

# GYÓGYSZEREK

---

SZERKESZTETTE  
FAIGL FERENC

ÍRTA  
FAIGL FERENC,  
KOVÁCS ERVIN,  
MÁTRAVÖLGYI BÉLA,  
SZEGHY LAJOS



A könyv a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.



© Dr. Faigl Ferenc, Kovács Ervin, Mátravölgyi Béla,  
Dr. Szeghy Lajos, Typotex, Budapest, 2016  
Lektorálta Dr. Hermecz István, Chinoín/Sanofi-Aventis Zrt.  
Engedély nélkül semmilyen formában nem másolható!

ISBN 978 963 279 905 6

Témakör: vegyészet

A könyvben megjelenő áruk, árunevek mellett szokás szerint nem tüntetjük fel az azokhoz kapcsolódó iparjogvédelmi oltalom tényét. Az ilyenemű utalás hiánya semmiképp nem értelmezhető oly módon, hogy az adott áru vagy név ne állna iparjogvédelmi oltalom alatt.

Kedves Olvasó!

Köszönjük, hogy kínálatunkból választott olvasnivalót!  
Újabb kiadványainkról és akcióinkról a [www.typotex.hu](http://www.typotex.hu)  
és a [facebook.com/typotexkiado](https://facebook.com/typotexkiado) oldalakon értesülhet.

Kiadja a Typotex Elektronikus Kiadó Kft.

Felelős vezető: Votisky Zsuzsa

Főszerkesztő: Horváth Balázs

Műszaki szerkesztő: Kiss Béla Károly

Művészeti vezető: Sosity Beáta

Készült a Kódex Könyvgyártó Kft. nyomdájában

Felelős vezető: Marosi Attila

# Tartalom

Előszó.....	7
1. Bevezetés.....	9
1.1. A gyógyszerhatóanyagok típusai.....	10
1.2. A gyógyszer (farmakon) fogalma.....	12
1.3. A gyógyszerkémia (farmakokémia).....	15
1.4. Történeti áttekintés.....	16
1.5. A mai gyógyszerkutatás időigénye és költsége .....	23
Irodalom .....	27
2. Az emberi szervezetet felépítő biomolekulák fő csoportjai .....	29
2.1. Aminosavak, peptidek, proteinek.....	30
2.2. Szénhidrátok.....	35
2.3. Lipidek.....	38
2.4. Nukleinsavak.....	44
Irodalom .....	52
3. A gyógyszerek szervezetbe juttatásának módjai .....	53
3.1. A gyógyszeradagolás helyei.....	53
3.2. Gyógyszerformák.....	58
Irodalom .....	69
4. A gyógyszerelés dózis-hatás és dózis-idő összefüggései.....	71
4.1. Dózis-hatás összefüggések vizsgálata .....	72
4.2. Dózis-idő összefüggések vizsgálata.....	77
4.3. A biológiailag aktív anyagok szelektivitása .....	83
Irodalom .....	92
5. A gyógyszerhatás-változás jelenségei, kombinatív gyógyszerhatások.....	93
5.1. Gyógyszer-tolerancia, megszokás, hozzászokás.....	93
5.2. Gyógyszer-túlérzékenység, gyógyszerallergia .....	95
5.3. Kombinatív gyógyszerhatások.....	97
Irodalom .....	104
6. Gyógyszerek felszívódása és eloszlása .....	105
6.1. A biológiai membránok szerkezete.....	105
6.2. Felszívódási mechanizmusok.....	119
6.3. A gyógyszerfelszívódás helyei.....	129
6.4. A felszívódott hatóanyagok eloszlása a szervezetben .....	135
6.5. A biológiailag aktív anyagok mozgását akadályozó gátak a szervezetben .....	140
Irodalom .....	147

7. A gyógyszerek hatásmódjai.....	149
7.1. Fizikai, fizikokémiai hatáson alapuló gyógyszerek.....	149
7.2. Gyógyszerhatás kémiai reakcióval.....	150
Irodalom.....	163
8. Gyógyszerek metabolizmusa.....	165
8.1. A metabolizmus enzimrendszerei.....	165
8.2. A gyógyszer-metabolizmus első fázisú reakciói.....	169
8.3. A gyógyszer-metabolizmus konjugációs reakciói.....	185
8.4. A gyógyszer-metabolizmust befolyásoló tényezők.....	199
8.5. A gyógyszerek hatása a gyógyszer-metabolizmusra.....	202
8.6. A metabolizmus ismeretének alkalmazása a hatóanyag-tervezésben.....	203
Irodalom.....	207
9. Gyógyszerek és metabolitok ürülése.....	209
9.1. Ürülés a vesén keresztül.....	209
9.2. Ürülés a májon, illetve a bélcsatornán keresztül.....	216
9.3. Gyógyszerek kiürülése a tüdőn keresztül.....	217
9.4. Gyógyszerek ürülése egyéb váladékokkal.....	218
10. A gyógyszerkutatás módszerei.....	219
10.1. Biológiai célpont kiválasztása.....	220
10.2. A vezérmolekulák keresése.....	222
10.3. Számítógépes gyógyszertervezés.....	239
10.4. Nagy tagszámú vegyületcsaládok szintézisére és biológiai tesztelésére alkalmas módszerek.....	243
Irodalom.....	248
11. Különböző hatástani területeken alkalmazható gyógyszerek, példák.....	249
11.1. Lázcsökkentő és gyulladáscsökkentő fájdalomcsillapítók.....	249
11.2. Opioid analgetikumok.....	280
11.3. Antibakteriális szerek.....	290
11.4. Gombaellenes szerek.....	307
Irodalom.....	312
Ajánlott irodalom.....	313
Kisszótár.....	315
Ábrák jegyzéke.....	337
Táblázatok jegyzéke.....	345

# Előszó

A *Gyógyszerek* című tárgy feladata, hogy az alapképzésben részt vevő vegyészmérnök-hallgatókat megismertesse a rendkívül innovációigényes és hazánkban jelentős gyártó- és fejlesztőkapacitással rendelkező gyógyszeripar sajátosságait adó különleges termékkel, a gyógyszerrel. Célunk, hogy a gyógyszergyártással, a gyógyszeripari kutató- és fejlesztőmunkával kapcsolatos elvárások mellett bemutassuk a gyógyszerkémiai kutatásokhoz kapcsolódó alapvető fogalmakat, farmakokinetikai aspektusokat, valamint a biológiailag aktív anyagok hatás módjait, a gyakorlati fontosságú farmakonok szerkezetfüggő hatásváltozásainak példáival.

