majd hangyasav keletkezik és mindkettő neurotoxikus hatású. Kisebb dózis esetén megvakulás, nagyobbánál (30-100ml) halál az inkorporáció következménye.

Nyugtató-altatószerek

Tercier alkoholok

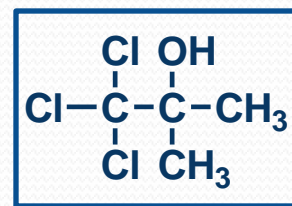
Altatók:



ethchlorvynol

3-etil-1-klórpent-1-én-4-in-3-ol
(Arvynol, Placidyl)

Gyorsan, jól felszívódik, tartós alkalmazása hozzászokáshoz, fizikai dependenciához vezet

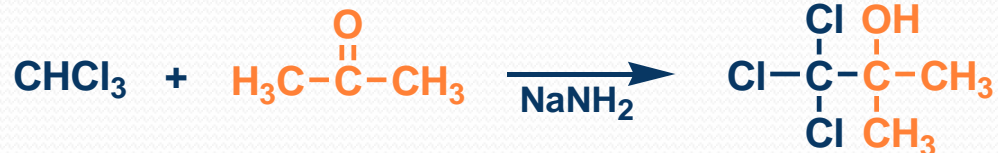


chlorbutanol

1,1,1-triklór-2-metilpropán-2-ol

Jól bevált tengeri betegség ellen: szedatív hatásához helyi érzéstelenítő hatás is járul, így a szer csökkenti a gyomornyálkahártya irritabilitását

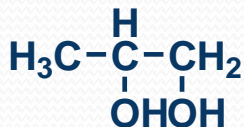
Szintézisek



Nyugtató-altatószerek

Glikolok

Narkotikus hatásuk gyenge, viszont súlyos vesekárosodást okoznak. Az 1,2-propilénglikolt esetenként kenőcsökben, valamint injekció készítésénél használják szolvensként. A többieket ipari oldószerként, fagyállófolyadékokban, ill. hidraulikus berendezésekben alkalmazzák. Az etilénglikol kondenzációs termékei, a polietilénglikolok, amelyek hidrofil kenőcsalapanyagként használatosak a medicinában.



1,2-propilénglikol

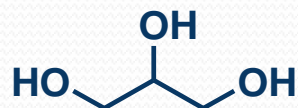


polietilénglikol

Nyugtató-altatószerek

Polialkoholok

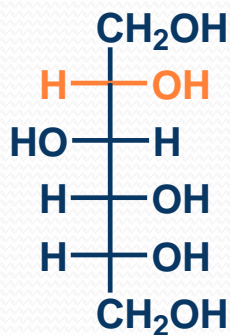
A glicerint főleg oldószerként kenőcsökben alkalmazzák.



glicerin

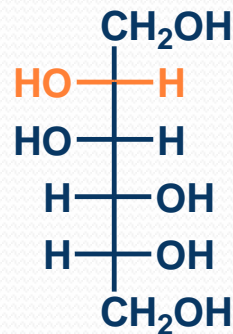
Két növényekben előforduló hatértékű alkoholt, a szorbitot és a mannitot kóros agnyomás-fokozódáskor, az agyban kialakult nagy nyomás csökkentésére, ill. glaukómában ozmoterápiára használják

Élelmiszerekben emulgeálószerként, édesítőszerként és nedvességnövelő anyagként alkalmazzák ezeket. Élelmiszeradalékként kódjuk: E420 és E421



D-szorbit

2S,3R,4R,5R,hexán-1,2,3,4,5,6-hexol
(Sorbol, Nivitin, Sionite)



D-mannit

(2R,3R,4R,5R)-hexán-1,2,3,4,5,6-haxol
(Mannidex, Diosmol, Osmosal)

Kérgéből
néha édes
nedv
manna
(mannit)
folyik

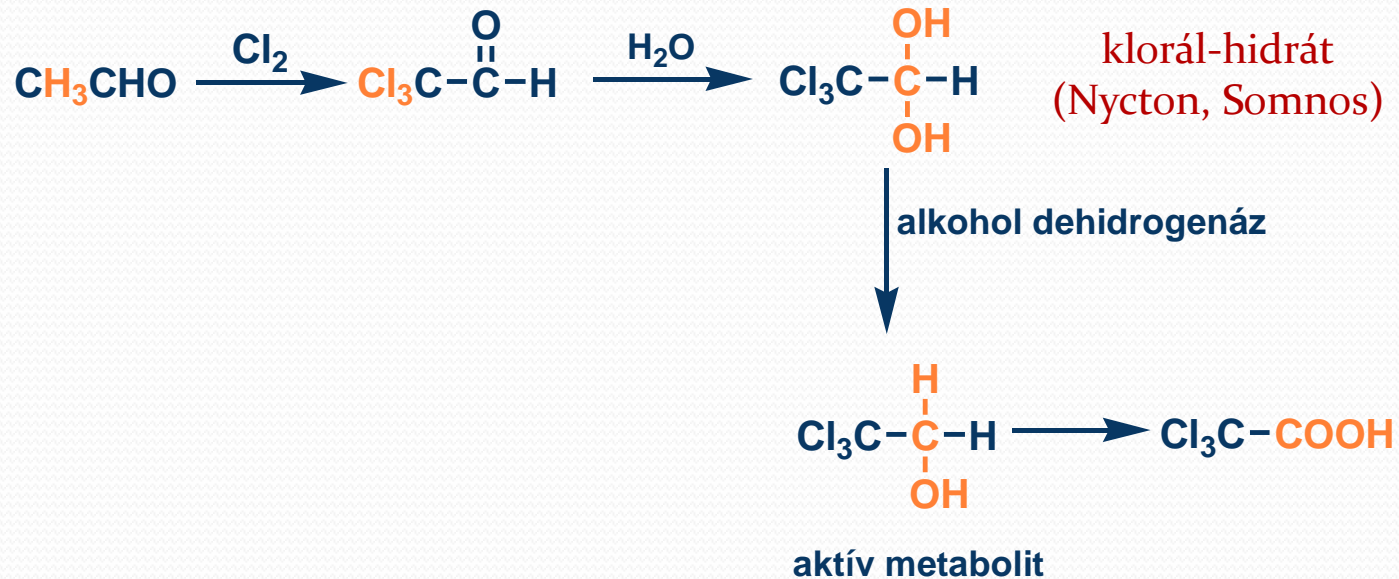


Virágos kőris

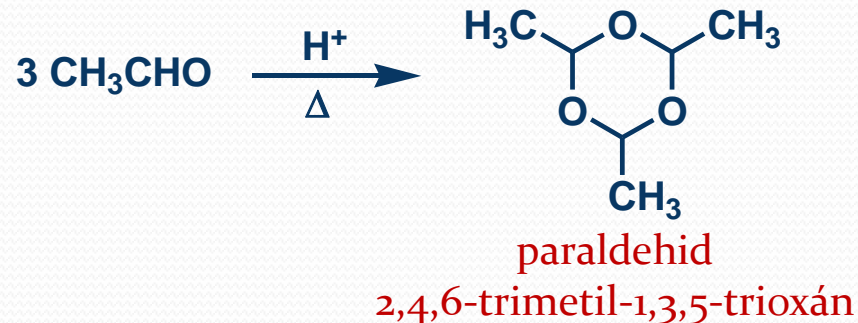
Nyugtató-altatószerek

Aldehidek

Az első altatót a triklór-acetaldehid hidrátját Liebig szintetizálta 1832-ben, de csak 1869-ben vezette be O. Liebreich a terápiába.



A második szintetikus altató a paraldehyd, amelyet először Kekulé szintetizált 1872-ben.



Nyugtató-altatószerek

Uretánok (karbaminsav-észterek)



etil-uretán
(Pracarbamin)

Az első hipnotikumként alkalmazásra került uretán (O. Schmiedeberg, 1884)

Enyhe hatású, kevésbé toxikus szer, állatkísérletekben ma is alkalmazzák

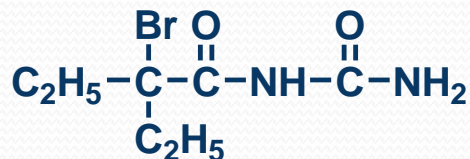


triklór-etil-uretán
(Voluntal)

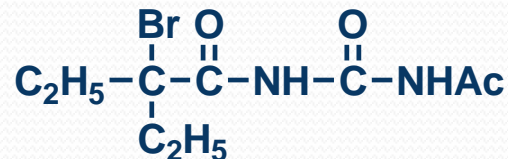
Ma is forgalomban lévő uretán

Nyugtató-altatószerek

Ureidek (acilezett karbamidok)

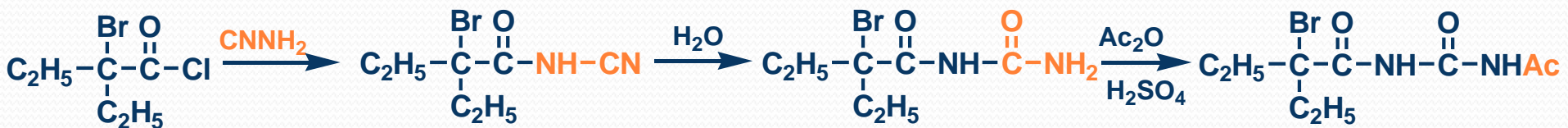


carbromal
(Adalin, Bromadal)



acetylcarbromal
(Abasin, Sedamyl)

Szintézisek



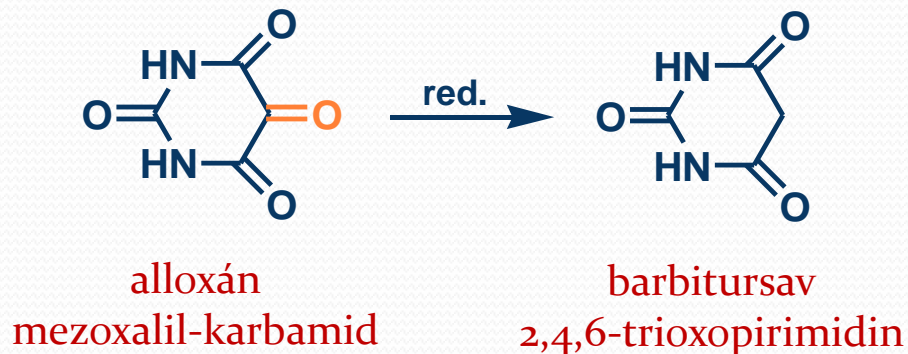
carbromal

acetylcarbromal

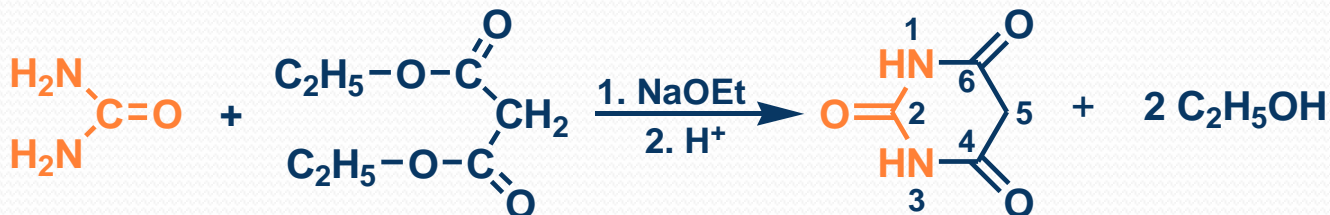
Nyugtató-altatószerek

Barbitursav-származékok (barbitálok)

A barbitursavat A. v. Baeyer állította elő elsőként (1863. december 4-én, Borbála/Barbara napján; innen az elnevezés) egy ciklikus ureid (*acilezett karbamidok*), az alloxán redukciójával.

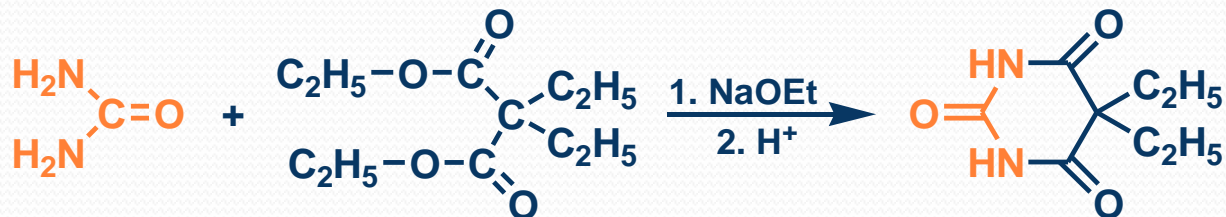


További előállítási lehetőség:



Nyugtató-altatószerek

Ezzel a módszerrel Conrad és Guthzeit állított elő elsőként 5,5-dietil-barbitursavat 1882-ben



5,5-dietilbarbitursav
barbital
(Veronal, Malonal)

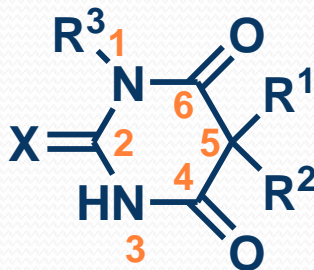
Azt, hogy ez a vegyület altató hatással rendelkezik J. von. Mehring német kémikus (Emil Fischer kollégája) ismerte fel, s mivel éppen Veronába utazott a gyógyszer neve Veronal lett (1903).

A Veronal fontos mérföldkő a gyógyszervegyészet szempontjából, mivel elindított egy szisztematikus molekuláris modifikációt, aminek eredményeként 1938-ig előállított mintegy 1200 barbiturátból 60 terápiás alkalmazásra került. (A mai napig több mint 3000 származékot szintetizáltak.)

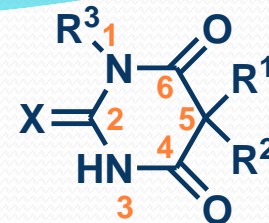
Nyugtató-altatószerek

A barbitursav-származékok gyűrűs diureidek (*ureid* = *acilezett karbamid*), közös szerkezeti elemük a hexahidro-trioxo-pirimidin váz, amelynek C5 atomján két szubsztituenst (alkil, aliciklusos vagy arilcsoportot) tartalmaznak. Egyes származékoknál a gyűrű N1 atomja metilcsoporttal szubsztituált (*hexobarbitál*, *metohexitál*), míg a tiobarbitálok szerkezetében a C2 helyzetben oxo (=O) helyett tioxocsoport (=S) van (*tiopentál*). A közös szerkezet az azonos kémiai és hatásbeli tulajdonságok hordozója, míg a szubsztituensek okozta szerkezeti (és tulajdonságbeli) különbségek felelősek az eltérő farmakokinetikai sajátságokért (pl. hatásbeállás ideje, hatástartam, metabolizmuskésztség stb.)

A barbitálok vízben rosszul, nátriumsók azonban jól oldódnak.



