

Historický pohled

Etapa přírodních léčiv

- Léčiva 1. generace - výběr vycházející z **empirie**

Chemická etapa

- Léčiva 2. generace - kvalitativní i kvantitativní **stejnorodost** izolátu a přesné dávkování, anorganická a organická léčiva

Chemicko-biologická etapa

- Léčiva 3. generace - záměrné **obměny** předlohových izolátů

Výběr struktur výpočtem, 3D QSAR, molekulové modelování

- Léčiva 4. generace - **enzymové, receptorové cílení**

Historický pohled

Egypt - rostlinné produkty k terapii - opium, aloe, ricin, fenykl, minerální soli a kovy.

Starověké Řecko - **opium** - potlačování bolesti, **blín černý** - (Hyoscyamus niger)- otravy, vraždy, anestetikum, revmatismus, nechutenství (zdroj **tropánových** alkaloidů)

Hypokratés (460 př.n.l., Kos - cca 377 př.n.l., Larisa v Thessálii)

Je považován za otce medicíny

Nemoc: nerovnováha čtyř základních tělesných šťáv:
černé žluče, žluté žluče, krve a slizu.

Corpus Hippocraticum - nejstarší sbírka lékařských textů -
soustavné pozorování, racionální úvaha, položil základy medicíny
jako vědeckého oboru

Hippokratova přísaha - soubor etických pravidel
pro jednání lékaře.

O vzduchu, vodách a místech

„Necht' je jídlo Vaším lékem a ne lék Vaším jídlem.“

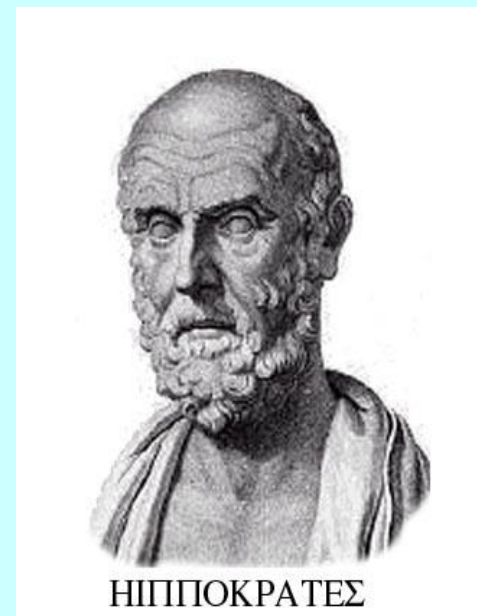
Hippokrates

(460 př.n.l., Kos – cca 377 př.n.l., Larisa v Thessálii)

Peri aeron, dydaton, topon

(O vzduchu, vodách a místech)

Hippokratés poukazuje na **souvislosti** způsobu života, výživy, zdravotního stavu, psychiky lidí a snad i charakteru národů s přírodním prostředím.



Galenos (129-216 n.l., narodil v řecké rodině v Pergamu)

- za základ lékařských znalostí považoval **anatomii**
- vykonával odvážné a náročné **operace** - oka a mozku
- byl lékařem římských **císařů** (Marka Aurelia, Commoda)
- a dosáhl velkého ohlasu - známe je jeho **pouštění žíly**, které přetrvalo až do 19. století.

Čínská medicína - legendy a mýty

- **Fu-si** (2852 - 2737 př.n.l.)

Za jeho vlády byly údajně uvedeny do života praktiky **akupunktury**, sám vyrobil devět typů jehel, pro různé léčebné účely.

- **Šen-nung** (2737 - 2697př.n.l.)

Byl zakladatelem „**farmakologie**“ a způsobu používání léčivých bylin. Připisuje se mu dílo nejstaršího čínského herbáře „Šen-nungův kánon bylin“.

- **Chuang-ti** - Žlutý císař (2697-2597 př.n.l.)

Od něho taoisté odvozují svoje učení a poznání. Je považován za autora **základního** díla čínské medicíny zvaného „Vnitřní kniha Žlutého císaře“.