Az előadások a mintatanterv szerint a BSc-képzés 2. évfolyamán kerülnek sorra, amikor a hallgatók már rendelkeznek alapvető szerves kémiai ismeretekkel. A tárgy keretében arra is rámutatunk, hogy a gyógyszer- és finomkémiai iparok iránt érdeklődő hallgatóknak milyen további ismeretek elsajátítására van lehetősége akkor, ha ezen a területen kívánnak szakirányú ismereteket szerezni.

A jegyzetben számos gyógyszerhatóanyag szerepel példaként. Ezeket minden esetben az angolszász írásmódnak megfelelő INN-néven említjük (International Nonproprietary Name, nemzetközi szabadnév), de a hétköznapi ismeretekhez való jobb kötődés érdekében sok esetben az INN-név után zárójelben megadjuk az adott hatóanyagot tartalmazó hazai forgalmú gyógyszerkészítmény márkanévét is.

A jegyzet végére egy kisszótárt is szerkesztettünk, amelyben a témakörben leggyakrabban használt szakkifejezések magyarázatát találhatják meg az olvasók.

# 1. Bevezetés

A gyógyszerek különleges termékek. Miközben egy rendkívül nagy árbevétellel rendelkező iparág szereplői állítják elő ezeket az árukat, a gyógyszerek mégsem a klasszikus értelemben vett fogyasztási cikkek. Adott esetekben emberi életek megmentéséhez szükségesek, máskor betegségek megelőzéséhez, meggyógyításához, az életminőség javításához használják fel őket. Jellemzőjük, hogy általában igen kis mennyiségben adagolva is jelentős biológiai hatást válthatnak ki embereken, de ugyanakkor jelentős mellékhatásokat is okozhatnak.

A gyógyszer iránti igény nem közvetlenül a fogyasztó, a beteg oldaláról jelentkezik, hanem a betegséget megállapító orvos írja fel, és a költségek túlnyomó részét, a gyógyszer árát, a biztosító fizeti. Emiatt ha egy gyógyszert az adott ország egészségbiztosítója nem dotál, csekély piaci sikerre számíthat.

Ha az értékesített gyógyszerek tömegéhez viszonyítjuk az ezekkel elért árbevételt, valamint a kifejlesztésükre fordított szellemi potenciált és kutatási időt, egyértelműen kijelenthető, hogy a gyógyszerek nem klasszikus értelemben vett áruk, hanem „szellemi termékek”: egy-egy gyógyszerkészítményben rengeteg emberi tudás halmozódik fel [1]. Számos szakma képviselőinek hosszú évekig tartó összehangolt munkájára van szükség ahhoz, hogy például a néhány milligramm hatóanyagot tartalmazó tablettá bevétele után helyreálljon a beteg vérnyomása, elmúljon a fájdalma stb.

Éppen azért, mert a gyógyszereket emberi szervezetbe juttatják, és ott a pozitív hatás mellett esetleg nem kívánt mellékhatásokat is okozhatnak, a rendkívül szigorú tisztasági előírások mellett olyan követelményeknek is meg kell felelniük, mint a folyamatosan, állandó minőségben történő gyártás biztosítása és a gyógyszerkészítmény stabilitásának garantálása meghatározott időtartamra.

Ezeknek a követelményeknek a teljesülését ma már egyetlen államban sem bízzák a gyógyszergyártók jó szándékára, hanem külön törvényekben szabályozzák a gyógyszerek kutatásával, azok előállításával, forgalomba helyezésével, forgalmazásával kapcsolatos tevékenységek minden mozzanatát. Ezeknek a törvényeknek a betartását szigorúan ellenőrzik, és a szabályok áthágása rendkívül súlyos büntetésekkel, esetleg az adott cég működési engedélyének visszavonásával is járhatnak.

A gyógyszeripar sajátossága tehát az is, hogy a fentiek miatt rendkívül szigorú jogszabályi környezetben kell tevékenykedni, amely szabályok garantálni szándékoznak a tiszta, állandó minőségű, a kedvező hatást mutató hatóanya-

got tartalmazó készítmények biztonságos, a vele dolgozókra és a környezetre lehetőleg veszélytelen ipari méretű előállítását. A szabályozás kiterjed a gyógyszerfejlesztés szinte valamennyi fázisára, valamint a gyártáshoz felhasznált nyersanyagok, intermedierek minőségére, a technológia állandóságára és a termékek állandó minőségének (hatóanyag-tartalom, szennyező profil, eltarthatóság stb.) garantálására.

A legújabb kutatási eredmények (géntérképek, génmanipuláció, klónozás) nemcsak a gyógyszerkutatás eszköztárát bővítik, hanem súlyos etikai kérdéseket is felvetnek. Etikai vitákon túlmenően azonban törvények is szabályozzák a legújabb biotechnológiai vívmányok kutatásban, illetve gyártásban történő alkalmazásának kritériumait.

## 1.1. A gyógyszerhatóanyagok típusai

A biotechnológiai eredményeknek is köszönhetően a terápiában napjainkban alkalmazott gyógyszerek négy fő típusát különböztetjük meg:

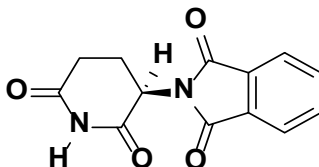
- kis molekulatömegű gyógyszerhatóanyagok (móltömeg < 500–600 DA),
- biológikumok (többnyire polipeptidek, fehérjék),
- vakcinák,
- diagnosztikumok.

Ezeknek a gyógyszercsoportoknak a kutatása-fejlesztése, a „ne árts!” elvének egyöntetű betartása mellett sok szempontból különbözik egymástól. A jegyzet és a kapcsolódó előadások keretében csak a kis molekulatömegű gyógyszerhatóanyagokkal foglalkozunk.

A kis molekulatömegű hatóanyagok kutatásában a biztonságra törekvés egyre újabb és újabb fejlesztési lépcsők, farmakológiai, toxikológiai vizsgálatok fejlesztésbe iktatását követeli meg. Ilyen intézkedésekre esetenként csak a már forgalomba került gyógyszerkészítmények által okozott súlyos mellékhatások napvilágra jutása után került sor.