Nyugtató-altatószerek



A barbiturátok legfontosabb hatás-szerkezeti összefüggései:

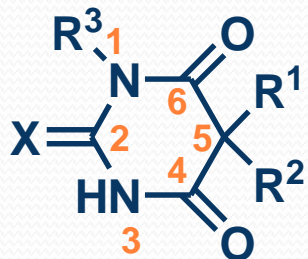
- A szubsztituálatlan barbiturát nincs hatással a CNS-re
- A szubsztituensek az 5-ös szénatomon helyezkednek el, és az egyik mindenképp rövid szénláncú legyen (mindkét H atomot le kell cserélni)
- Az alkilánc hosszának növelésével erősödik a nyugtató hatás (6 szénatomig) azután viszont átcsap az ellenkező irányba: CNS-izgató hatás figyelhető meg (ezeket az orvosi gyakorlatban nem használják)
- Elágazó szénlánc esetén a hatás időtartama csökken (pl. secobarbital), ciklohexenil- vagy ciklopentenil-szubsztituens esetén ultrarövid hatású molekulához jutunk (pl. hexobarbital)
- Ha kettős kötés van az oldalláncban, az a hatékonyságot fokozza
- Fenil szubsztituens antiepileptikus effektust eredményez. Emellett ezek a vegyületek a legtartósabb hatásúak
- Az 1-es nitrogénen történő helyettesítés (metil- vagy etilcsoport) gyorsabban kialakuló és megszűnő hatást okoz
- Ha mind az 1-es, mind a 3-as nitrogénen alkilszubsztituens van akkor a molekula görcskeltővé válik
- A tiokarbamid-származékok hatása rövidebb ideig tart, mint a megfelelő karbamidderivátumé

Nyugtató-altatószerek

A hatás időtartama alapján a gyógyászatban alkalmazott barbiturátokat 4 csoportba oszthatjuk

1. Hosszú hatású (6-8 h): fenobarbital
2. Közepes hatású (4-6 h): amobarbital
3. Rövid hatású (2-4 h): pentobarbital, secobarbital
4. Ultrarövid hatású(10-30 min.): metohexital, tiopental

Barbitursav származékok



X	R ³	R ¹	R ²	
O	H	Et	Et	<i>barbital</i>
O	H	Ph	Et	<i>fenobarbital</i>
O	H	Et	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	<i>amobarbital</i>
O	H	Et	Bu	<i>butobarbital</i>
O	Me	-C(CH ₃)-CC-C ₂ H ₅	-(CH ₂)-CH=CH ₂	<i>metohexital</i>
O	H	Et	-CH(CH ₃)-C ₃ H ₇	<i>pentobarbital</i>
S	H	Et	-CH(CH ₃)-C ₃ H ₇	<i>tiopental</i>

Nyugtató-altatószerek

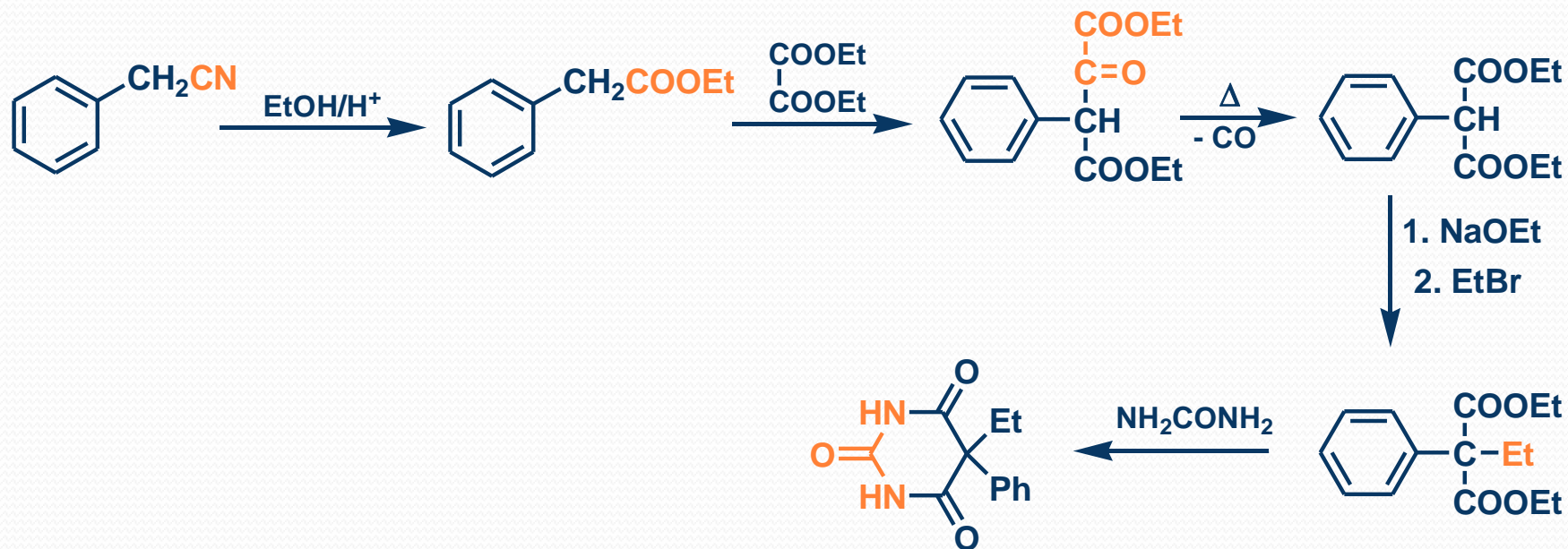
Szintézisek

Fenobarbital (Sevenal, Luminal)

5-etil-5-fenilbarbitursav

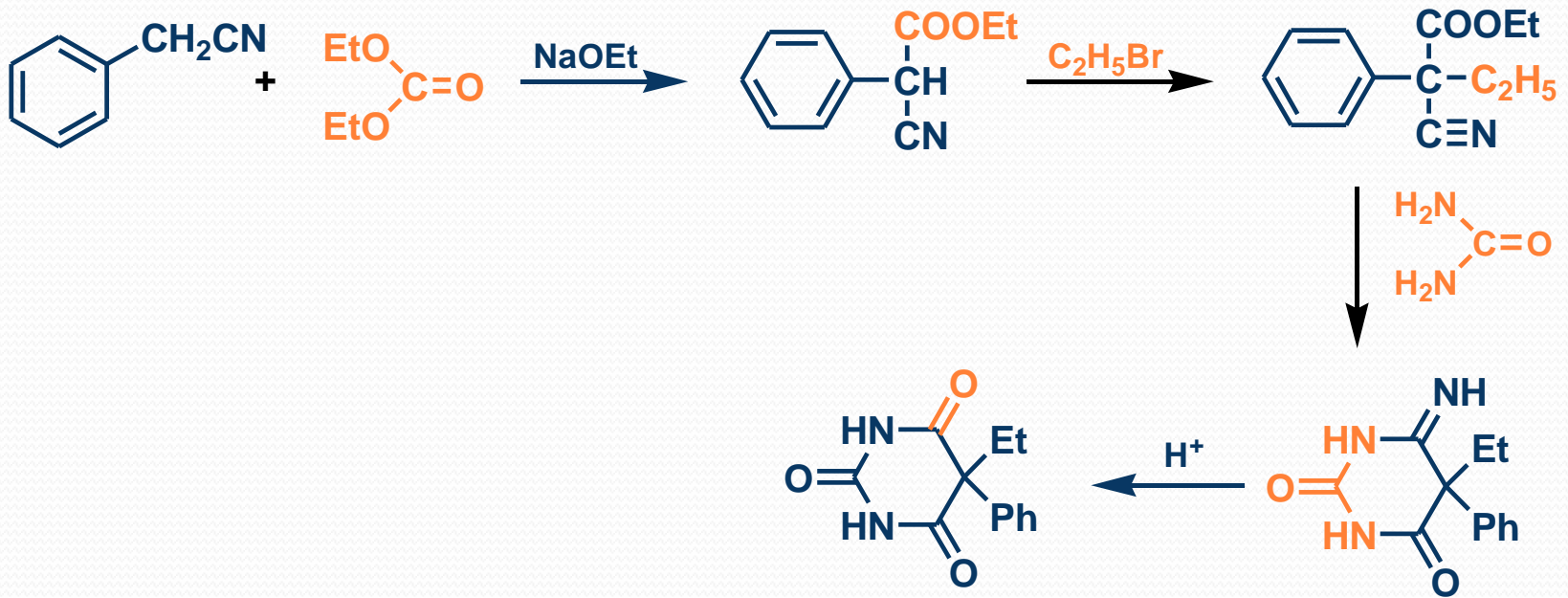
5-etil-5-fenilhexahidropirimidin-2,4,6-trion

1. módszer



Nyugtató-altatószerek

2. módszer



Nyugtató-altatószerek

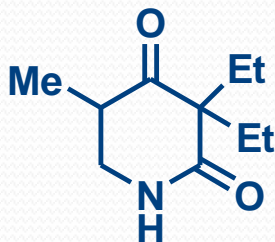
Barbitursav származékok az Európai Gyógyszerkönyvben és előfordulásuk a Magyarországon forgalomban levő készítményekben

Hatóanyag	Gyógyszerkönyv	Gyógyszerkészítmény
Klorálhidrát	Ph. Eur.	–
Paraldehid	Ph. Eur.	–
Amobarbitál (Na só is)	Ph. Eur.	Dorlotyn tbl. Tardyl tbl.-ban
Barbitál	Ph. Eur.	–
Fenobarbitál (Na só is)	Ph. Eur.	Sevenal tbl. Sevenaletta tbl. Germicid C végbélkúpban Meristin tbl., végbélkúpban Radipon tbl.-ban Troparin tbl.-ban
Hexobarbitál	Ph. Eur.	Novopan

Nyugtató-altatószerek

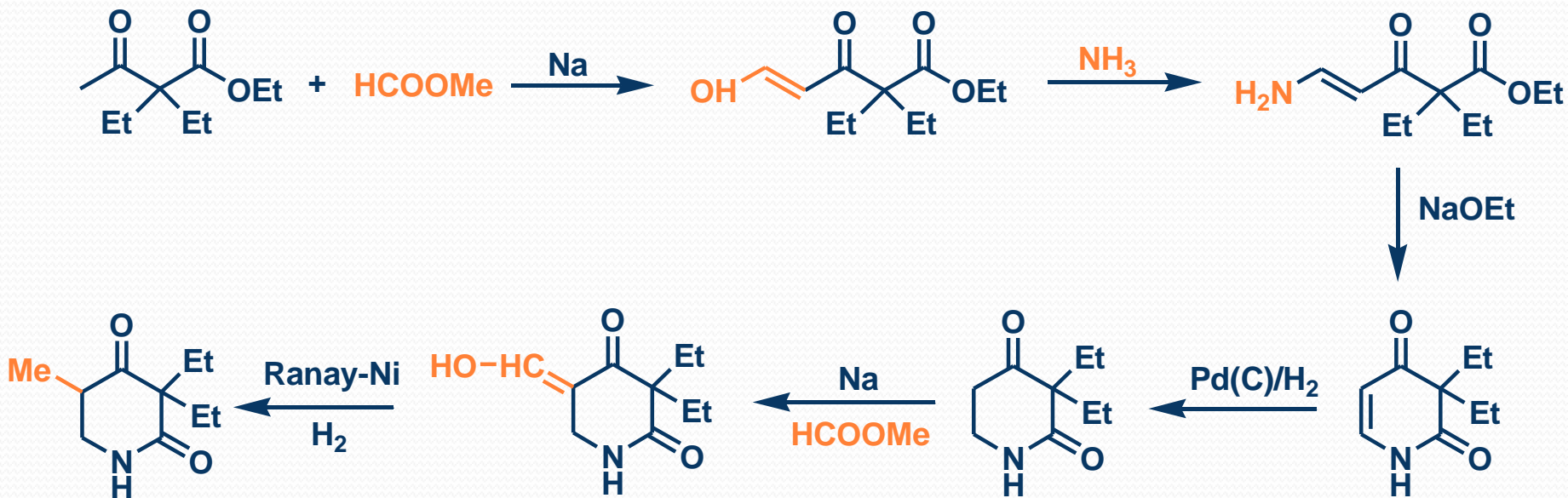
Dioxo-piperidin származékok

2,4-dioxo-piperidinek



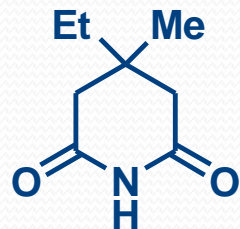
methyprylon
(Noctan)

Szintézis

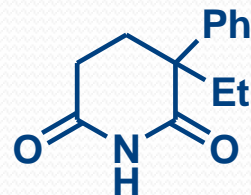


Nyugtató-altatószerek

2,6-dioxo-piperidinek (glutársavimidek)



bemegrid
Megimid

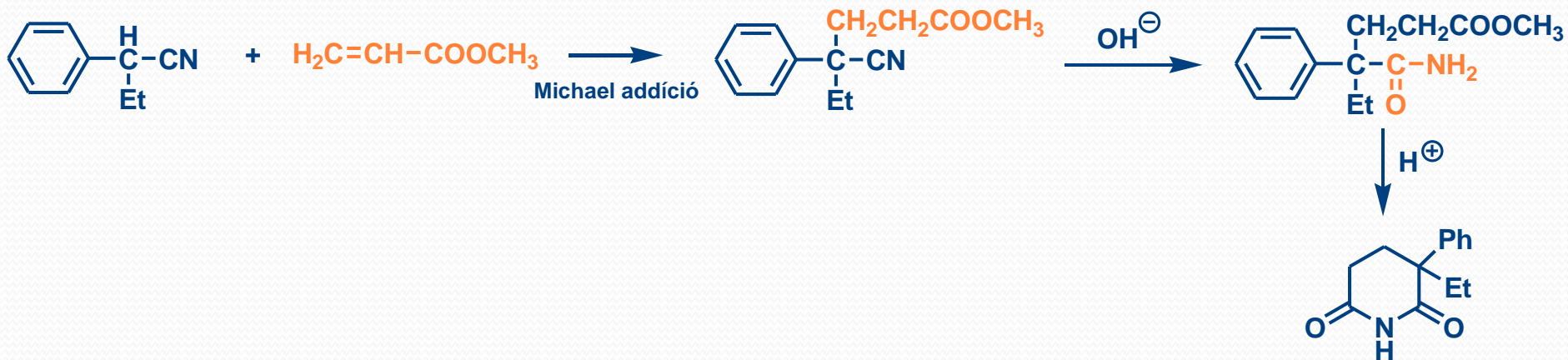


glutethimid
Noxyron

barbiturátok kompetitív antagonistája;
altatószer mérgezésekben antidotumként használatos

Glutethimid

3-etil-3-fenilglutárimid

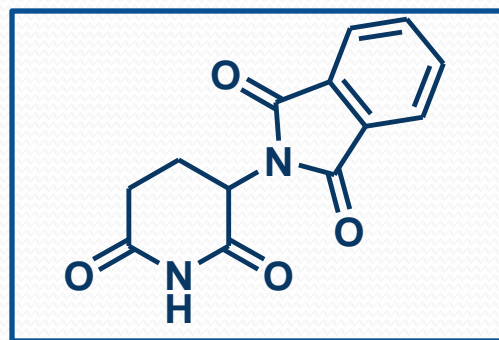


Nyugtató-altatószerek

Thalidomid „botrány”

A barbiturátok körében szerzett tapasztalatokat hasznosították a gyógyszerészek a különböző piperidin-dion derivátumok előállítása során is.

Ezek közé tartozik, a glutárimid származék a thalidomid (Contergan) is. Ez a vegyület az eddigi legnagyobb gyógyszerkatasztrófát okozta.



thalidomid
Contergan

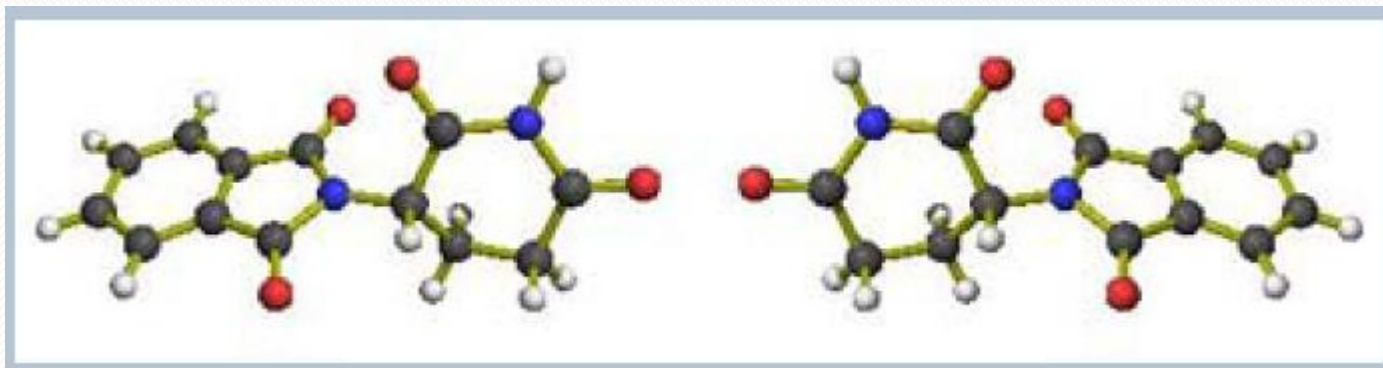
Új gyógyszerek kipróbálása esetén mindig van bizonyos kockázat, a metabolizmus eltérhet emberben a kísérleti állatokon megfigyelt biotranszformációtól.