Arabská medicína

Arabští ušenci překládali spisy Hippokrata, Aristotela, Galéna aj. Tyto poznatky pak z arabštiny byly překládány do latiny, čímž se navracely do Evropy.

Nejvýznamnější lékaři této doby byli **Rhazes** (10. stol) a **Avicenna** (11. stol., byl středověký perský filosof, lékař a polyhistor), kteří byli uznáváni i katolickou církví.

Napsal velmi dlouho platné a užívané knihy - *Kánon medicíny* (jeho popis očního svalstva zůstává dosud v platnosti) a *Knihá uzdravení*.

Rozlišuje **vnější** (smysly) a **vnitřní** (soudnost, paměť, fantazie) **zdroje činnosti duše**.

Evropa

Starověká a středověká farmacie

- Používání **mnohočetných** směsí různých přírodnin a poloproduktů - jejich **iracionální** zdůvodnění, nánosy pověrčivosti a kouzelnictví.

Rozvoj alchymie

- Přinesla lidstvu mnoho poznatků a dala **základ** mnohým ostatním vědám.
- Nezabývala se **pouze** chemií, ale např. i fyzikou, magií, mineralogií, metalurgií, spiritizmem i přírodovědou.
- **Poskytla** nové látky anorganického charakteru i nové postupy v chemické laboratoři.

Empirický přístup v Evropě

- Přetrvává až do 16. století - představuje **nejdelší** vývojový úsek léčiv.

Období renesance - nové myšlenkové proudy, zvýšený zájem o přírodní vědy.

Paracelsus (1493-1541)

- Látky chemického původu jsou **rovnocenné** přírodním, **zdůrazňoval** význam pozorování a experimentu.
- Položil základy **iatrochemie**, předchůdkyně farmaceutické chemie (příčinou špatné funkce organismu jsou **změny** v jeho chemickém složení).
- Paracelsus -alchymie - **hledání léků**, oddělování nečistých látek od čistých a nalézání užitečných vlastností látek
- poukázal na účinnost vnitřně podávané **rtuti** v přesně odměřených dávkách - terapie syfilidy
- **Jed od léku** odlišuje pouze **podávané** množství.



مثل حرارة الشمس يطلع الماء صافيا



فَاعْلَمْ يَا وَلَدِي أَنَّ كَانَتْ نَارُكَ
شَدِيدَةً طَلَعَ الْمَاءُ اصْفَرَ مَطْرَبَ إِلَى الْجُمْرِ فَيَكُونُ مُفْسَدًا
فَيَكُونُ نَارُكَ بَرُّشَدًا تَنَالُ مَا تَرِيدُ بِسُرْعَةٍ بِشِيْءِ اللَّهِ وَعَوْنِهِ
حَتَّى اعْمَلَ الشَّفَلُ حَتَّى تَخَاجَ إِلَيْهِ ثُمَّ خَذِمْنَا ذَلِكَ الْمَاءَ

Etapa přírodních léčiv

(léčiva 1. generace - výběr z empirie)

- Počátek v dávnověku - existence života spojena s **výskytem chorob**, **neznáma** funkce lidského těla - choroby záhadné a **tajemné** - léčení.
- **Každodenní** styk s přírodou, s látkami rostlinného, nerostného i živočišného - **objev** toxických i terapeutických vlastností (např. projímavé, excitační).
- Významné přírodní suroviny - med, česnek, ricin, námel, koka (bolesti hlavy, uklidnění žaludku, léčba cukrovky), chininová kůra, kurare aj.

Chemiatriká etapata (doba Paracelsova)

Iatrochemie (chemie kombinovaná s medicínou) - zavedla do léčebné praxe používání **anorganických** látek (sloučeniny rtuti, antimonu, arsenu mědi, stříbra, železa aj. - **toxicita** při neznalosti dávkování znemožnila jejich širší využití

Byla rozvíjena v **lékárenských** laboratořích v 17. a 18. století - představovali **první** farmaceutické manufaktury.