Egy ilyen eset volt a „Contergan-botrány” Németországban. A gyógyszert (thalidomide hatóanyaggal) nyugtató, szorongásoldó szerként hozták forgalomba terhes nők vagy kismamák részére 1957 végén (1.1. ábra). Néhány év múlva kiderült, hogy a szert szedő terhes nők egy része végtagfejlődési rendellenességekkel hozta világra magzatát. Emiatt a szert 1961-ben betiltották. A későbbi kutatások kiderítették, hogy a magzatkárosító (teratogén) hatását a vegyület egyik optikai izomerje felelős, a másik optikai izomer a jó (nyugtató) hatást hordozta. Ha az izomereket szétválasztották volna, és csak a megfelelő enantiomert hozzák forgalomba, lehetséges, hogy elkerülhető lett volna a magzatok károsodása, bár újabb vizsgálatok szerint a thalidomide képes racemizálódni az emberi szervezetben. Ez az eset ismét ráirányította a figyelmet arra, hogy minden hatóanyagot, amely több sztereoizomer formában

is létezhethet, izomerjeire kell bontani, és mindegyik izomert külön-külön vizsgálatoknak kell alávetni, mielőtt egy izomerkeverék forgalmazását engedélyezik.



1.1. ábra. A thalidomide szerkezete (a nyugtató hatású R izomer)

A Contergan-sztori napjainkban is tart. Japán kutatók [2] kísérleti úton igazolták, hogy a thalidomide képes blokkolni a celebron nevű fehérje működését, amely a vérerek kialakulását iniciálja például daganatos szövetekben. Így lehetőség nyílt az egyszer betiltott szer daganatos betegségek terápiájában történő alkalmazására. (Trópusi országokban egyébként ma is használják a hatóanyagot lepra ellen.)

Az optikai izomerek lehetséges különböző biológiai hatásának vizsgálata tehát ma már kötelező. Ennek is köszönhető az, hogy az elmúlt harminc évben nagyságrenddel nőtt az enantiomertiszta állapotban forgalmazott gyógyszerhatóanyagok aránya az akirális és racém termékekhez képest (1.1. táblázat).

1.1. táblázat. A forgalomba került akirális és királis gyógyszerhatóanyagok megoszlása az 1983–2000 közötti időszakban

Év	Akirális	Racém	Enantiomertiszta
1983	60%	35%	5%
1987	50%	30%	20%
2000	25%	15%	60%

Az egyre bonyolultabb vizsgálatok miatt egy új hatóanyag forgalomba kerülésének ideje a hatás felfedezésétől számítva 10–12 év, és az eközben ráfordított kutatási költség meghaladja az egymilliárd USA-dollárt. A rendkívüli tőkeigény és a hosszú megtérülési idő miatt a gyógyszeriparban kiemelten fontos az iparjogvédelem. Napjainkban a fő hangsúly az új hatóanyag és a kapcsolódó hatásterületen ható készítmény szabadalmaztatásán van, a gyártó eljárások szabadalmi védelme az originátor monopolhelyzetének meghosszabbítása és a „generikumok” előállítóinak versengése szempontjából lehet érdekes. Itt esetleg a független előállító módszer bizonyítását szolgálhatja, de az igazán gazdaságos eljárásokat („know-how”) sokszor nem szabadalmaztatják, hanem titokban tartják a gyártók. A gyógyszerekkel foglalkozó iparág tehát ebben is sajátosságokat mutat.



Az egy-egy originális készítmény kifejlesztésére fordított 1,0–1,5 milliárd USA-dollár ráfordítás eredményeképpen piacra került, egyre hatékonyabb készítményeknek egyre magasabb az áruk. Ugyanakkor a legtöbb országban az állami és/vagy magánbiztosítók állják a betegek kezelési költségeinek jelentős hányadát, beleértve a gyógyszerekre fordított kiadásokat is. Az egészségügyi hatóságok, Magyarországon az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), megkövetelik a minél olcsóbb gyógyszerek forgalmazását. Így előtérbe kerülhetnek az úgynevezett *generikus készítmények*, amelyeket az eredeti készítményre engedélyezett szabadalom lejáratát (kb. 20 év) követően hozhatnak forgalomba az úgynevezett „generikus gyártók”.

A generikus készítmények hatóanyaga azonos az eredetivel, sőt bioekvivalencia-vizsgálatokkal kell igazolnia a generikus készítmény előállítójának, hogy a szer az eredetivel azonos módon és minőségben hat. A generikus készítmények alacsonyabb ára abból adódik, hogy ezek kifejlesztése lényegesen rövidebb időt és sokkal kevesebb tőkét igényel, mint az originális szereké. Emellett nem egy-két, hanem egyszerre több generikus gyártó is megjelenik a piacon, így árverseny alakulhat ki, ami lefelé mozdítja a készítmény árát.

A fentiek alapján érthető, miért kezeli különös figyelemmel minden állam a gyógyszerekkel kapcsolatos kutató, gyártó és kereskedelmi tevékenységeket, miért hoz törvényeket ezekre vonatkozóan. A következőkben a gyógyszerekre és ezek előállítására vonatkozó magyar jogszabályokat tekintjük át röviden.

## 1.2. A gyógyszer (farmakon) fogalma

A témakörben a jelenleg érvényben lévő *2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról* rendelkezik.

Ennek a törvénynek az 1. § (1) pontja definiálja a gyógyszer fogalmát. Eszerint gyógyszernek minősül bármely anyag vagy anyagok keveréke, amelyet

- a) emberi betegségek megelőzésére vagy kezelésére állítanak elő, vagy
- b) amelyek farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállítása, javítása vagy módosítása, illetve az orvosi diagnózis felállítása érdekében alkalmazhatók.

Külön nevesíti a törvény többek között a „magisztrális gyógyszert” (a gyógyszerész által a gyógyszerárban a *Magyar*, illetve *Európai gyógyszerkönyv* vagy a *Szabványos* vényminták (*FoNo*) rendelkezései alapján, orvosi előírásra vagy a gyógyszerkönyv szerint saját kezdeményezésére elkészített gyógyszer) és a „homeopátiás gyógyszert” (a gyógyszerkönyvben leírt homeopátiás gyártási eljárásnak megfelelően készült gyógyszer, amely több alkotóelemet is tartalmazhat).

Az idézett törvény hatálya az emberi felhasználásra kerülő gyógyszer gyártására, előállítására, forgalomba hozatalára, forgalmazására, ismertetésére és alkalmazására, valamint a vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatára és alkalmazására terjed ki (2. § [1] bekezdés).