A Chemie Grünenthal német cég vegyészeti szabadalmaztatták 1957-ben, kelően hatékonynak és atoxikusnak bizonyult, ezért széles körben elterjedt nyugtató és altatóként (73 márkánév alatt forgalmazták) és szabad forgalmazású volt.

Mint később kiderült amennyiben az anya a terhessége 21. és 42. napja között szedte a gyógyszert (mát 1 tableta bevétele is /100mg/) az esetek 20 %-ban a magzatban torzfejlődés alakult ki és a csecsemők végtag fejlődési rendellenességgel jöttek a világra.

Nyugtató-altatószerek

Akkoriban még nem volt kötelező forgalomba hozatal előtt a gyógyszerek ún. teratogén (vagyis terhes állatokon történő) vizsgálata. A gyógyszert természetesen azonnal betiltották. A további alapos vizsgálatok kiderítették, hogy ezért a tragikus hatásért a tükörképi párból csak az egyik forma volt felelős, a másik forma teljesen ártalmatlan a magzatra nézve, ráadásul ez az utóbbi forma a tényleges nyugtató hatás hordozója.



thalidomid 2 tükörképi párja

Thalidomoid hatóanyag

R - kívánt hatás

S - teratogén hatás

Contergan mindkettőt tartalmazta

! De Tiszta izomer sem jó, mert a szervezetben spontán racemizálódik

Nyugtató-altatószerek



Európa szerte kb. 10000 kéz- ill. lábhiánnyal született gyermeket eredményezett az az 5 év, amíg a gyógyszer vény nélkül volt kapható



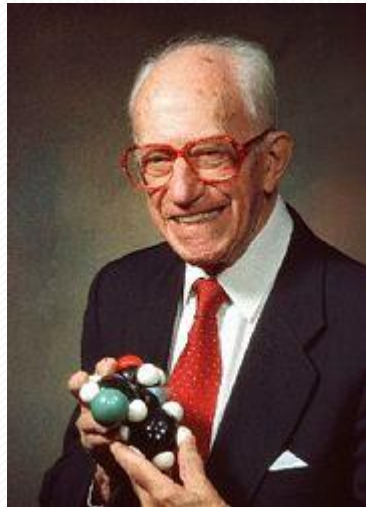
Nyugtató-altatószerek

Ez a tapasztalat forradalmi változást idézett elő a gyógyszeriparban. Ma már a királis molekulákat minden esetben szét kell választani a képre és a tükörképre és külön-külön kell vizsgálni őket. Csak a hatékony formát szabad forgalomba hozni, és ha valaki a keverékről mutatja ki a jótékony hatást, akkor is mindkét elválasztott izomerrel az összes biológiai vizsgálatot végig kell csinálni, ami persze iszonyatos többletköltséget jelent. Miután a királis gyógyszerek piaca évi 100 milliárd dollár körüli forgalmi értéket képvisel, a szintetikus szerves kémia egyik legidősebb feladata olyan gyártási metodikák kidolgozása, amelyek alkalmazása során a hasznos térszerkezetű molekula minél nagyobb arányban keletkezik, és az esetleg mégis képződő haszontalan termék pedig visszaforgatható hasznos izomerré, így azt sem kell eldobni.

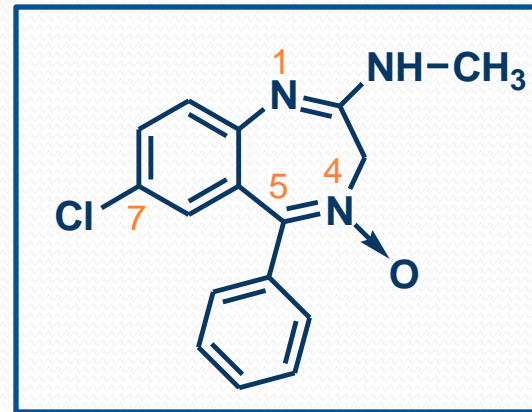
Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Benzodiazepin-származékok

A szelektív nyugtatásra, a szorongás-oldásra megoldást hozó „benzodiazepin-korszak” története (a feltaláló, *Leo Henryk Sternbach*) az 1950-es évekre nyúlik vissza; (*Sternbach* pályája a krakkói *Jagelló Egyetemen* indult és a *Hoffmann-La Roche* gyárban folytatódott, majd teljesedett ki.) Az anxiolízis (szorongás-oldás) indulási mérföldköve a *klórdiazepoxid* és számos további benzodiazepin-N₄-oxid szintézise és szelektív hatásának felismerése volt (*Sternbach*-kutatócsoport, 1959, *Hoffmann-La Roche*).



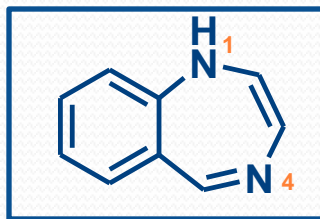
Sternbach
1908-2005



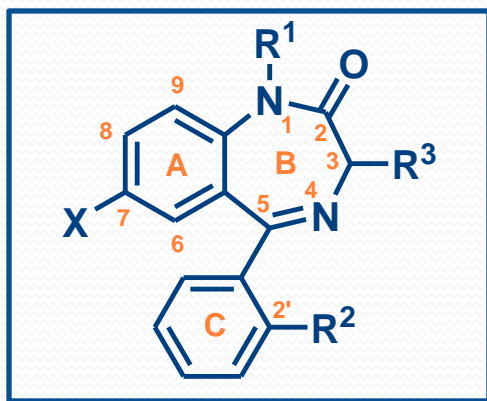
klórdiazepoxid

Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

A gyógyászati felhasználást nyert (anxiolitikus, altató ill. görcsgátló hatású) benzodiazepinek legnagyobb hányada 1,4-benzodiazepin. Alapvázukban a benzollal kondenzált héttagú heterociklusos gyűrűben a két nitrogén 1 és 4 pozícióban van.



Az 1,4-benzodiazepinek ún. *I. generációját* a klórdiazepoxid mellett, a következő ábrán feltüntetett szerkezetek jelentik.



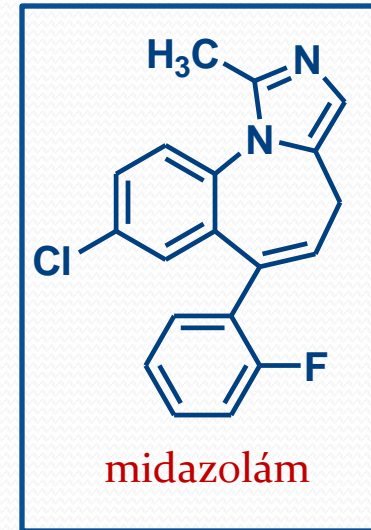
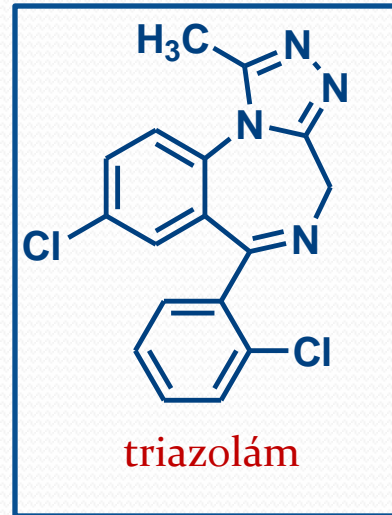
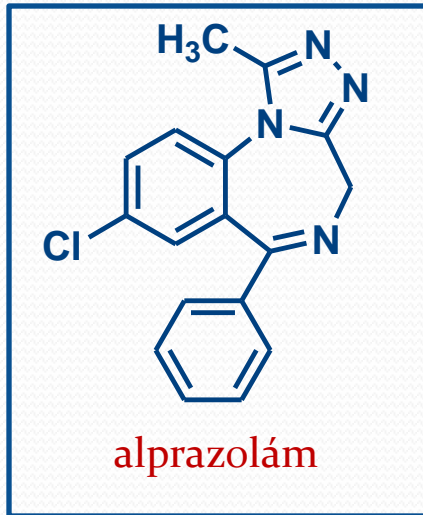
X	R ¹	R ²	R ³	
Cl	Me	H	H	diazepám
Cl		H	H	prazepám
Cl	H	H	OH	oxazepám
Cl	H	H	COOK	klorazepát

1,4-benzodiazepin-2-on származékok

A nagyszámú *I. generációs vegyület szerkezetében* közös, hogy az N₁ atom laktámcsoporthoz tartozik (kivéve a klórdiazepoxid, ahol amidin rendszerről van szó) és a C₇ helyzetben mindig található elektronvonzó szubsztituens (Cl vagy NO₂). További szerkezeti variációt az R₁, R₂ és R₃ helyettesítések jelentenek.

Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

A II. generációt a kondenzált triciklusos (imidazo-, triazolo-) benzodiazepinek jelentik.



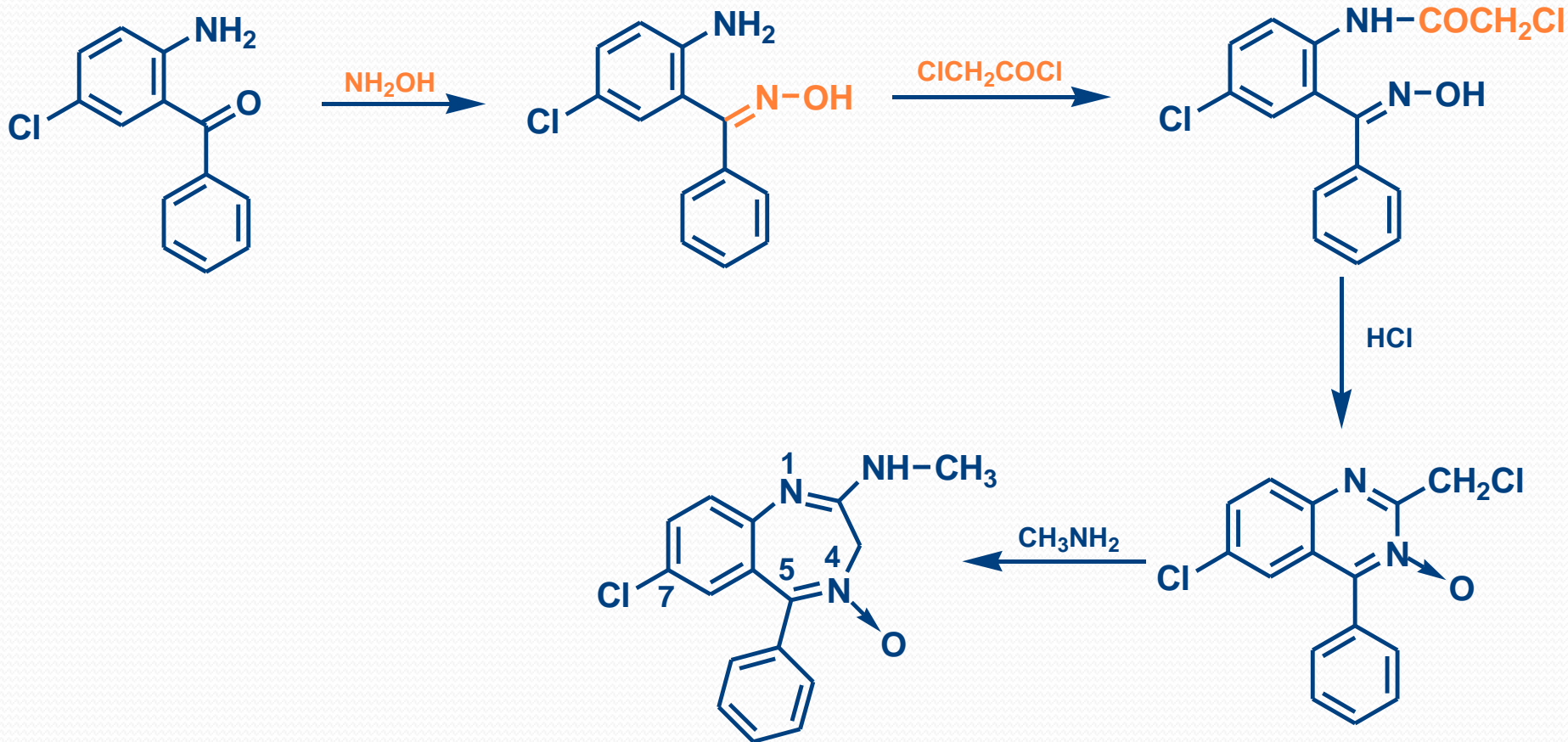
A benzodiazepinek fehér, sárgásfehér vagy világossárga porok, vízben nem oldódnak.

Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Szintézisek

Klórdiazepoxid

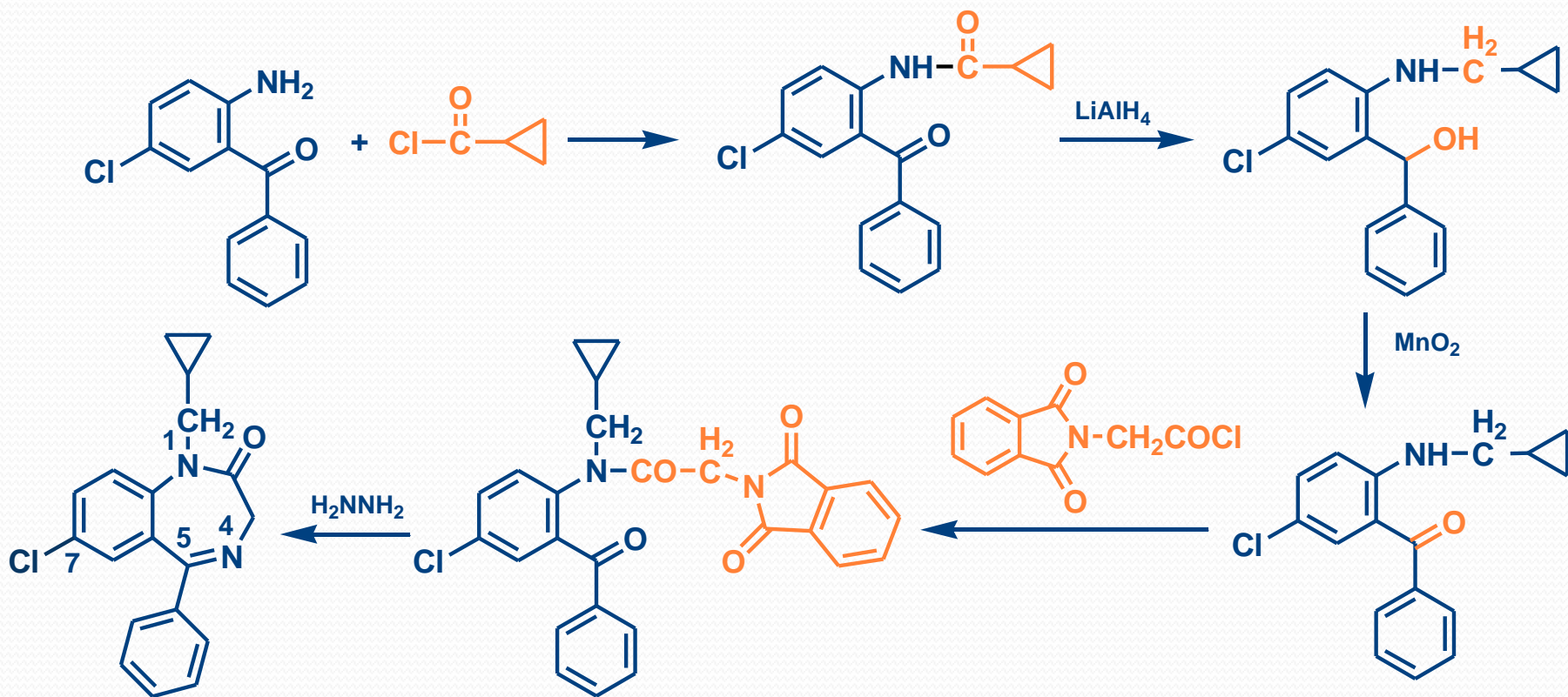
5-fenil-7-klór-2-metilamino-3*H*-1,4-benzodiazepin-4-oxid



Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Prazepám

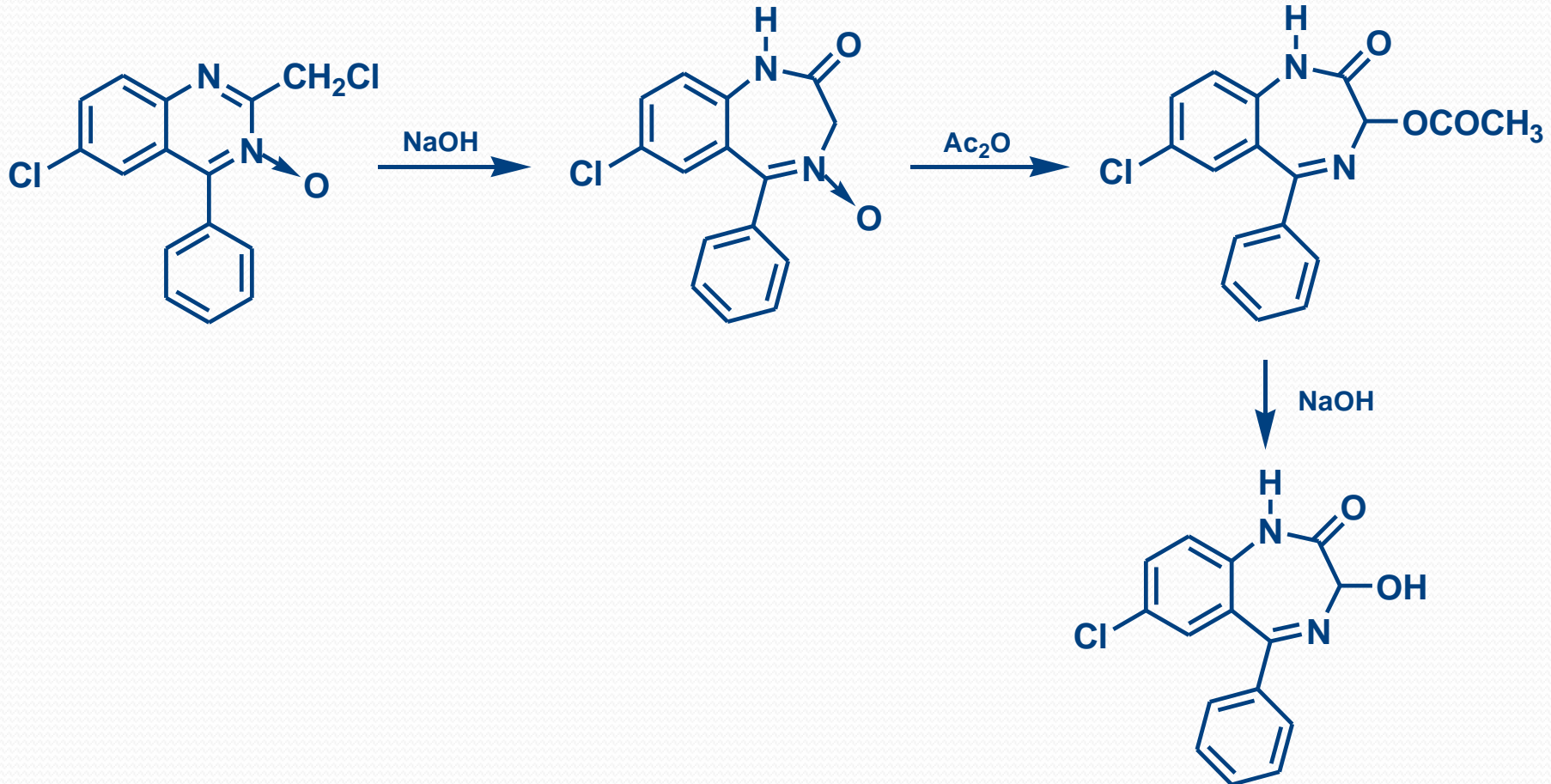
1-(ciklopropilmetil)-5-fenil-1,3-dihidro-7-klór-2H-1,4-benzodiazepin-2-on



Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Oxazepám

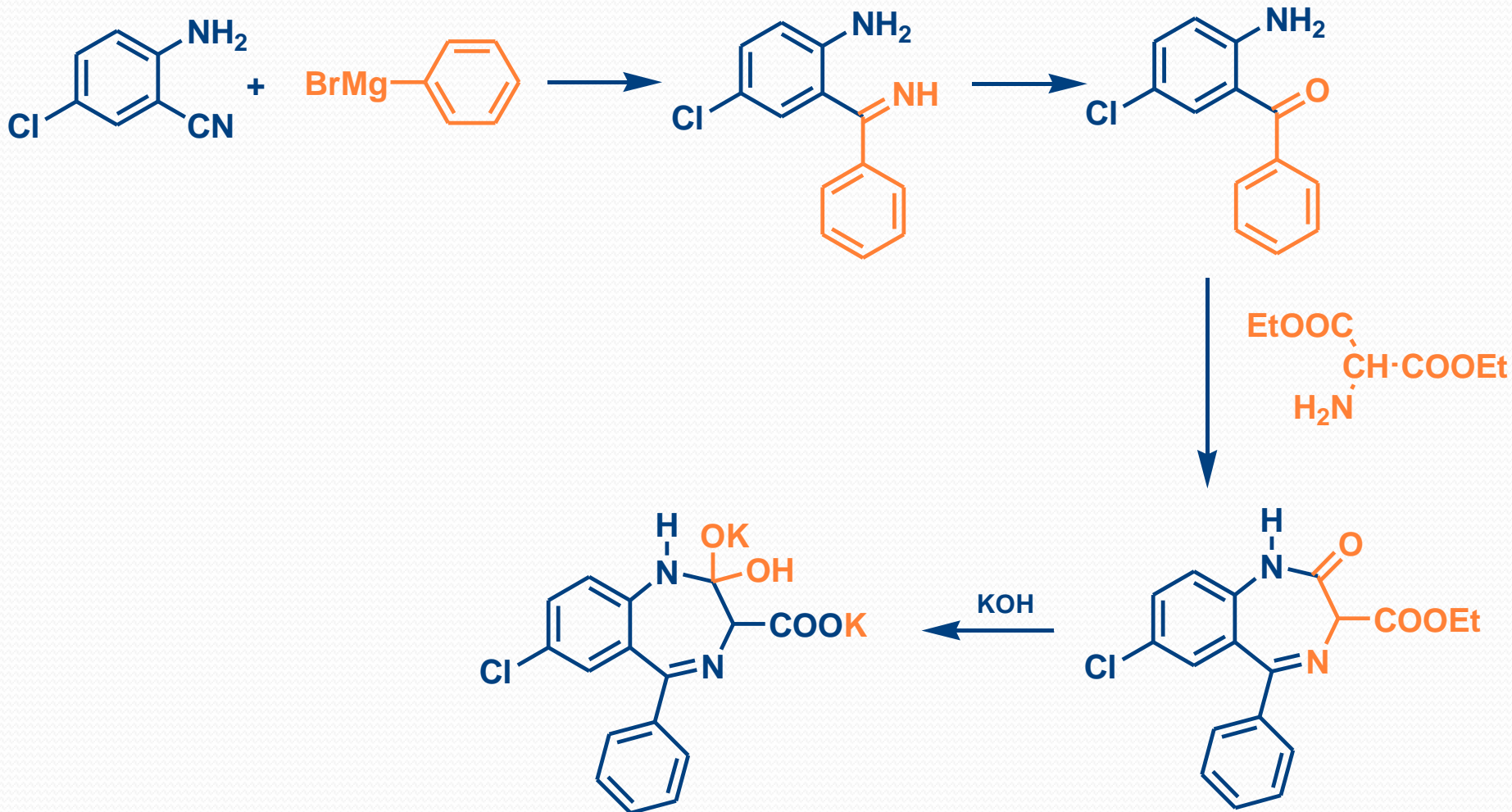
5-fenil-1,3-dihidro-3-hidroxi-7-klór-2*H*-benzodiazepin-2-on



Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Klorazepát

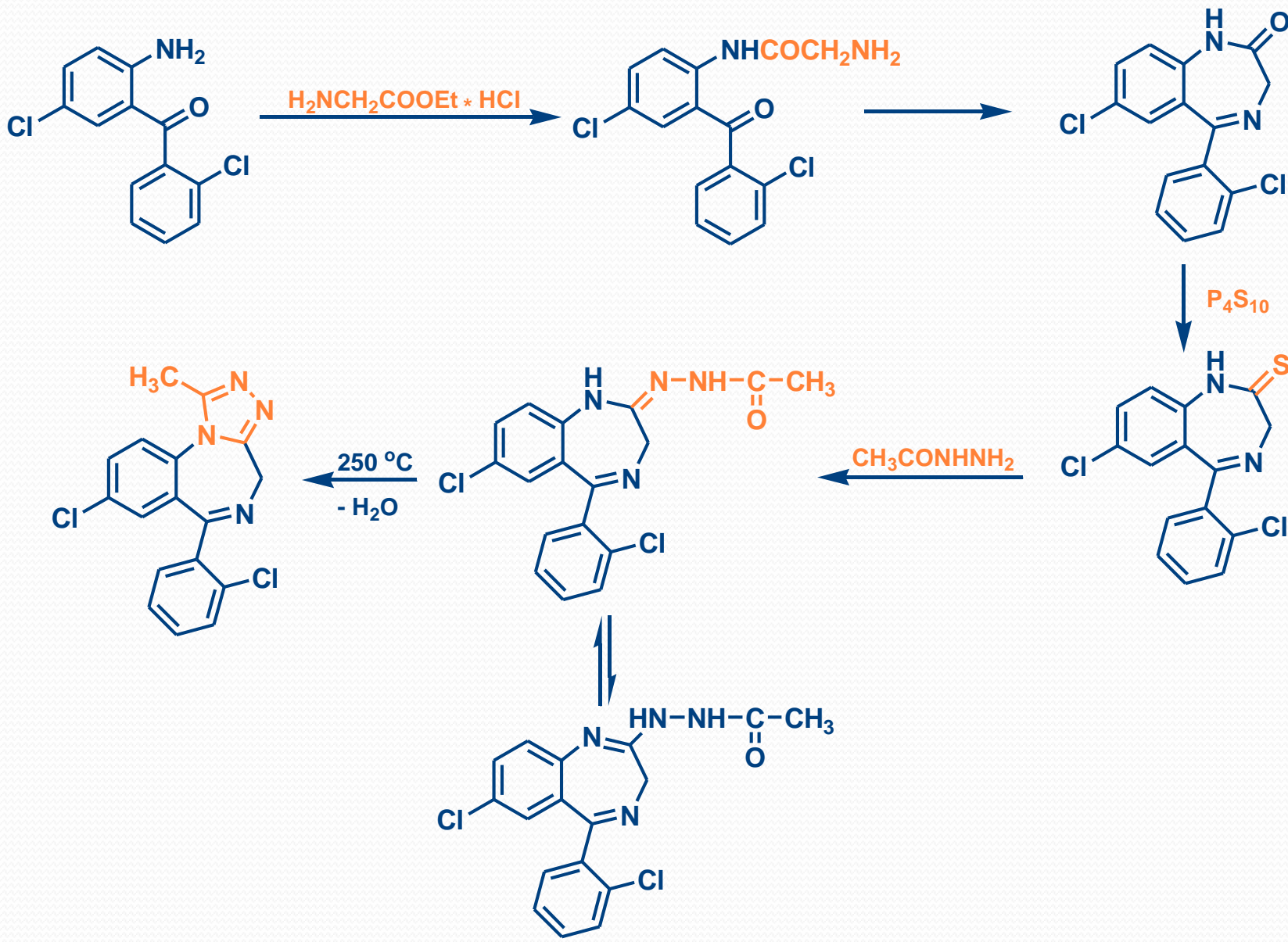
5-fenil-2,3-dihidro-2,2-dihidroxi-7-klór-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-karbonsav



Nyugtató-altatószerek, szorongásoldók

Triazolám

8-klór-6-(2'-klórfenil)-1-metil-4*H*-s-triazolo-[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin



Fájdalomcsillapítók

A fájdalom az élet házőrző kutya (Hippokratesz)

A fájdalom rettenetesebb ura az emberiségnek, mint maga a halál (A. Schweitzer)

Azt mondhatjuk, hogy a fájdalom egyidős az emberiséggel, és a csillapítását is nagyon korán elkezdték.

Eleinte például jeges vízbe mártották a sajgó végtagot, fejbe verték a beteget, alkoholt itattak vele. A feltárt őskori konyhákban mákgubókat is találtak, ezekből feltehetően főzetet készítettek - az eljárást még ma is alkalmazzák kábítószeres körökben (máktea készítésére).

De hogyan enyhíthetjük a modern korban a fájdalmat?

A fájdalomcsillapítók alapvetően két csoportba sorolhatók:

- **nagyon erős hatású (opioid típusú) szerek**
- **enyhébb/közepes fájdalmak enyhítésére használt, ún. nem szteroid gyulladásgátlók**

Fájdalomcsillapítók

Major analgetikumok

A nagyon erős hatású fájdalomcsillapítók (major analgetikumok) körébe tartoznak a morfin és származékai (a hihetetlen intenzitással folyó kutatások ellenére sem sikerült mind a mai napig a morfinnál jobb, hatékonyabb, biztonságosabb és olcsóbb fájdalomcsillapítót előállítani). Ezen szerek sajátossága, hogy tartós használat esetén fennáll a hozzászokás (tolerancia), sőt a függőség (dependencia) veszélye, így legtöbbjük kábítószernek minősül. További a központi idegrendszerre gyakorolt mellékhatásuk a légzésgátlás.

Minor analgetikumok

Az enyhébb fájdalmak csillapítására alkalmas szerek (minor analgetikumok) jelentős gyulladáscsökkentő és lázcsillapító hatással is bírnak, ugyanakkor kábító mellékhatásuk nincs. Ezek legfőbb mellékhatása, hogy gyomor- és bélfekélyeket okozhatnak, illetve beavatkoznak a véralvadás folyamatába.

Fájdalomcsillapítók



Hol hatnak szervezetünkben a fájdalomcsillapítók, hol van a támadáspontjuk? A különböző eredetű (ütés, égés vagy a belső szervekből kiinduló) fájdalmas ingerület meghatározott idegpályán halad: a "perifériáról", azaz az ingerület keletkezésének

helyéről - speciális idegek közvetítésével - először a gerincvelő megfelelő szegmentumába kerül, ahol átkapcsolódik egy másik idegsejtre, és végül eljut a fájdalomközpontba, az agyba, majd az agykéregbe, ahol "megéljük" a fájdalmat - röviden így követhetjük nyomon a fájdalom útját.

A kutatókat az érdekli elsősorban, hol avatkoznak be ezen a pályán a fájdalomcsillapítók, hol szakítják meg a fájdalom terjedését. A morfin a leguniverzálisabb fájdalomcsillapító: már a gerincvelőbe belépve is támad: már ott meggátolja a fájdalmas impulzus továbbterjedését az agyba, de az összes további centrális pályán - az agy központjában - és az agykéregben is hat.

A gyulladásgátló típusú fájdalomcsillapítók - ilyen például az aszpirin - viszont a periférián fejtik ki a hatásukat, és elsősorban olyan fájdalomtípusok ellen hatékonyak, ahol gyulladás is jelen van. Úgy kapcsolják ki a fájdalomérzést, hogy már az indulás pillanatában megakadályozzák az ingerület terjedését, és mai elképzeléseink szerint a centrumban nem hatnak.

Fájdalomcsillapítók

Erős fájdalomcsillapítók (Opioidok)

Az éretlen mátkok megkarcolásakor kifolyó tejszerű nedv gyógyító hatását ősidők óta ismerik. A metszést a máknövény szirmainak lehullása után végzik. A megszáradt barna anyagot lekaparják: ez az ópium (a mák összes, mintegy 30 alkaloidját tartalmazza). A beszáradt tejnedvből kalácsot gyúrnak, amely évekig megőrzi hatását. Egy-egy másfél kilogrammos tömegű ópiumkalácshoz körülbelül háromezer mátkából gyűjtik össze az ópiumot.