Od tohoto období existují již **dva** zdroje léčiv:

- **přírodní suroviny** rostlinného, živočišného a minerálního původu
- a jednak produkty **chemické syntézy** (**anorganické** sloučeniny).

Chemická etapa

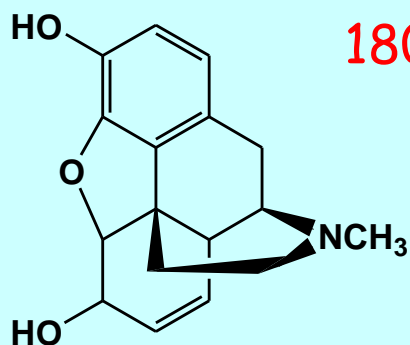
(léčiva 2. generace, anorganická i organická léčiva)

- Etapa založena na **exaktním** a **systematickém** výzkumu - konec 18. a zvláště začátek 19. století (**významané** laboratoře lékáren)
- **Rozvoj** chemického průmyslu, chemie a lékařských věd.
- **Zdokonalení** laboratorní techniky (postupy drcení, míchání, extrahování, odpařování, destilování, sublimování aj.).
- Vypracování metod na **izolaci** účinné složky z přírodních surovin.
- Rozvoj analytických poznatků, zavádění **nových** fyzikálních a fyzikálně chemických pracovních technik.

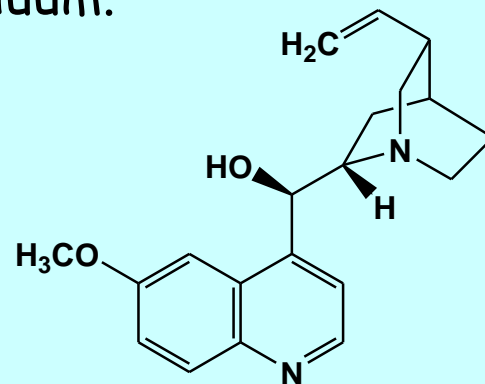
Isolace chemických individuů z přírodních surovin

Z organických látek: kyselina vinná (1769), kyselina benzoová (1775), glycerin (1779) a významné alkaloidy.

Sertürner isoloval z opia **morfin** - nositel účinku není droga, ale chemické individuum.

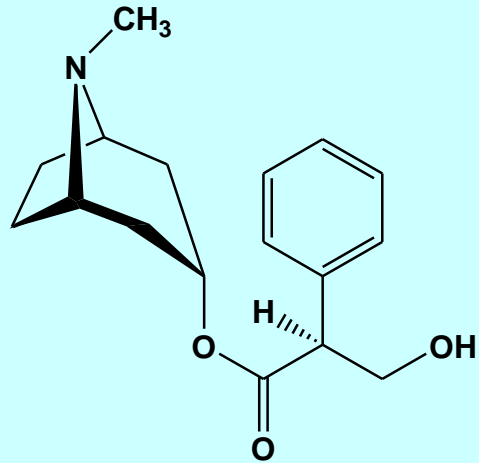


1805 (1827,1952)

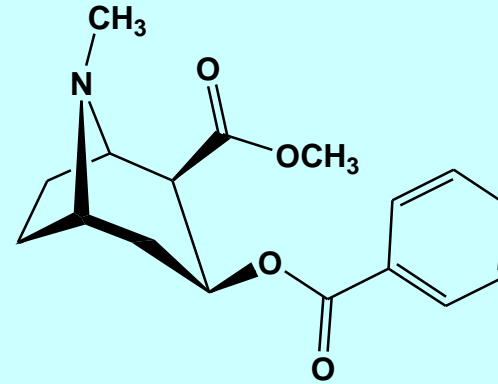


Chinin 1820 (izolace Pellentier, Caventon), **1909** zjištění struktury,
1944 totální syntéza

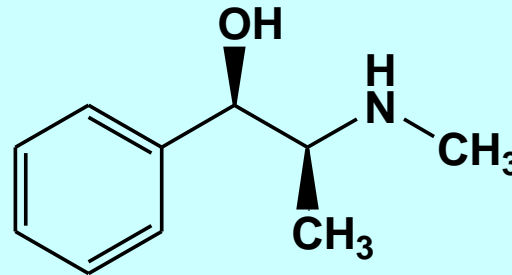
Atropin 1833 (1898,1901)