A törvény külön rendelkezik a klinikai vizsgálatok engedélyezéséről és a gyógyszer forgalomba hozatalának engedélyezéséről. Az 5. § értelmében gyógyszer (a magisztrális gyógyszerek kivételével) csak akkor hozható forgalomba, ha forgalomba hozatalát az OGYÉI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) vagy a 726/2004/EK európai parlamenti és Eutanácsi rendelet alapján az Európai Unió Bizottsága engedélyezte. Az OGYÉI a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyt akkor adja ki, ha

- a gyógyszer minősége, mennyiségi összetétele – ideértve a gyártás körülményeit is – ismert és meghatározott,
- a terápiás hatásossága klinikailag is bizonyított,
- az előny-kockázat aránya kedvező.

Jogi értelemben tehát gyógyszer az a készítmény, amit az illető ország erre hivatott hatóságai (házánkban az OGYÉI, az USA-ban például a Food and Drug Administration [FDA]) a hozzájuk benyújtott farmakológiai és klinikai vizsgálati dokumentumok alapján gyógyszernek ismernek el. Fontos, hogy a gyógyszert egy adott hatásterületen, adott formákban történő alkalmazásra engedélyezik. Újabb hatásterületre vagy újabb formulák bevezetésére csak újabb engedélyezési eljárás után kerülhet sor.

Érdemes megjegyezni, hogy a törvény a lakossági gyógyszerellátásra vonatkozóan kötelezettségeket ír elő a gyógyszerkereskedelem résztvevőinek (nagy- és kiskereskedelmi szinten egyaránt), tehát nem tetszőleges választékkal, nem tetszőleges áron és nyitvatartási időben árusíthatják a gyógyszereket. A 13. § (4) bekezdése szerint például a gyógyszertár a külön jogszabályban meghatározott szolgálati időben köteles a lakosság gyógyszerellátását biztosítani.

#### *Gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmények*

A gyógyszerek mellett a korábbi jogszabályok megkülönböztették a gyógyszernek nem minősülő, de kedvező biológiai hatással rendelkező egyéb készítményeket. Ezeket gyógyhatású szerek néven tartották nyilván. Ilyen termékek voltak például a különböző gyógyteák, szárított gyógynövények, roboráló szerek, homeopátiás készítmények stb.

Az előbbieken idézett törvény a gyógyhatású szerek kategóriáját – az európai uniós csatlakozás miatti jogharmonizáció keretében – egy átmeneti rendelkezéssel megszüntette. A 32. § (6) bekezdése szerint a törvény hatálybalépését követően új, gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény nyilvántartásba vételére és a forgalomba hozatalának engedélyezésére eljárás nem indítható. A korábbi, 10/1987. EüM rendelet alapján gyógyhatású anyagként vagy készítményként nyilvántartásba vett termékek gyártói, illetve forgalmazói

2011. március 31-éig kérhették, megfelelő dokumentáció alapján, készítményeik gyógyszerre vagy más terméké váló átminősítését. Azok a gyógyhatású termékek, amelyeket nem minősítettek át gyógyszerre, 2011. április 1-jétől gyógyhatásra való hivatkozással nem hozhatók forgalomba.

Míg korábban a gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású szereknél a hatékonyságot nem kellett bizonyítani, csak az ártalmatlanságot, addig a gyógyszerre történő átminősítés feltétele az előzőekben már említett kísérleti adatok, farmakológiai vizsgálati anyagok elkészítése a szer hatásosságának bizonyítására.

Egy másik, a gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmények kategóriájához közel álló termékör a táplálékkiegészítők köre. A táplálékkiegészítők (vagy étrend-kiegészítők) engedélyezését az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) végzi. Az ilyen termékek forgalmazása bejelentéshez kötött, de az eljárás nem követeli meg olyan szakmai dokumentációk, vizsgálati eredmények benyújtását és a kedvező élettani hatás bizonyítását, mint a gyógyszerhatóanyagoknál. Az étrend-kiegészítők ellenőrzését az ÁNTSZ (Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat) és az OÉTI végzik, de hatáskörrel rendelkezik a Fogyasztóvédelmi Hatóság, valamint a Gazdasági Versenyhivatal is. Ez lehet az a kör, ahová a gyógyszernek nem minősíthető, korábban gyógyhatású szernek tartott termékeket besorolhatják (gyógyteák, svédcsepp, Unicum stb.).

Napjainkban a biztonság érdekében az engedélyezési irathalmaz magában foglalja az előállítási technológiát is, hogy a termék állandó minősége, szennyezésprofilja garantált legyen. A gyártó eljárás változtatása esetén a cégnek mérési adatokkal kell bizonyítania, hogy az új módszerrel előállított anyag legalább olyan tiszta vagy tisztább, mint az eredeti eljárással kapott termék, és semmilyen új szennyező nincs a termékben. Emiatt az apró újítások kora lejárt, a hatóanyag szintézisében 5–10% hozamnövekedést eredményező változtatásokat sokszor nem éri meg bevezetni (az engedélyezés rendkívül magas költségei miatt).

A fentiekben jogi oldalról bemutatott gyógyszer kémiai értelemben véve nem egyfajta anyag, hanem általában több anyagból álló készítmény, amelyben a hatóanyag csak egy komponens. A készítmény többi alkotója egyrészt a gyógyszerforma (tabletta, kúp, kenőcs, injekció stb.) kialakítását segíti elő (oldószer, kötőanyag, töltőanyag stb.), másrészt befolyásolja a hatóanyag felszívódásának sebességét és helyét (például gyomornedvben vagy bélmedvben oldódó bevonatok), ezáltal jelentősen módosíthatja a gyógyszer hatásosságát, a hatás kialakulásának idejét és időtartamát. Ezért tehát a készítmények engedélyezésekor a hatóanyag mellett a gyógyszerformát is definiálni kell, meg kell adni a felhasznált összes segédanyagot, és a gyártás során ezek állandó minőségét és a készítmény állandó összetételét is garantálni kell.

A gyógyszerkészítmények létrehozása, különböző gyógyszerformák kifejlesztése a gyógyszerészet (farmácia) feladata. A tárgy keretében a továbbiakban nem a készítményekkel, hanem csak a bennük lévő hatóanyagokkal, azok szerkezetbeni

sorsával (farmakokinetika) és néhány hatóanyagnak a szervezetre kifejtett hatásával (farmakodinámia) fogunk részletesebben foglalkozni. A hatóanyagok tudatos keresésével foglalkozó tudományterület a gyógyszerkémia, amelynek művelésében nagy feladatok hárulnak a vegyészekre, vegyészmérnökökre.