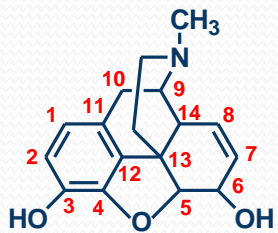


ópiumkalács

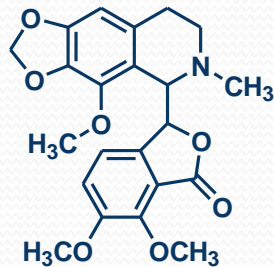
Fájdalomcsillapítók

Erős fájdalomcsillapítók

Az ópiumot már az ókori görög és római orvosok altató és fájdalomcsillapító szerként alkalmazták. A középkorban Paracelsus révén az ópiumtinktúrát, a tejnedv alkoholos kivonatát használták. A múlt század elején egyre több orvos kifogásolta, hogy az ópiumkészítmények hatása kiszámíthatatlan, mert a hatóanyag koncentrációja változik bennük. Egy fiatal német gyógyszerész, F. W. Sertürner 1805-ben az ópium vizes kivonatából izolált egy mind savban, mind lúgban oldódó szerves anyagot. Megállapította, hogy ez a vegyület felelős az ópium fájdalomcsillapító és altató hatásáért, és Morpheuszról, az álom görög istenéről *morfinnak* nevezte el. **A morfin volt az alkaloidok első ismert képviselője.** Hamarosan elkülönítették az ópium további fontos alkaloidjait: a *narkotint*, a *kodeint*, a *tebaint* és a *papaverint* is. A különböző eredetű ópiumminták összetétele meglehetősen eltérő, átlagosan 10-12 százalék morfint és 12-15 százalék egyéb alkaloidot tartalmaz.



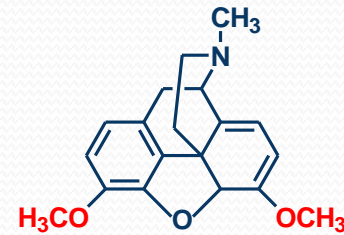
morfin



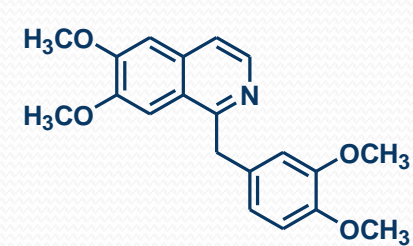
narkotin



kodein



tebain



papaverin

Fájdalomcsillapítók

A morfin és a többi mákalkaloid ópiumból való előállítására 1831-ben ipari eljárást dolgoztak ki, s ezzel a morfin a gyógyászatban gyakorlatilag kiszorította az ópiumot. Az ópium ugyan gyógyszeripari kiindulási anyag maradt, de nagy hátránya, hogy kábítószerként függőségre vezet.

Az erős fájdalomcsillapítók (major analgetikumok) gyógyszerkémiájának a története tehát a 19. század elején a *morfinnak* az ópiumból történt izolálásával kezdődött, majd lényegében csak egy évszázad elteltével folytatódott, amikor a morfin szerkezetét végérvényesen sikerült felderíteni (*Robinson, Gulland, 1925*).

Ezt megelőzően, az újabb vegyületek utáni kutatás főként a morfin és társalkaloidja, a kodein szubsztituenseinek a módosítására szorítkozott. A kutatás alapvető célkitűzése volt – ami maradéktalanul a mai napig sem teljesült – a morfinéval legalább azonos hatásértékű, de gyógyszerfüggőséget nem okozó (kábítószernek nem minősülő) erős fájdalomcsillapító vegyületek előállítása. Az egyre növekvő alapanyag-igény biztosítása szempontjából korszakalkotó eredmény volt Kabay János világtalálmánnyá vált felfedezése, a morfinnak és társalkaloidjainak a mákszalmából történő előállítása (1931).



Kabay János
1896-1936

Fájdalomcsillapítók

Kabay János nevéhez fűződik az Alkaloida Vegyészeti Gyár megalapítása, amelyet 1927-ben Büdszentmihályon találmányának (Eljárás ópium alkaloidok előállítására című szabadalom 1925) üzemi méretű gyártására alapított. Ezzel megindult a magyar morfingyártás, amely ekkor még az ún. „zöld eljárás” szerint folyt.

A zöld eljárás

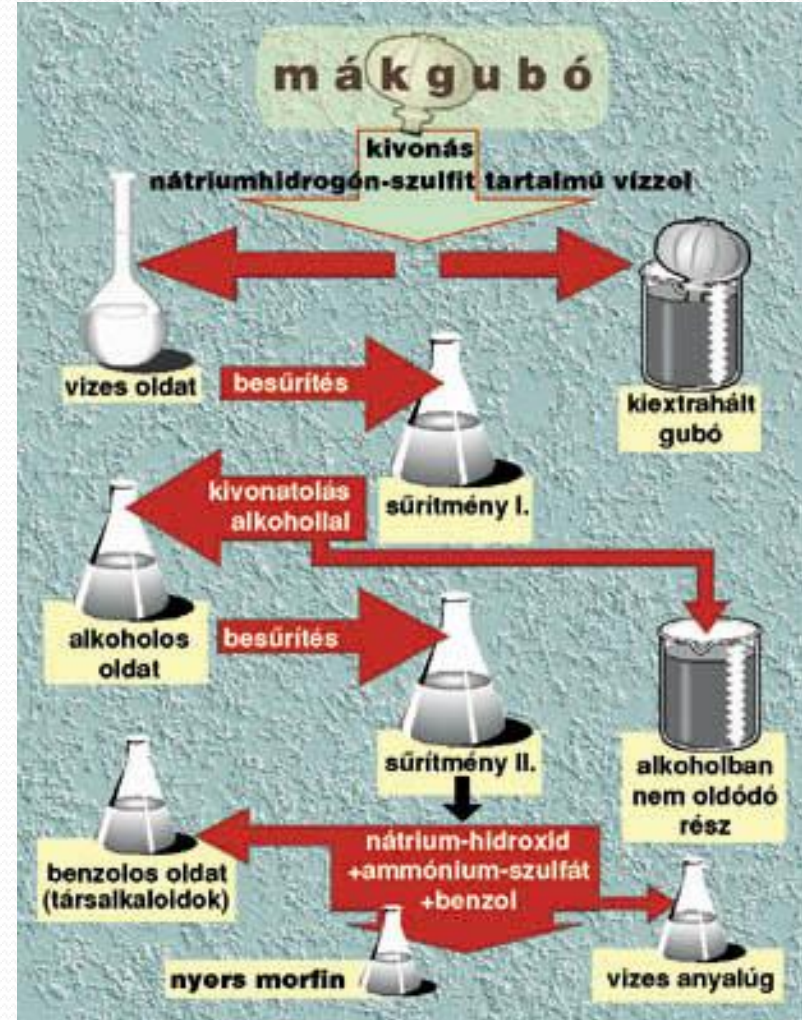
Kabay módszere szerint a zöld máknövényt virágzás után aratták le, és a helyszínen vonták ki belőle a hatóanyagot, hogy a növényt ne kelljen szállítani. Az apróra vágott mákfejekből prézelés után vizes nátrium-hidrogénszulfid oldattal kivonatot készítettek, amely konzerválta a masszát: megakadályozta az oxidációs és erjedési folyamatokat. A kivonatot a gyárba szállították, s ott bepárlással nyers, pasztaszerű sűrítményt kaptak. A 0,4–0,8 százaléknyi morfint tartalmazó masszából benzol-butanol eleggyel oldották ki az alkaloidokat, és ekkor választották el a klorofillt. Az így nyert morfin-idrokloridot átkristályosítással tisztították meg. Kezdetben amilalkoholból*, később etilalkoholos oldatból kristályosították ki a hatóanyagot. A gyakorlatban azonban kiderült, hogy a zöld eljárás gazdaságtalan, és számos technikai akadály is adódik. Nehezítette a munkát, hogy az aratást a virágzás után gyorsan el kellett végezni, a zöld növényben jelen levő klorofill bonyolította a feldolgozást. További hátránya volt a módszernek, hogy a Magyarországon fontos élelmiszernek számító mákszem kárba veszett.

Fájdalomcsillapítók

Mákszalmából alkaloid

Kabay újabb szabadalmát 1931-ben nyújtotta be, Eljárás ópiumalkaloidák előállítására címmel. A morfin izolálására egy értéktelen mezőgazdasági hulladékot, a mákszalmát használta fel, amelyet korábban elégettek. Rájött, hogy a száraz, kicsépelte máknövény is elegendő morfint tartalmaz. A felaprított mákfejekből vizes nátrium-hidrogén-szulfittal kivonatot készített, és azt vákuumban bepárolva 1-1,2 százaléknyi morfint tartalmazó, szirupszerű anyagot kapott. A kivonat morfintartalmát alkoholos extrakcióval 2-4 százalékra dúsította, amelyből benzol jelenlétében, ammónium-szulfáttal kicsapva a morfin bázist 50 százaléknál több morfint tartalmazó termékhez jutott. A nyers morfint kristályosítással tisztította meg.

Az úgynevezett száraz eljárás meghozta Kabaynak a világhírnevet, módszerét tíz országban szabadalmaztatták.



Fájdalomcsillapítók

Az opioidok hatásának megértésével kapcsolatos fontos felfedezések

A 70-es, 80-as években fölfedezték az opiátreceptorokat az agyban, a gerincvelőben, a gyomor-bél traktusban és számos egyéb helyen, majd kimutatták, hogy ezek a receptorok különfélék - legalább három csoportba sorolhatók (μ , κ , δ) - s az opiátok különböző hatásait továbbítják. A μ receptor a legfontosabb: ez közvetíti többek között a fájdalomcsillapító, az euforizáló, a légzésgátló hatást.

Ugyancsak fontos felfedezés volt nem sokkal később, hogy a szervezetünk maga is termel morfint; tehát léteznek "endogén opioid peptidek".

Sokat beszéltünk a mák-alkaloidokról. A kutatók hosszú ideig nem értették, miért éppen ezeknek a növényi anyagoknak lennének az agyban saját kötőhelyeik. Erre a választ az endogén opioidok felfedezése adta meg: nem a mák vegyületei számára vannak receptoraink, hanem a saját endogén „mákunk” számára, és a máknövényből előállított morfin hat ezeken a receptorokon.

Sajnálatos módon ezek az óriási felfedezések nem nyitottak meg új terápiás utakat. Egy kivételt jelent: a gerincvelőben levő opioid receptorok felismerése vezetett oda, hogy közvetlenül a gerincvelőbe adják be a fájdalomcsillapítót.

Fájdalomcsillapítók

Erős fájdalomcsillapítók (opioidok csoportosítása)

Az opioid receptorokkal való kölcsönhatásuk alapján

- **Agonisták**

/Az opioid receptorokhoz kapcsolódva a szervezet endogén opioid fájdalomcsillapítóhoz hasonló hatást fejtenek ki./

- **Kevert agonisták-antagonisták**

/Félszintetikus származékai az opioidok morfin vagy fehérje analogonjainak. Bizonyos opioid receptorokon agonista, másokon antagonistá hatást fejtenek ki./

- **Antagonisták**

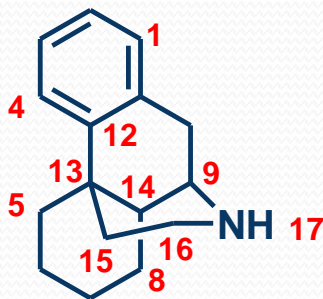
/Kötődnek ugyan az opioid receptorokhoz, de nem aktiválják azokat. Ezeket nem analgetikumként, hanem pl. az opioid függőség kezelésére ill. a túladagolás vagy gyógyszerérzékenység esetén a mellékhatások megszüntetésére használják./

Fájdalomcsillapítók

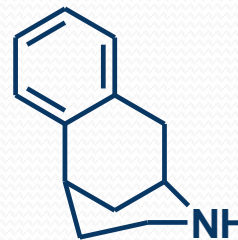
Erős fájdalomcsillapítók (opioidok csoportosítása)

A kémiai szerkezetük alapján

1. Morfin és félszintetikus származékai
2. Szintetikus morfin analógok
 - Morfinán származékok
 - Benzomorfán-származékok
 - Fenil-piperidinek
 - Difenil-propilamin-származékok és egyéb vegyületek

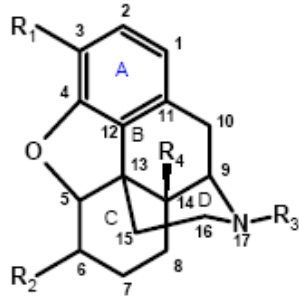


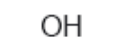

morfinán váz

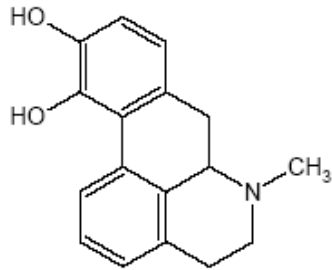


benzomorfan

Fájdalomcsillapítók

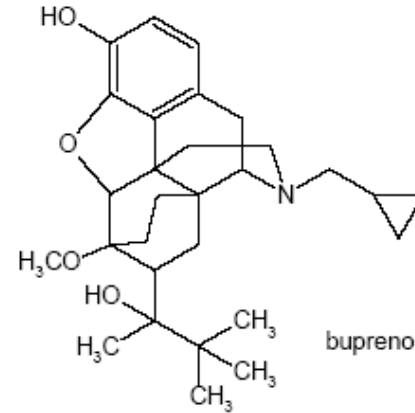


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	C ₇ --C ₈	név
OH	OH	CH ₃	H	≡	morfin (1)
OCH ₃	OH	CH ₃	H	≡	kodein (2)
OC ₂ H ₅	OH	CH ₃	H	≡	etilmorfin (3)
OCH ₃	OH	CH ₃	H	—	dihidrokodein (4)
OCH ₃	=O	CH ₃	OH	—	oxikodon (5)
OH	=O	-CH ₂ -CH=CH ₂	OH	—	naloxon (6)
OH	=O	-CH ₂ - 	OH	—	naptrexon (7)
OH	OH	-CH ₂ - 	OH	—	nalbufin (8)

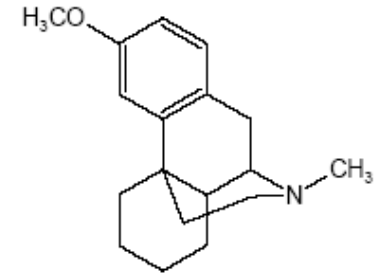


apomorfin (9)

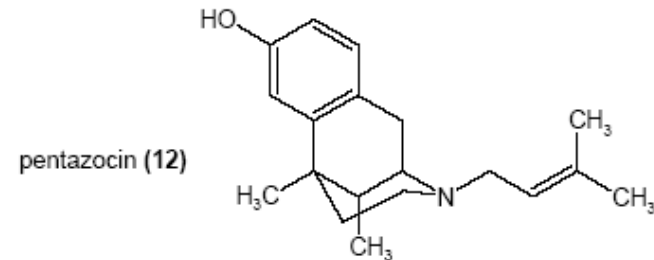
1. ábra: Morfin és származékai



buprenorfin (10)



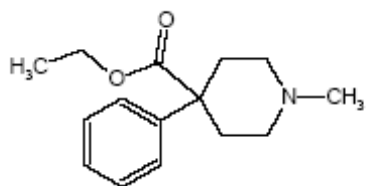
dextrometorfan (11)



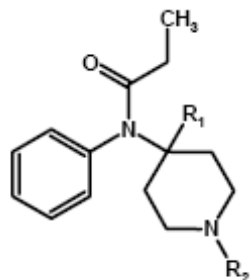
pentazocin (12)

2. ábra: Tebain-, morfinán- és benzomorfinán-származékok

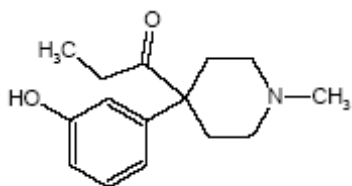
Fájdalomcsillapítók



petidin (13)

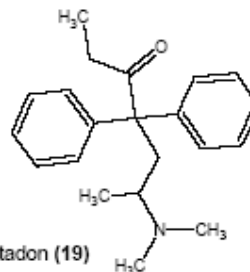


R ₁	R ₂	név
H		fentanil (14)
CH ₂ OCH ₃		szufentanil (15)
CH ₂ OCH ₃		alfentanil (16)
COOCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	remifentanil (17)

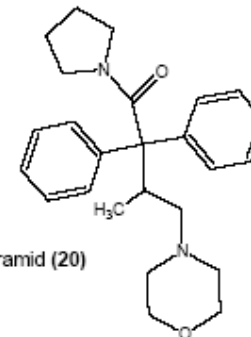


ketobemidon (18)

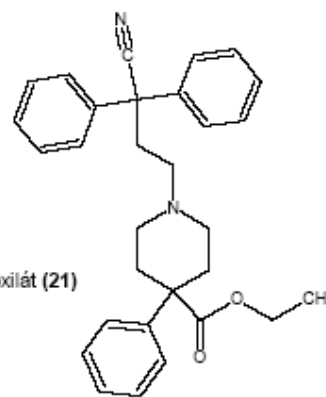
3. ábra: Fenil-piperidin származékok



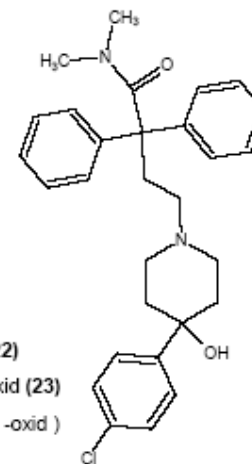
metadon (19)



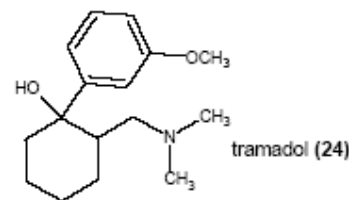
dextromoramid (20)



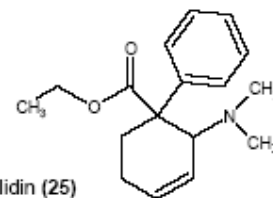
difenoxilát (21)



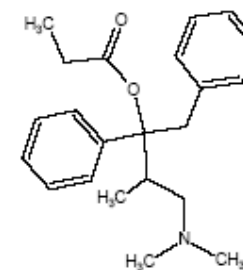
loperamid (22)
loperamid oxid (23)
(piperidin N-oxid)



tramadol (24)



tilidin (25)



dextropropoxifen (26)

4. ábra: Difenilpropilamin-származékok és egyéb vegyületek

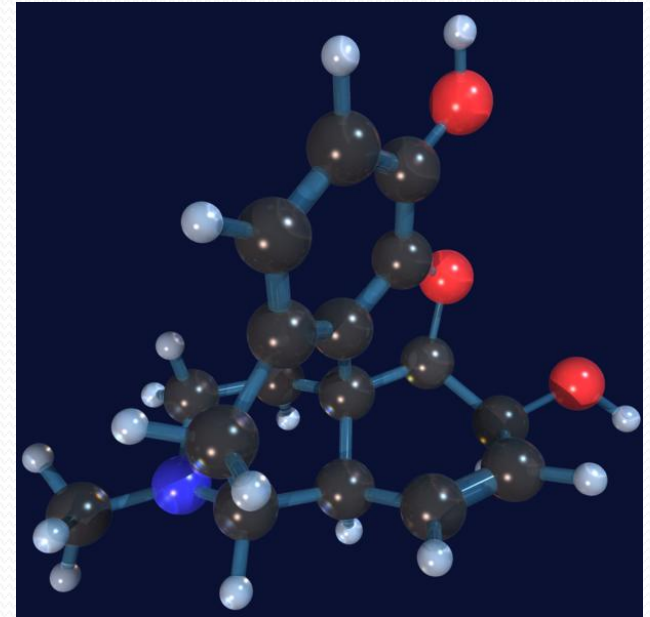
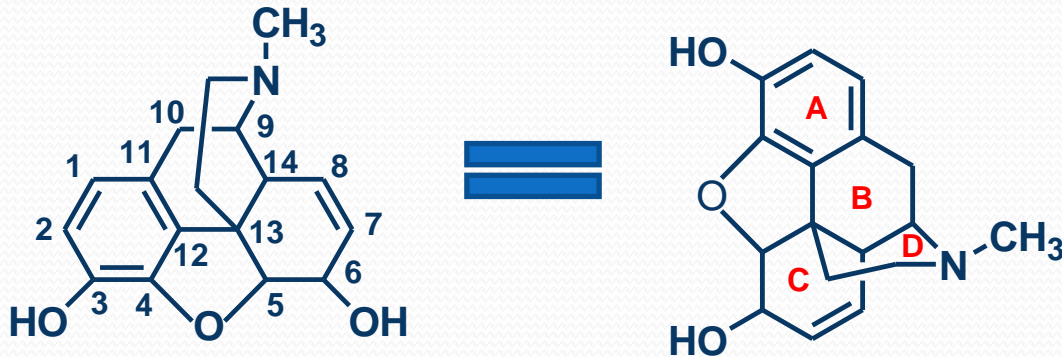
Fájdalomcsillapítók

Met-enkefalin:	H-TYR-GLY-GLY-PHE-MET-OH
Leu-enkefalin:	H-TYR-GLY-GLY-PHE-LEU-OH
β -endorfin:	H-TYR-GLY-GLY-PHE-MET-THR-SER-GLU-LYS-SER ¹⁰ - -GLN-THR-PRO-LEU-VAL-THR-LEU-PHE-LYS-ASN ²⁰ - -ALA-ILE-ILE-LYS-ASN-ALA-TYR-LYS-LYS-GLY-GLU ³¹ -OH
dinorfin (din ¹⁻⁸):	H-TYR-GLY-GLY-PHE-LEU-ARG-ARG-ILE-OH
nociceptin:	H-PHE-GLY-GLY-PHE-THR-GLY-ALA-ARG-LYS-SER- -ALA-ARG-LYS-LEU-ALA-ASN-GLN-OH
endomorfín1:	H-TYR-PRO-TRP-PHE-NH ₂
endomorfín2:	H-TYR-PRO-PHE-PHE-NH ₂

5. ábra: Endogén opiátok

Fájdalomcsillapítók

A morfin szerkezete

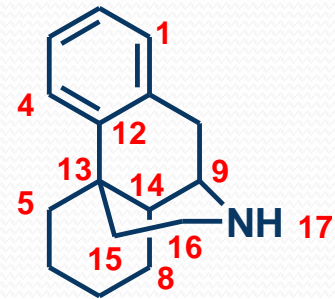
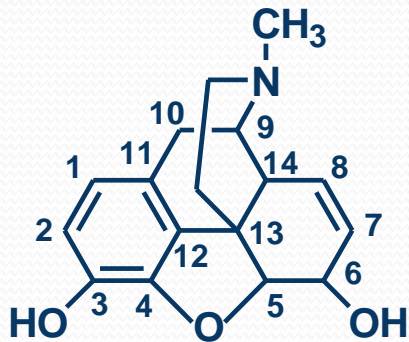


A morfin alapváza **pentaciklus: 4,5-epoximorfinán**, aminek C gyűrűjében egy kettőskötés található a C7–C8 pozícióban. Polifunkciós vegyület, jellegzetes funkciós csoportjai a C₃-as fenolos OH, a C₆-os szekunder alkoholos OH és a metilcsoporttal szubsztituált aliciklusos terciér nitrogénatom. A C és D gyűrűk síkja merőleges a másik 3 (A, B és tetrahidrofurán) gyűrű alkotta síkra. A morfin amfoter vegyület (fenolos OH, terciér N).

Fájdalomcsillapítók

Opioidok szintézise

Morfin (4,5-epoxi-17-metilmorfin-7-én-3,6-diol)



morfinán váz

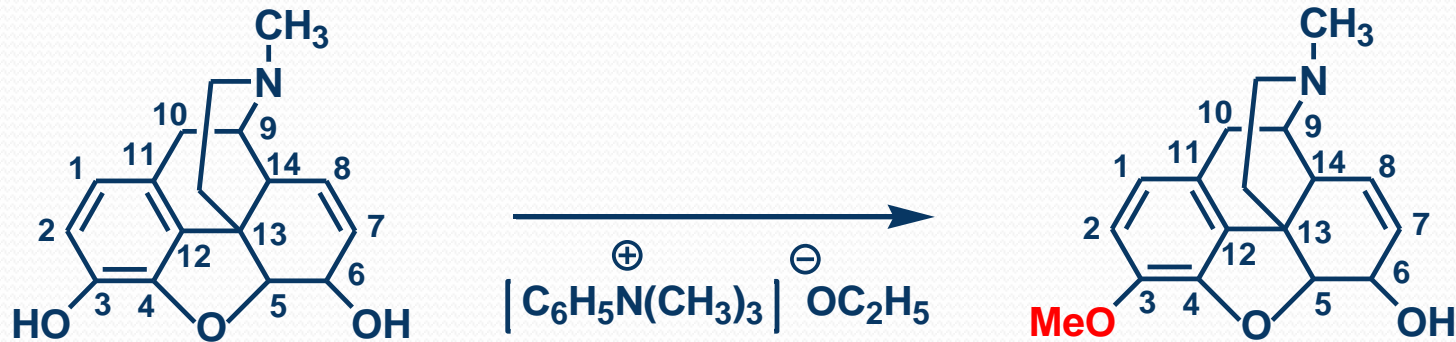
A mai napig izolálással nyerik, annak ellenére, hogy számos gyakorlati és hipotetikus módszert dolgoztak ki a totál szintézisére (bonyolult sok lépéses reakció utak).

Fájdalomcsillapító, bódító, altató hatású

Fájdalomcsillapítók

Kodein (4,5-epoxi-17-metilmorfin-7-én-3-metoxi-6-ol)

Mivel az ópium kodein tartalma nem elegendő ahhoz, hogy a gyógyászati szükségleteket kielégítse, ezért nem izolálással állítják elő.

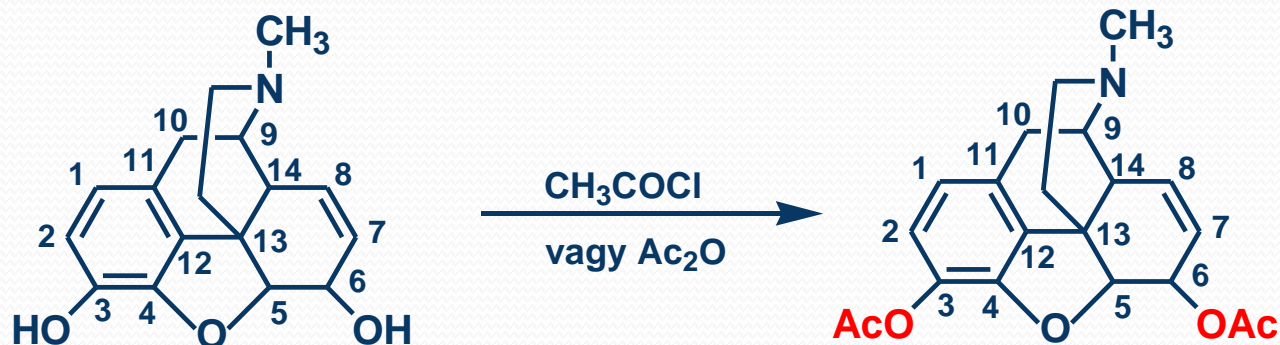


A 3-OH szelektív metilezése
(diazometánnal is megvalósítható, de ipari léptékben nem működik jól)

Fájdalomcsillapító hatása jóval kisebb, mint a morfiné, köhögéscsillapító, hasfogó hatása van

Fájdalomcsillapítók

Heroin (3,6-diacetil-4,5-epoxi-17-metilmorfin-7-én)



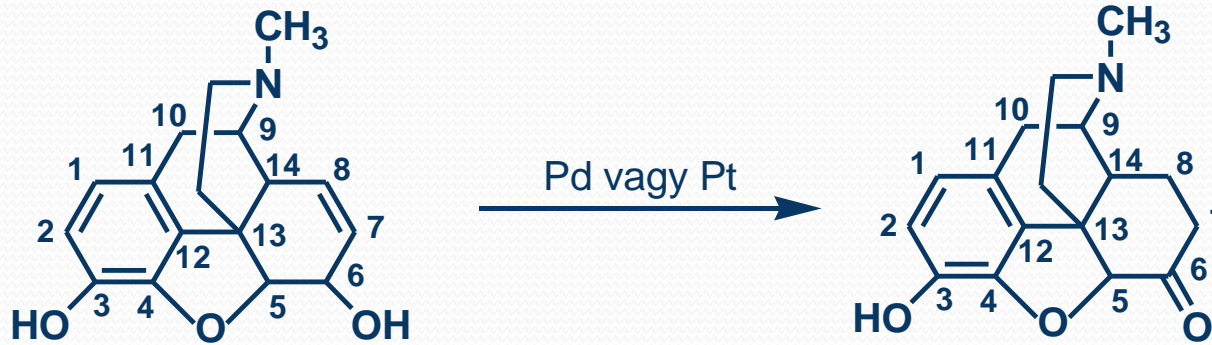
Gyógyászatban már nem alkalmazzák, mert nincs olyan terápiás előnye ami más gyógyszerekben ne lenne meg.

A heroin erősen lipidoldékony vegyület (a morfinnal összehasonlítva), aminek következtében gyorsan átjut a vér-agy gáton, bejutva az agy idegsejtjei közé (az agyban morfinná alakul): hatását tehát hamarabb és erőteljesebben fejt ki, mintha morfint juttatnánk a szervezetbe.

Fájdalomcsillapító, nyugtató, eufóriát okozó hatása van, légzési nehézséget okoz, és nagy a valószínűsége a hozzá szokás, a függőség kialakulásának .

Fájdalomcsillapítók

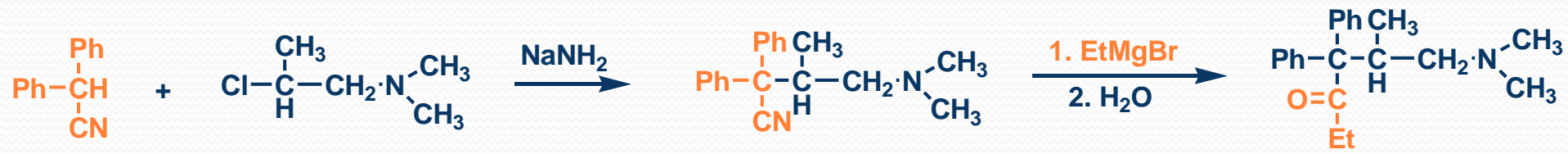
Hidromorfon (4,5-epoxi-3-hidroxi-N-metil-6-oxomorfinán)



Fájdalomcsillapító, nyugtató hatású

Fájdalomcsillapítók

Metadon (4,4-difenil-6-dimetilamino-heptán-3-on)



Szintetikus opioid

A morfinéhoz hasonló hatású, de a hatása hosszabb ideig tart
Felhasználják még drog függőség kezelésére

Antibiotikumok

Régóta tudjuk, hogy az emberiség a mikroorganizmusokkal bonyolult kölcsönhatásban él. Ez az interakció megnyilvánulhat fertőző betegségekben, de lehet egyszerű, következmények nélküli szimbiózis is. Negyven évvel ezelőtt mindenki azt gondolta, hogy a fertőző betegségek nagy része felszámolható. Sir McFarland Burnet 1962-ben a következőket írta: **“One can think of the middle of the 20th century as the end of one the most important social revolutions in history – the virtual elimination of the infectious disease as a significant factor in social life”**. Harminchat évvel később *Hughes, a Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* munkatársa megjegyezte, hogy ez az állítás és önelégültség képezte a magját annak, hogy a fertőző betegségek jelentőségét a következő évtizedekben nagymértékben alábecsülték és a velük való foglalkozást elhanyagolták.

Világszerte az ötvenes-hatvanas éveket tehát a „bizakodás” és a „nyugalom” uralta és nagyon sokan úgy gondolták, hogy az életszínvonal javulásával, az antibiotikumok segítségével, a következő évek vakcináival (morbilli, parotitis, rubeola, hepatitis stb.) a küzdelem a mikrobák és az emberek között végleg eldőlt az emberiség javára.

Az elmúlt évtizedekben világosan kiderült, hogy a nosocomialis fertőzések, valamint számos újjól felfedezett és régóta ismert fertőző betegség tömeges előfordulása szertefoszlatta az említett hiú ábrándot. Egyre több új fertőző betegséget ismertünk meg és az egykor legyőzöttnek hittek is támadnak. A fertőző betegségek egyre bonyolultabb formában ma már minden orvosi szakágban előfordulhatnak és ez óriási kihívást jelent a gyakorló orvosoknak. A statisztikai adatok azt mutatják, hogy a világon az új évezred hajnalán is tömegesen halnak meg fertőző betegségben elsősorban a fejlődő országokban, de a letalitás nem lebecsülendő az iparilag fejlettekben sem.