### 1.3. A gyógyszerkémia (farmakokémia)

Az egyik nagy nemzetközi kémikus szervezet (International Union of Pure and Applied Chemistry [IUPAC]) 1974-ben megfogalmazott definíciója szerint a gyógyszerkémia a biológiailag aktív vegyületek felfedezésével, azonosításával, kifejlesztésével és hatásmechanizmusának tisztázásával foglalkozó tudomány. Tárgya a természetes eredetű és a szintetikus előállított, gyógyításban felhasznált vegyületek szerkezetének vizsgálata, előállításuk kidolgozása és a szervezetben történő átalakulásuk kutatása.

Fentiek miatt a gyógyszerek, illetve hatóanyagaik előállításával foglalkozóknak járatosnak kell lenniük a kémia és biológia számos ágában. Az előállított termékek és kísérleti anyagok biológiai hatásával, hatásmódjaival tisztában kell lenniük a gyártó üzemben dolgozóknak éppúgy, mint a fejlesztőknek és a kutatóknak, mert a napjainkban forgalomba kerülő legtöbb gyógyszer egyben veszélyes anyag, mivel igen kis mennyiségben (mikrogramm, milligramm) is jelentős biológiai hatást válthat ki a vele dolgozó emberekből.

A gyógyszerkémia több más tudományterülettel együtt szolgálja a betegségek megelőzésével és leküzdésükkel kapcsolatos erőfeszítéseket. A *gyógyszertan* (farmakológia) összefoglaló néven az élő rendszerek és a működésüket befolyásoló anyagok kölcsönhatásaival foglalkozó tudományt értik. A gyógyszerkémiailag ismertek mellett a farmakológia részét képezi a korábban említett *farmakodinámia*, a *farmakokinetika*, valamint a *gyógyszerterápia* és a *gyógyszerészet*.

A farmakodinámia azokat az eseményeket vizsgálja, amelyeket a gyógyszer indít a szervezetben: a gyógyszer hatásai, hatásmechanizmusa. A farmakokinetika a szervezet gyógyszerekre kifejtett hatásait vizsgálja: felszívódás, eloszlás, metabolizmus, kiürülés (angolul absorption, distribution, metabolism, excretion = ADME). A gyógyszerterápia az adott hatóanyag gyógyító adagjainak megállapításával és a mellékhatások vizsgálatával foglalkozó terület. Végül a gyógyszerészet (farmácia), a hatóanyag készítménnyé formálását, a készítmény stabilitásvizsgálatát, ellenőrzését végző szakterület.

A farmakológia-tankönyvek részét képezi általában a *méregtan* (toxikológia) is.

A biológiailag aktív anyagokat tehát két nagy csoportra oszthatjuk. A gyógyszerhatóanyagok (farmakonok) olyan anyagok, amelyeknek a gyógyítás szempontjából pozitív tulajdonságaik vannak. A mérgek ezzel szemben olyan anyagok, amelyeknek az emberi szervezetre nézve csak negatív tulajdonságaik van-

nak. A két kategória közötti átmenet sokszor csak mennyiség kérdése (gyógyszermezés, kígyóméreg gyógyszerként történő alkalmazása stb.).

## 1.4. Történeti áttekintés

Az 1.3. pontban idézett IUPAC-definíció a gyógyszerhatóanyagok tudatos, tudományos igényű kereséséről szól. A betegségek leküzdésének igénye azonban sokkal korábbi időkre nyúlik vissza, és a gyógyszerkutatás és -gyártás mai helyzete, fejlődési irányai talán könnyebben megérthetőek a történelmi előzmények ismeretében.

A gyógyszeres terápia kezdetei az emberiség történelmének legősibb idejére tehetőek. Az ősember sérülései, betegségei kezelésére különböző bogycat, gyökereket, virágokat, később állati vagy ásványi eredetű anyagokat is kipróbált, és így, tapasztalati úton jöhetett rá ezek némelyikének kedvező vagy mérgező hatására. Az ismeretek szájhagyomány útján terjedtek a családokon, törzseken belül. A történészek szerint később a gyógyítással kapcsolatos ismeretek birtokosai egyre inkább a varázslók, törzsfők lettek, akik a tapasztalati tudás hiányosságait misztikus elemekkel kiegészítve vélték pótolni. A különböző gyógyító tevékenységekhez egyre több vallási, természetfölötti képzet is társult, ezért sokszor nehéz kihámozni a régmúlt hagyatékaiból azt, hogy pontosan milyen anyagokkal értek el valós hatást. Az ősi gyógyítási módszerek feltárásában támpontot a kutatóknak az adott, amikor a XX. század elején több kontinensen is találkozott az európai utazók olyan természeti népekkel, akik az őskori állapotokhoz hasonló viszonyok között éltek [3].

Az ókorban az orvostudomány és a gyógyszerészet fejlődésének majdnem minden kontinensen gátat szabtak azok a vallási előírások, amelyek tiltották a boncolást, és így akadályozták az emberi test felépítésének, a belső szervek működésének pontos megismerését. Ennek ellenére sok hasznos tapasztalat gyűlt össze, amit Kínában már több mint 5000 évvel ezelőtt írásban is rögzítettek. Az iratok szerint ismerték a mandragóra, az ópium és a hasis hatásait, és alkalmazták ezeket a gyógyításban. Indiában a Charaka-véda és a Susruta-véda tartalmazzák a szubkontinensen az i. e. VIII–IX. századig összegyűlt tapasztalatokat. A költeményekben több mint 700-féle gyógyszert írtak le. Kiemelendő ezek közül a ma is hashajtóként használt ricinusolaj. A babiloni kultúra orvostudományi ismereteit Hammurápi (Babilónia királya, ur. i. e. 1792–1750) törvényoszlopa alapján ítéhetjük meg, ahol szem- és fogműtétek leírása és az ezekért fizetendő orvosi honorárium is rögzítésre került.