Antibiotikumok

Az **antibiotikumok** az élő szervezetek – elsősorban mikroorganizmusok – által termelt úgynevezett másodlagos anyagcseretermékek (szekunder metabolitok) legfontosabb csoportja. Ökológiai szerepük, képződésük oka, célja nem teljesen tisztázott. Egyes nézetek szerint a termelő szervezetek biológiai védekezésének részét képezik, mások szerint az antibakteriális hatás és antibiotikum termelés csak véletlenszerűen kapcsolódik egyes mikroorganizmusokhoz.

Waksman (1945) a *streptomycin* (a tuberkolózis ellen hatásos első antibiotikum, aminek felfedezéséért Nobel-díjat kapott 1952-ben) és számos egyéb antibiotikum felfedezője (aktiomycin, neomycin).

A streptomycinre vonatkozó szabadalma egyike annak a tíz szabadalomnak, amelyről úgy tartják, hogy "megváltoztatta a világot". Az antibiotikum szó is Waksmantól származik.

Definíciója: antibiotikum, vagy antibiotikus hatású anyag az amelyet valamilyen mikroorganizmus termel és azzal a képességgel rendelkezik, hogy mikroorganizmusok szaporodását képes gátolni illetve el is pusztítja azokat.



Selman Abraham
Waksman
1888 - 1973

Antibiotikumok

E. J. Baron szerint: antibiotikumnak tekinthető egy olyan anyag, amely:

- valamilyen élőlény (alacsonyabb és magasabb rendű) anyagcsereterméke
- biokémiai mechanizmuson keresztül gátolja egy vagy több mikroorganizmus szaporodását
- alacsony koncentrációban is hatásos
- magasabb rendű növényekre vagy állatokra terápiás szinten nem vagy alig hat



Ellen Jo Baron

Az antibiotikum nem azonos a kemoterápiás szerekkel. Ez utóbbiak a teljesen mesterségesen előállított hatóanyagok, míg az antibiotikum elnevezést célszerű a természetes eredetű vegyületekre fenntartani, jóllehet a félszintetikus és a teljesen szintetikus antibiotikumok megjelenésével egyre nagyobb az összemosódás.

Az antibiotikumok csoportosítása

1. Előállítási módjuk alapján:
 - Bioszintetikus úton nyert antibiotikumok (fermentációval)
 - Félszintetikus antibiotikumok
 - Szintetikus antibiotikumok
2. Hatásuk alapján:
 - Major (nagy) antibiotikumok: ezeket szokás széles spektrumú antibiotikumoknak is nevezni, mert sokféle mikroorganizmusra hatnak. Pl: penicillinek; streptomycin; chloramphenicol; tetraciklinek
 - Minor (kicsi) antibiotikumok: szűk spektrumú antibiotikumok, kis számú mikroorganizmusra hatnak. Pl: erythromycin; novobiocin; vancomycin
 - Baktérium-, gomba-, rák- vírusellenes szerek
 - Gyógyászati, mezőgazdasági vagy egyéb céllal előállított vegyületek
3. Hatásmechanizmusuk alapján:
 - Nukleinsavszintézis-gátlók: szulfonamidok; trimethoprim, kinolinok
 - Sejtfalszintézis-gátlók: penicillinek, cefalosporinok, vancomycin
 - Fehérjészintézis-gátlók: aminoglikozidok, tetraciklinek

Antibiotikumok

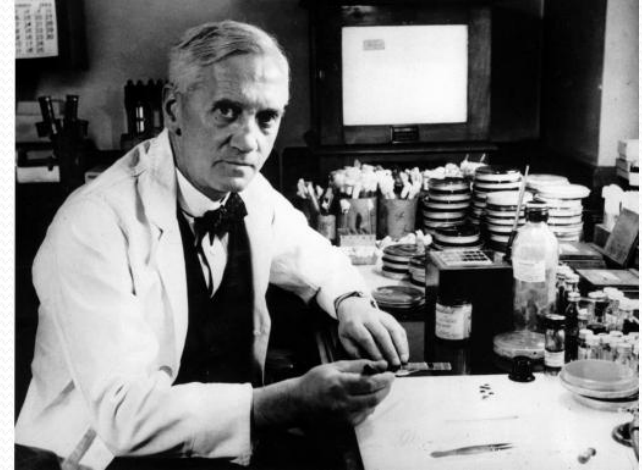
Az antibiotikumok csoportosítása

4. Kémiai szerkezetük alapján:
 - Aminosav származékok, oligo- és polipeptid típusú antibiotikumok: cycloserin; penicillinek, cefalosporinok
 - Glikozid típusú antibiotikumok: streptomycinek, neomicin, stb.
 - Naftacén és fenantrén vázas antibiotikumok
 - Polién antibiotikumok
 - Makrolid antibiotikumok

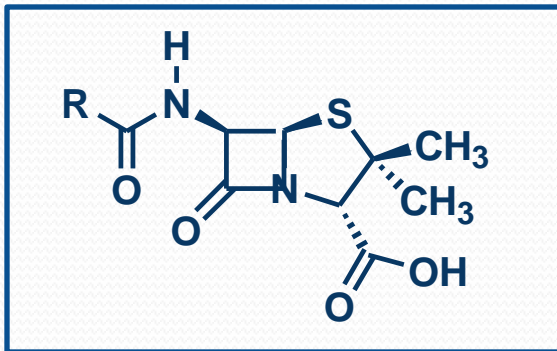
Antibiotikumok

A penicillinek felfedezése

Fleming 1928-ban a londoni St. Mary kórházban vette észre, hogy a *Staphylococcus* tenyészetébe került kékes-zöldes penész szennyeződés körül a baktériumok nem növekednek. Fleming arra a következtetésre jutott, hogy a penész olyan anyagot bocsát ki, mely gátolja a baktériumok növekedését, és elpusztítja a baktériumokat. A penészt tiszta kultúrában is kitenyésztette, és felfedezte, hogy a *Penicillium* családba tartozó fajról van szó, melyet ma *Penicillium notatum* fajként ismerünk.



Alexander Fleming
1881 - 1955



Penicillin alapváz



Penicillium notatum

Antibiotikumok

A baktériumok azonosítása különösen az orvostudományban jut nagy szerephez, ahol a megfelelő kezelés a fertőzést okozó baktériumfaj ismeretétől függ. Emiatt a baktériumok azonosítására szolgáló technikák fejlődését döntően befolyásolta az emberi kórokozók azonosításának sürgető igénye.

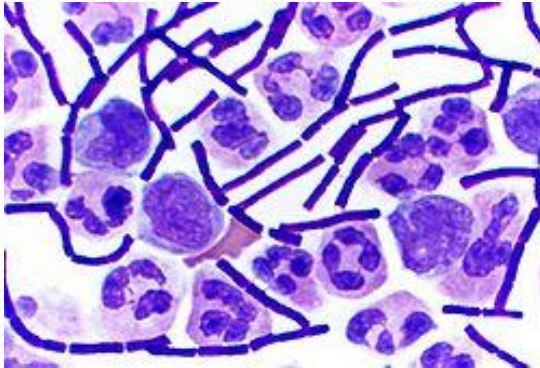
A baktériumokat különböző festési eljárásokkal szembeni viselkedés alapján is szokták csoportosítani. Az egyik ilyen eljárás a **Gram-festés** (gyakorlati módszer baktériumok csoportosítására), melyet 1884-ben Hans Christian Gram (1853-1938, dán kutató) fejlesztett ki. Ez a módszer a baktériumokat a sejtfal strukturális sajátosságai alapján különíti el. A festés során kristályibolya (vagy genciánaibolya)-festékekkel festik meg a baktériumkészítményt, majd etanollal mosási próbát végeznek. Gram-pozitív baktériumok esetén a festék a sejtfalból nem mosható ki, míg a Gram-negatív baktériumoknál igen. A Gram-negatív baktériumok láthatóvá tétele érdekében további fukszinos festést alkalmaznak. A Gram-pozitív baktériumok vastag peptidoglikán sejtfa látszik lilának a festés után, míg a Gram-negatív fajok sejtfa rózsaszínű lesz a festés után.



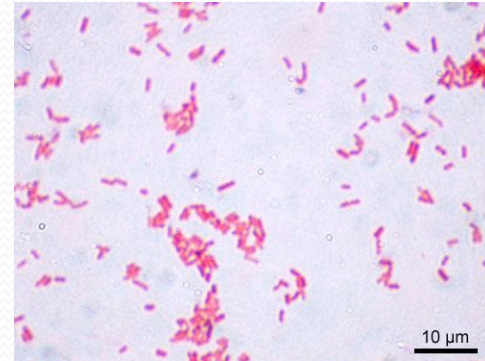
Hans Christian Joachim
(1853 – 1938)

Antibiotikumok

A Gram-festés eredményeképpen a baktériumokat két nagy csoportra oszthatjuk:
Gram-pozitív baktériumok azok, amelyek kékre/lilára színeződnek és
Gram-negatív baktériumok azok, amelyek rózsaszín/piros színt kapnak

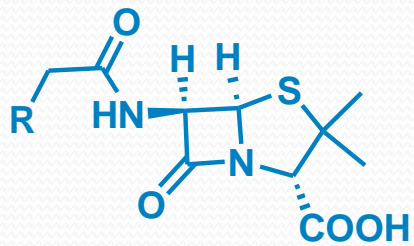


Gram-pozitív lépfenebacilusok
(A nagyobb, magvas sejtek
fehérvérsejtek.)

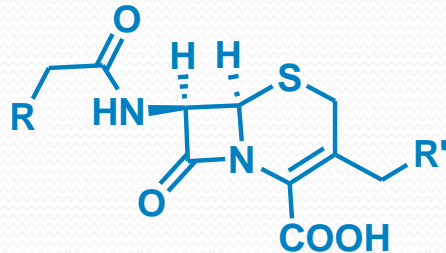


Gram-negatív *Escherichia coli* baktériumok

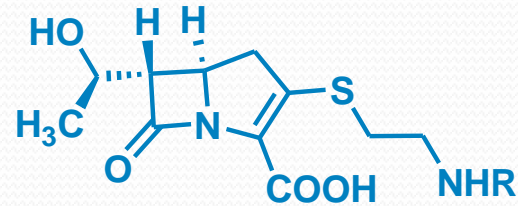
A β -laktám antibiotikumok csoportosítása, hatásmechanizmusa



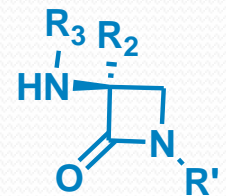
penicillinek



kefalosporinok



tienamicinek

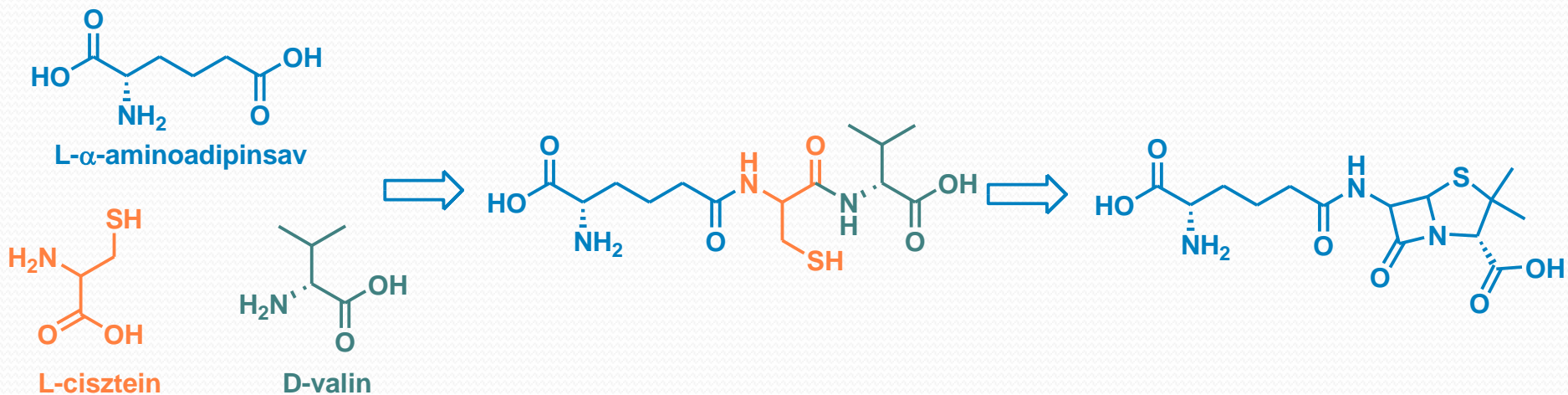


monobaktámok

Hatásmechanizmusuk: A β -laktám antibiotikumok a baktériumok sejtfalában a peptidoglikánok közötti keresztkötések kialakulását gátolják. A penicillin β -laktám része ahhoz a transzpeptidáz enzimhez kötődik, mely a baktérium peptidoglikán molekuláit kötné össze. Az enzim így nem tud megfelelően működni és a baktérium sejtfa osztódás során meggyengül (másképp fogalmazva az antibiotikum citolízist, sejtpusztulást eredményez, mikor a baktérium megpróbál osztódni). Ezen felül a felhalmozódott peptidoglikán prekursorok a baktériumban aktiválják a sejtfa hidrolázok működését, amelyek tovább rombolják a baktérium meglévő peptidoglikánját.

Antibiotikumok

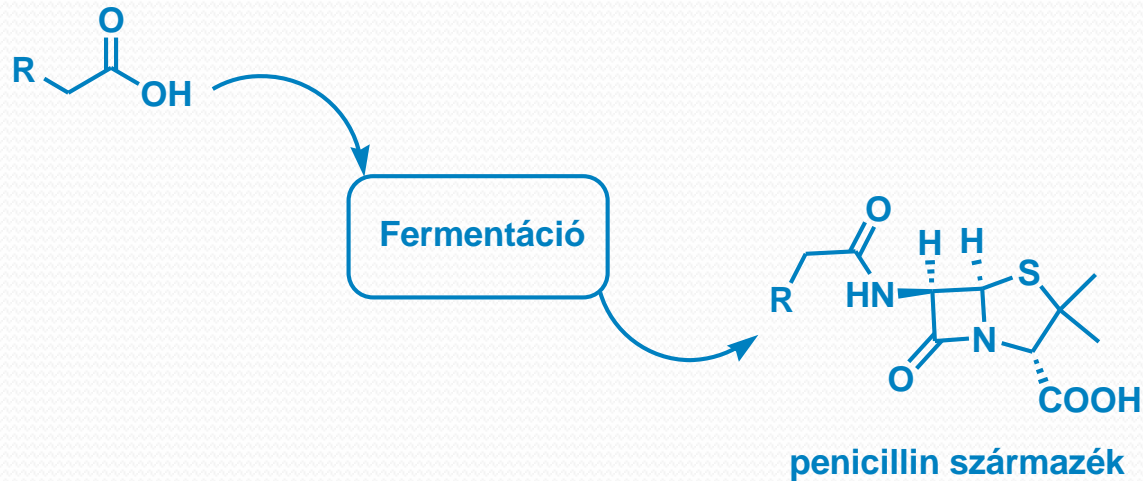
A β -laktám antibiotikumok bioszintézise



Antibiotikumok

Természetes penicillinek

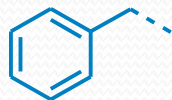
A kutatások során felfedezték, hogy a fermentációhoz használt *Penicillium chrysogenum* táptalajához adagolt karbonsavakkal befolyásolni lehet a bioszintézis irányát és hozamát. Ezeket az anyagokat prekursoroknak nevezzük, és a gombák nem bontják le őket, hanem változtatás nélkül beépítik. A tapasztalat szerint azonban csak apoláros oldalláncot tartalmazó karbonsavakat alkalmazhatunk prekursoroként.



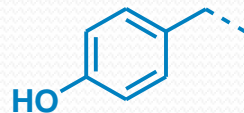
R:



F
2-pentenil-



G
benzil-



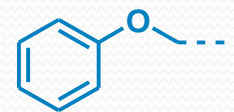
X
p-hidroxibenzil-



K
heptil-



O
allilmerkaptometil-



V
fenoximetil-

Antibiotikumok

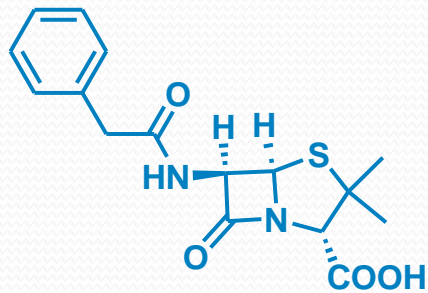
Problémák

- Igen nagy gond, hogy a baktériumok rezisztenciájának kifejlődése következtében a természetes penicillinek alkalmazhatósága erőteljesen korlátozódott. Amíg 1941-ben a *Staphylococcus* törzseknek csak 1%, 1946-ban 14%-a, addig napjainkban már több mint 80%-a penicillinrezisztens.
- További probléma volt, hogy ezek a származékok meglehetősen szűk hatásspektrumúak voltak, túlnyomóan csak a Gram-pozitív baktériumokkal szemben voltak hatásosak .
- Problémát jelentett az allergizáló hatás, amit antihisztaminokkal sem sikerült kiküszöbölni.
- Megoldás új, félszintetikus penicillinekre van szükség!

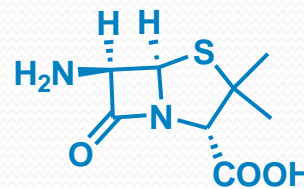
Antibiotikumok

Félszintetikus penicillinek

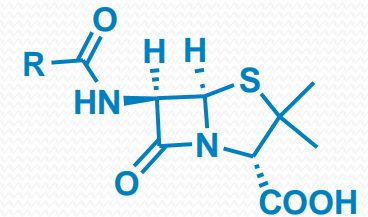
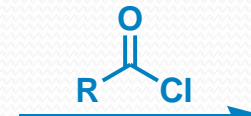
A variálható oldallánc módosításai a természetes penicillinekhez képest növelik az orális biohasznosultságot, ellenállóbbá teszik a molekulát a β -laktamáz enzim ellen, és növelik az antimikróbás hatásspektrumot. A félszintetikus penicillinszármazékokat úgy hozzák létre, hogy fermentációval az oldalláncmentes 6-aminopenicillánsavat termelik, és ehhez csatolják a variábilis oldalláncokat.



G-penicillin



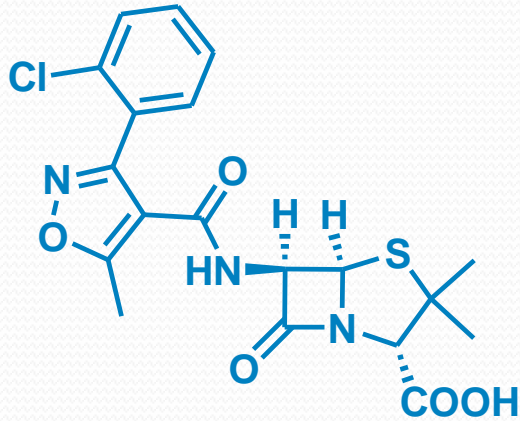
6-aminopenicillánsav



félszintetikus penicillinek

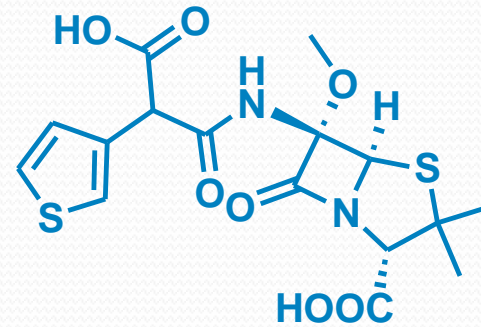
Antibiotikumok

Félszintetikus penicillinek



cloxacillin

Rezisztens *staphylococcus* törzsek ellen használják. A gyógyszernek kisebb az antibakteriális hatása, mint a G-penicillinnek, de a mellékhatása is.



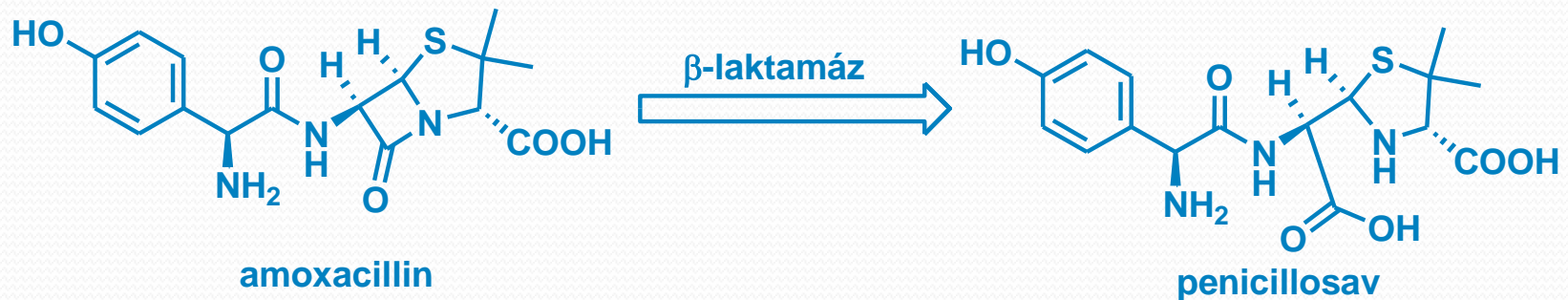
temocillin

Direkt Gram-negatív kórokozók ellen fejlesztették ki, de Gram-pozitívak ellen, *Acinetobacter* fajok, és *Pseudomonas aeruginosa* ellen nem hatásos. Multirezisztens Gram-negatív kórokozók ellen hasznos gyógyszer a klinikumban.

Antibiotikumok

Penicillin rezisztencia

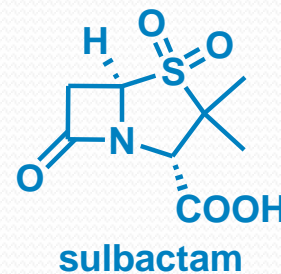
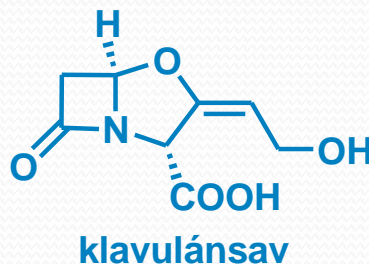
Az elmúlt évtizedekben egyre több, korábban ampicillin, amoxicillin-érzékeny Gram-negatív baktériumról (*H. influenzae*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* törzsek) mutatták ki, hogy β -laktamáz enzimet termelnek, melyek inaktíválják az antibiotikumokat.



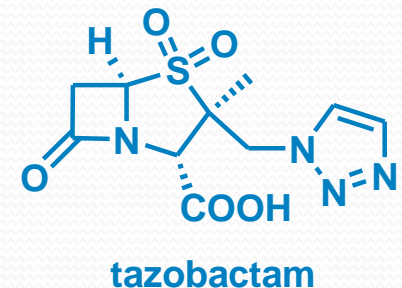
A penicillinek kombinálhatók β -laktamáz inhibitorokkal, amelyek megvédik a hatóanyagmolekulákat a bontó enzimtől, és így a szer β -laktamáz termelő organizmusok ellen is hatásos lesz. Tág hatásspektrummal rendelkeznek, az elsődlegesen választandó szerek közé tartoznak.



amoxicillin + klavulánsav

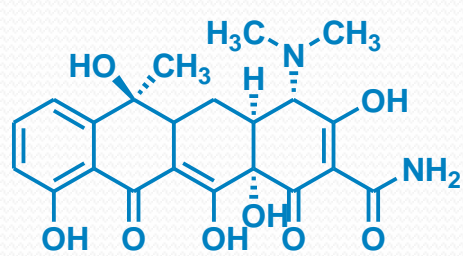


β -laktamáz gátlók

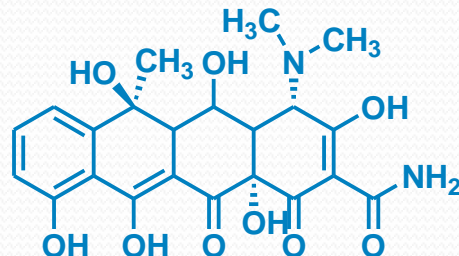


Tetraciklin antibiotikumok

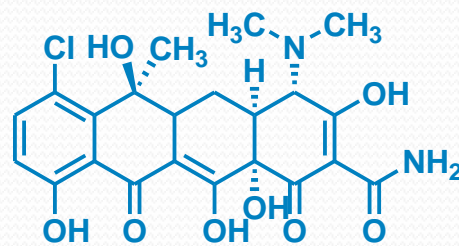
A penicillin után a legismertebb antibiotikumok. A tetraciklint a *Streptomyces aureofaciens*, majd a klórtetraciklint *Str. viridifaciens* kultúrájából izolálták. Három különböző tetraciklint ismerünk: tetraciklin (TC), oxitetraciklin (OTC), 7-klór-tetraciklin (CTC). Fél-szintetikus származékai közül igen népszerű a doxyciklin. Széles spektrumú fehérjeszintézis inhibitor (a riboszóma 70S alegységéhez kötődve) antibiotikumok, jól hatnak a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok, rickettsiák, mikoplazmák, leptospirák és spirochéták ellen.



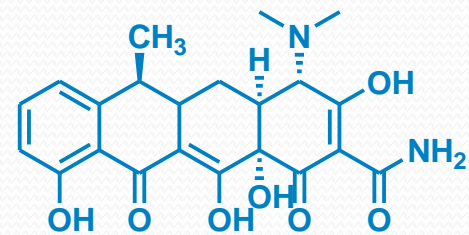
tetraciklin



oxitetraciklin



7-klórtetraciklin



doxyciklin

Tetraciklin antibiotikumok

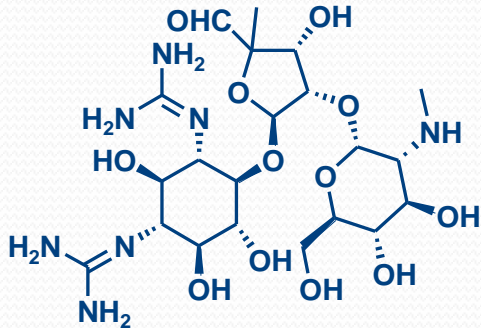
A tetraciklinek a legrégebbi, kifejezetten széles spektrumú antibiotikumok közé tartoznak, amelyek közül csak néhány származék maradt meg a klinikai gyakorlatban. A korai, gyorsan eliminálódó, csak vesén keresztül ürülő és vesekárosodás esetén kumulálódó származékok, mint a tetraciklin vagy oxitetraciklin itthon már nincsenek forgalomban. A későbbi származékok, köztük a doxyciklin ma is kiterjedten használt antibiotikum, de indikációs területe az eredetiéhez képest jelentősen megváltozott.

A tetraciklinek korábban igen hatékonyak voltak a Gram-pozitívok közül a staphylococcusok, streptococcusok ellen, ma ezen törzsek 30-40%-a rezisztens. A Gram-negatívok közül az *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*-k 30%-a, a *Proteus mirabilis* több mint 90%-a rezisztens. A *H.influenzae* viszonylag érzékeny maradt (6% rezisztens).

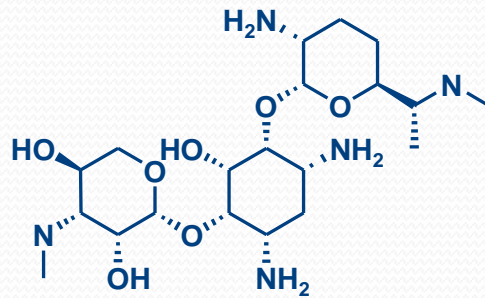
Antibiotikumok

Aminoglikozid antibiotikumok

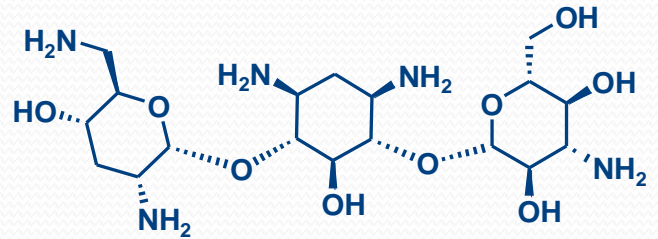
Az aminoglikozidok az egyik legrégebbi antibiotikum családot alkotják. Az első képviselőjüket a sztreptomicint Waksman izolálta 1944-ban. A legjelentősebbek és a legismertebbek a sztreptomicin, gentamicin, tobramicin. Hatásspektrumuk széles, elsősorban Gram-negatív baktériumok ellen használatosak, Gram-pozitívok ellen is hatnak. Gram-negatív erős fertőzés esetén a cefalosporinok mellett ezek az antibiotikumok jelentik a megfelelő hatásos anyagokat. Elsősorban tuberkulumok, mellékhatásaik miatt (vese és fülkárosító toxinok), valamint plazmidon hordott rezisztencia átadó képességük miatt használatuk korlátozott. Baktérium ellenes hatásuk különleges: az arra érzékeny baktériumok fehérjeszintézisét gátolja, ahol a riboszómákon a fehérje molekula szekvencia leolvasásában hibákat okoz, ezért leállítja a fehérjemolekulák szintézisét.



sztreptomicin



gentamicin



tobramicin

Aminoglikozid antibiotikumok előállítása

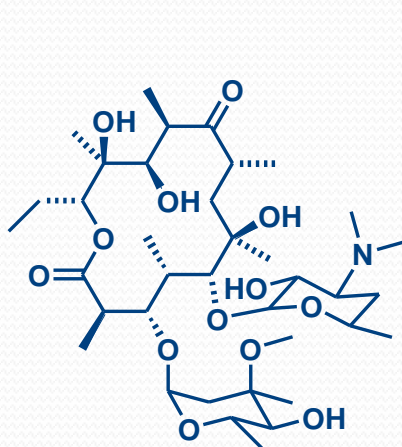
Az aminoglikozid antibiotikumok túlnyomó részét a *Streptomyces* kisebb mértékben *Micromonospora* fajok termelik közvetlen vagy irányított fermentációval. Általában izomerek és/vagy közeli homológok alkotta komplex keveréket termelnek, nem ritka 10-15 sőt 30-40 különböző minorkomponens izolálása sem a fermentléből.

Antibiotikumok

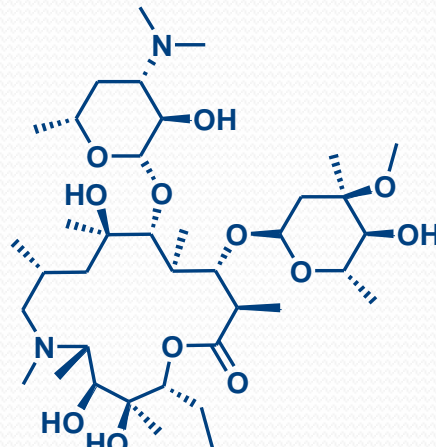
Makrolid-antibiotikumok

A makrolidek közül az erythromycin jelent meg elsőnek 1952-ben, de két évtizeden keresztül csak a penicillin alternatívája volt penicillin allergiás betegek kezelésében. A makrolidek kiterjedt alkalmazása és igazi fejlődése a 70-es évek második felére tehető, mikor kiderült, hogy a leghatékonyabb antibiotikum az akkor felismert *legionellosis* kezelésében és realizálták az ún. atípusos kórokozók (*mycoplasmák*, *chlamydiák*) klinikai jelentőségét.

A makrolideket a laktongyűrűben levő szénatomok száma szerint 14, 15, 16 szénatom számú származékokra osztjuk. Az azithromycinben nitrogén helyettesít egy szénatomot, ezzel alcsoportot, az azalideket képezve. A makrolidek a baktérium fehérjeszintézisét gátolják. A makrolidekkel szemben számos rezisztencia mechanizmus alakult ki, melyek többsége keresztrezisztenciát okoz - a baktérium klinikailag az összes makrolid származékkal szemben rezisztenssé válik.



erythromycin



azithromycin