A gyógyszeres terápia fejlődésének jelentős állomása volt az ókori Egyiptom, ahol az orvosi ismeretek főleg a papság kezében voltak. A papirusztekercseken sok száz gyógyszer elkészítésének receptúráját találták meg. Ma már tudjuk, hogy ezek az egyiptomi ismeretek voltak a görögöknél később kibontakozó kimagasló színvonalú orvostudomány alapjai. Ennek legismertebb képviselője

a 2400 évvel ezelőtt működő Hippokratész (i. e. 460 k. – 370 k.) volt. Tanításait követői foglalták össze halála után a *Corpus Hippocratium* című műben. Gyógyítási elve a *nil nocere!* (ne árts!), valamint a fájdalom lehetőség szerinti csillapítása volt. A végző orvostanhallgatók ma is a hippokratészi esküt teszik le hivatásuk gyakorlásának megkezdése előtt. A görögök által ismert gyógyszerek főleg növényi eredetűek voltak, de a vérzés csillapítására használták a timsót, illetve különböző cink-, ólom- és vasvegyületeket is alkalmaztak.

Az ókori Róma gyógyítói közül érdemes megemlíteni Claudius Galenus (i. sz. 129–200 k.) nevét, aki a II. században élt és dolgozott. Sokat foglalkozott anatómiával, felismerte az artériák és a vénák közötti funkcionális különbséget, az idegrendszer szerepét és a pulzust. Összegyűjtötte az elődök fellelhető ismereteit, igyekezett egzaktabbá tenni a gyógyszerézést. Tudatosan törekedett az általa készített gyógyszerek egyenlő hatásosságának biztosítására, az eljárások standardizálására. A gyógyszerészeti laboratóriumokban készített gyógyszereket a tiszteletére ma is galenikumoknak (magisztrális készítmények) nevezik. Tanainak kritika nélküli tisztelete később bizonyos fokig akadálya lett az orvostudomány fejlődésének.

A középkor elején az európai orvostudomány és gyógyszerészet fejlődése megtorpant, az arab birodalomban azonban igen magas szinten művelték ezeket a tudományokat. Ők vezették be például a gyógyszerek közé a szennalévkivonatot és az aloét. (Ma is használják ezeket a természetes eredetű hatóanyagokat például a Tisasen A+B hashajtóban.)

Az európai középkor híres orvosdoktora volt a svájci születésű Paracelsus (1493–1541). Fő érdemei között említhető, hogy ő az alkímia értelmét az aranycsinálás helyett az orvosságok készítésében határozta meg (iatrokémia). Emellett a gyakorlat és a tapasztalat fontosságát emelte ki a misztikus képzetekkel szemben. Új gyógyszerei voltak például az antimonvegyületek (antimon-pentaszulfid: köhögés ellen; antimon-tartarát: hánytató; sók: bélféreg ellen) vagy néhány higanyvegyület (a vérbaj ellen). Felismerte, hogy a „mennység teszi a mérget”, és ezzel megvetette a toxikológia alapjait.

Az ő munkásságát követően terjedt el Európában az *allopátiás gyógymód*, melynek lényege a betegség tüneteinek mindenáron való elnyomása volt. Sajnos ez a módszer súlyos következményekkel járt: sokszor halálos kimenetelű higany- vagy arzénmérgezések következtek be, érvágások, purgálások miatti elgyengülés, kóros vérszegénység lépett fel.

Az allopátiás kezelések ellentétéként a XIX. században kezdett elterjedni S. Hahnemann (1755–1843) tanítása, amelyet ma összefoglaló néven *homeopátiás gyógymódként* emlegetnek. Hahnemann szerint

- a farmakológiai hatásokat először egészséges emberen kell megfigyelni,
- ugyanaz az anyag, amely nagy adagban árt, kis adagban gyógyít,
- a gyógyszer gyógyító ereje immateriális, tehát minimális koncentráció elég belőle a hatás kiváltásához.

Az elmélet következménye az lett, hogy végtelen nagy hígításban alkalmaztak anyagokat, elsősorban növényi kivonatokat, s ezen oldatoknak, labdacoknak így gyakorlatilag nem volt hatóanyagtartalma. Ennek a téves szemléletnek volt pozitív hatása is. Kíméletes módszereinek köszönhetően a homeopátiás gyógymód kiszorította a gyakorlatból a korábbi brutális gyógymódokat [3].

A farmakológia tudományos alapjait Claude Bernard (1813–1878) teremtette meg, aki 1850-ben a kuráre (nyílméreg) hatásmódját vizsgálta jól dokumentált és reprodukálható kísérletekben.

(Megjegyzendő, hogy az előzőekben említett személyekről képek, rövid életrajzok az interneten megtalálhatók.)

A XIX. század második felétől kezdve a farmakológia és a kapcsolódó társtudományok fejlődése felgyorsult. A betegségek gyógyszeres kezeléssel történő leküzdésének lehetőségei rendkívüli mértékben kiszélesedtek, és a tudományos felismerések gyakorlati alkalmazásának köszönhetően egyre nagyobb ütemben fejlődött az ipari gyógyszergyártás.

A gyógyszeripar sokáig elsősorban a kismolekulás gyógyszerek (móltömeg < 500 DA) fejlesztésére és ipari méretű előállítására fókuszált, bár kezdetektől fogva növényekből, állati szervekből kinyert nagy molekulatömegű gyógyszerek is forgalomban voltak, mint például az inzulin, amely egy 51 aminosavból álló polipeptid, vagy a különböző védőoltások. Mégis a biotechnológiai eszköztár gyógyszeripari alkalmazásának nagymértékű elterjedése éppen napjainkban figyelhető meg, amikor a gyógyszergyártók egyre szélesebb köre ipari alkalmazásba veszi a rekombináns géntechnika és egyéb új biotechnológiai módszerek által nyújtott lehetőségeket. További jelentős változásokat hozhat a gyógyszerkészítés és gyógyítás területén az emberi gének feltérképezésének eredményeként ma már elméletileg megvalósítható egyénre szabott terápiás módszerek alkalmazása is.

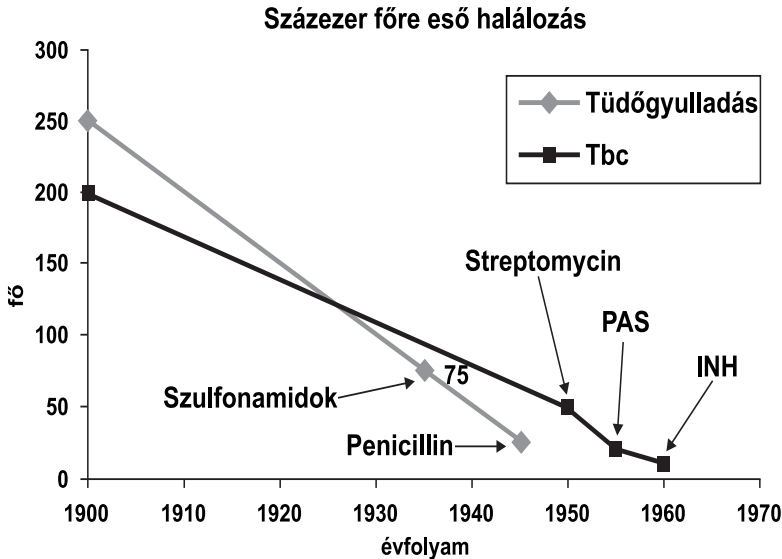
#### *A gyógyszerkémia fejlődésének hatása az életminőségre*

A történeti visszatekintés végén érdemes összegezni, milyen hatással volt az emberek életminőségére, a halálozási statisztikákra és az átlagéletkor változására a gyógyszerkémia előbbiekben vázolt fejlődése.

Ehhez tudnunk kell, hogy gyógyszerkincsünk egy része nem szünteti meg a betegségek okát, vagyis „csak” *tüneti kezelésre* jók. Ilyen hatóanyagok például a fájdalomcsillapítók vagy a vérnyomást szabályozó gyógyszerek. Ezek az anyagok nem szüntetik meg a fájdalmat, a gyulladást vagy a magas vérnyomás okát, de enyhítik a sérülés vagy betegség tüneteit, és ezzel jelentősen javítják az életminőséget. Egy jelentős sérülést például a fájdalomcsillapító nem szünteti meg, de csökkenti a vele járó fájdalmat, és így segíti a gyógyulást. A régmúltban használt szerek jelentős része ebbe a kategóriába tartozott.

A gyógyszerek másik nagy csoportjával úgynevezett *oki terápia* valósítható meg. Ilyenkor a gyógyszerrel a betegséget kiváltó okot kívánják megszüntetni. Például bakteriális fertőzés esetén a baktériumok szaporodását gátló (bakteriosztatikus) anyagokkal vagy azok életműködését leállító (baktericid) szerekkel a kórokozót pusztítják el, s így érnek el gyógyulást. Az oki kezeléshez sorolhatók a védőoltások is, amelyekkel az immunrendszert készítik fel a bakteriális, virális fertőzések kivédésére.

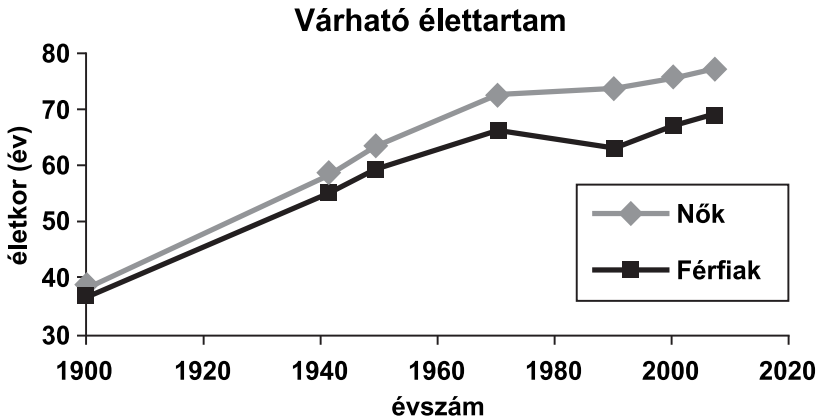
A gyógyszeres terápia fejlődésének eredményei legjobban ezeknek az oki terápiát megvalósító szereknek a gyakorlati alkalmazásához kapcsolódó statisztikai adatokon mutathatók be. A XX. század elején például a baktériumok által okozott tüdőgyulladás jelentős halálozási ok volt. Az 1.4.1. ábrán az adott évben a tüdőgyulladás, illetve külön görbén a tuberkulózis (tbc) miatt elhunyt emberek száma látható százezer lakosra vonatkoztatva [4].



1.4.1. ábra. Az antibakteriális hatású gyógyszerek bevezetésének hatása a tüdőgyulladás, illetve tuberkulózis miatt elhunytak számára, százezer lakosra vetítve (PAS: para-amino-szalicilsav, INH: izonikoinsav-hidrazid)

A szulfonamidok felfedezése mintegy ötödére, míg az antibiotikumok (penicillin, streptomycin) megjelenése az 1900-ban regisztrált érték tizedére csökkentette az említett betegségek miatt bekövetkező elhalálozást. A csecsemőhalandóság radikális csökkenése, a védőoltások és más gyógyszeres terápiák elterjedése (sok más tényező mellett) nagyban hozzájárult ahhoz, hogy az emberek várható élettartama az elmúlt száz évben hazánkban is megduplázódott, amint ezt az 1.4.2. ábra is illusztrálja [5].



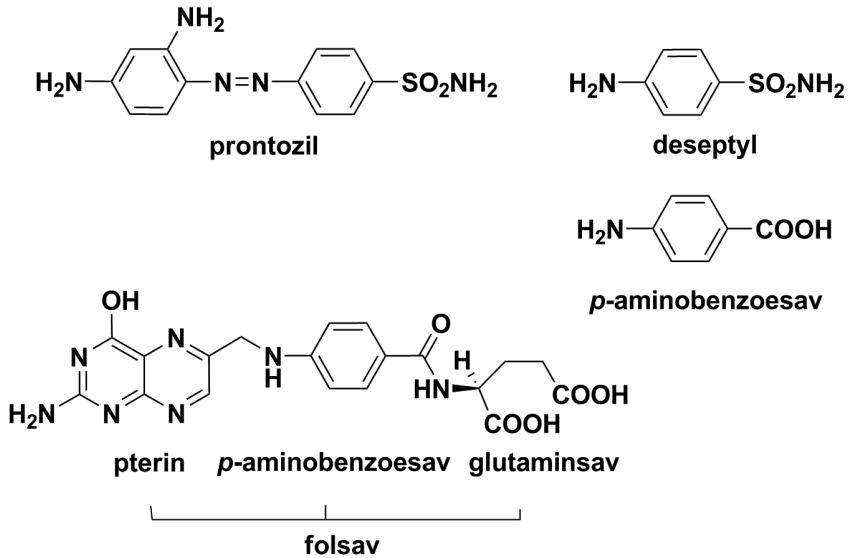


1.4.2. ábra. A magyar nők és férfiak várható élettartamának változása az 1900–2007 időszakban

#### *Az ipari gyógyszergyártás kialakulása*

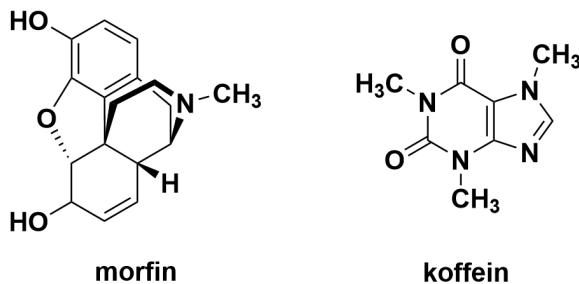
A rövid történeti áttekintés alapján látható, hogy mai gyógyszerkincünk egy része az elmúlt évezredek során felhalmozott népi megfigyelések, tapasztalatok és az azok rendszerezését végző tudósok munkájának eredményeként jött létre. Ezen eredményekre alapozva az állandó minőségű gyógyszerek iránti megnövekedett igény kielégítésére a XIX. század végén számos vegyészeti gyár alakította meg gyógyszeripari részlegét (Németországban a Bayer, a Hoechst, Svájcban a Ciba).

A modern gyógyszeripar fejlődésének a szerves kémiához kapcsolódó egyik forrása a korabeli textilipar számára köszénkátrányból kinyert anilin és az ebből előállított színezékek voltak. Számos színezékről kimutatták, hogy hatékonyan gátolja a baktériumok szaporodását. Mietzsh és Klaver 1932-ben előállított egy azoszínezék szulfonamid származékot (prontozil, 1.4.3. ábra), melyről Domagk 1935-ben kimutatta, hogy *in vivo* egereken gátolja a *Streptococcus*-fertőzést. A prontozilt a következő évben sikeresen alkalmazták egy ilyen fertőzést szenvedett gyermek gyógyítására. Később kimutatták, hogy a prontozil egy prodrug, és a hatását az *in vivo* képződő deseptyl (*p*-amino-benzolszulfonsavamid) a felelős, amely a baktériumok folsavszintézise során a *p*-aminobenzoészav helyére beépülve gátolja a folsavciklus további lépéseit, és így akadályozza a baktériumok osztódását.



1.4.3. ábra. A prontosil, a desephtyl, a p-aminobenzoic acid és a folic acid szerkezete

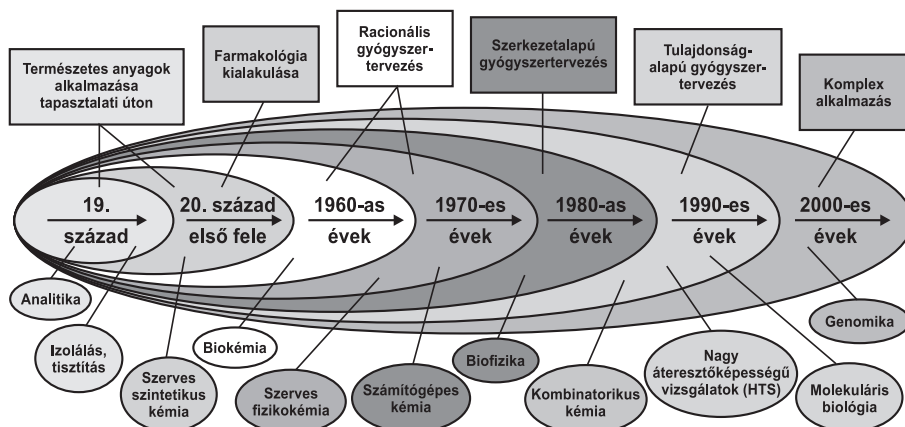
Az ipari gyógyszergyártás másik bázisa a gyógyszertárakban folyó munka volt. Az orvosok által felírt készítményeket a gyógyszerészek készítették el, nagyrészt különféle növényi és állati kivonatokból. A XIX. század végén, a XX. század elején az extraktumok egyre több alkotóelemét tiszta formában is elkülönítették. Például az ópiumból izolálták a morfint, vagy a kávénövényből a koffeint. (1.4.4. ábra). Az említett alkaloidok izolálása megkívánta analitikai tisztaságuk jellemzését az így dúsított hatóanyagok állandó minőségének biztosítása céljából [6].



1.4.4. ábra. A morfin és a koffein szerkezete

Ebben az időszakban a tisztán izolált természetes vegyületek szerkezetét tudatosan kezdték módosítani, és vizsgálták a származékok farmakológiai hatását, hogy a gyógyítás szempontjából előnyösebb származékokat állítsanak elő.

Az összegyűlt kísérleti adatok, a tudományos igényességgel dokumentált tapasztalatok további hasznosítása érdekében a következő évtizedekben a gyógyszerkutatás fokozatosan egyre több tudományos diszciplínát vont be a fegyvertárába. Ezeket az 1.4.5. ábra szemlélteti [7]. Ma a hatékony gyógyszerkutatás és gyógyszerfejlesztés az ábrán vázlatosan felsorolt tudományterületek komplex alkalmazását igényli, beleértve a genomika legújabb eredményeinek és módszereinek bevetését is.



1.4.5. ábra. A gyógyszerkutatás egyre bővülő eszköztára és a gyógyszertervezés módszereinek fejlődése

Az ábrán jelzett trendek jól mutatják, hogy a véletlenszerű felfedezésektől kezdődően, az elődök által összegyűjtött tapasztalatokat felhasználó, kísérletes kutatás hogyan változott a kémiai és analitikai módszerek tárházának bővülése mellett, a számítástechnika fejlődésének hatására. A racionális gyógyszertervezés kezdetben a hatóanyag-molekulák fizikai-kémiai tulajdonságainak elemzése alapján működött. Később a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatán alapuló módszerek terjedtek el (quantitative structure-activity relationships = QSAR, és ennek változatai), ami a nagy áteresztőképességű *in vitro* tesztek és a kombinatorikus kémia térhódításával sok százezer vegyületet tartalmazó könyvtárak gyors vizsgálatát tette lehetővé, adott receptoron (célfehérjén) történő esetleges kötődésre vonatkozóan.

Ezek a módszerek összességükben mindig a ligandum, a kis molekula-tömegű hatóanyag szerkezetének változtatása oldaláról közelítették meg a gyógyszertervezést. A XX. század utolsó évtizedétől fogva azonban a molekuláris biológia és nem utolsósorban a fehérjevizsgálati módszerek és az ezekhez szükséges informatikai háttér fejlődése már lehetővé tették azt, hogy az adott kórkép gyógyításában döntő szerepet játszó, a szervezetünk-