Kokain 1860 (1898,1901)

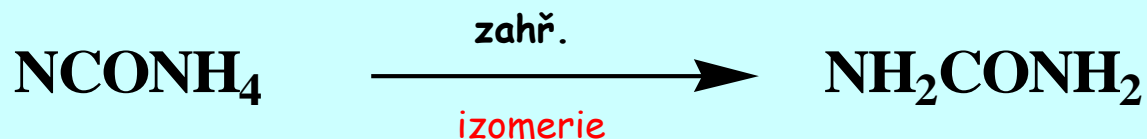


Efedrin 1887 (1909,1925)



Syntetická léčiva organická

- Vitalistická teorie - organické látky **mohou** vznikat pouze na základě činnosti živých organismů.
- Wöhler 1826 - syntéza **močoviny** z kyanatanu amonného.



Toto období je **možné** považovat za charakterizující pro **počátek** jak **farmaceutické** chemie, tak i **syntézy** léčiv.

Chemicko-biologická etapa

(léčiva 3. generace - konec 19. století)

- Rozvoj **analytických** metod
- Zavádění **nových** fyzikálních a fyzikálně chemických pracovních technik (rozdělovací techniky - mnohopatrové kolony, molekulární destilace, vakuová a tlaková technika, různé chromatografické techniky apod.).
- Zaváděná i nová **chemická** činidla, technika radioisotopů apod.

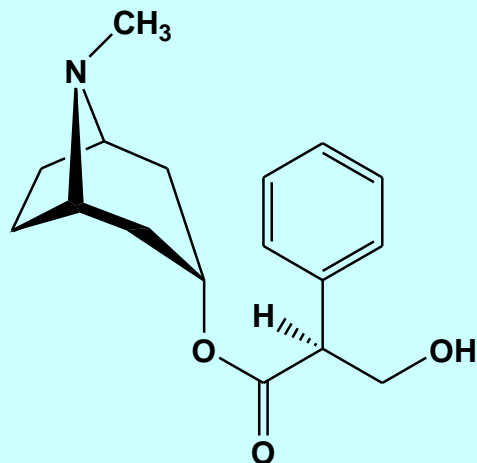
- Pokroky **strukturální** analýzy - formulace strukturní teorie.
- Nové **analytické** postupy - analýza spektrální, polarografická, chromatografické metody.
- Vypracování vhodných **farmakologických metod** hodnocení, rozvoj experimentální farmakologie

Systematické studium působení léčiv na zvířecím organismu.

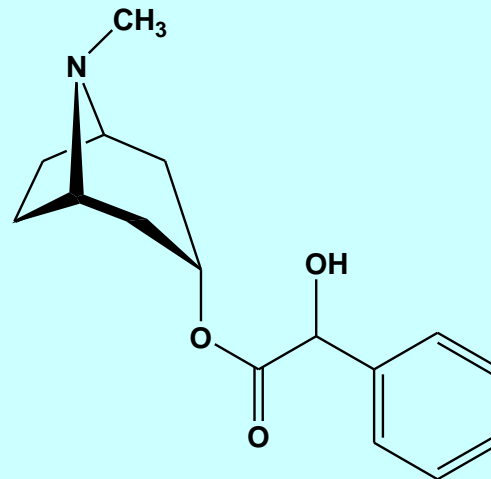
- **C. Bernard** (1813-1878) definoval specifické místo účinku.
- **O. Schmiedeberg, R. Buchenheim, T. Fraser, A.C. Brown** - publikovali „Vztahy mezi chemickou konstitucí a fyziologickou aktivitou“ (1869).
 - **Definice** receptoru anebo specifického místa, kde působí biologicky aktivní látka (léčivo) - **P.Ehrlich** (1854-1915),
J.N.Langley (1852-1925).

Modifikace struktur léčiv přírodního původu

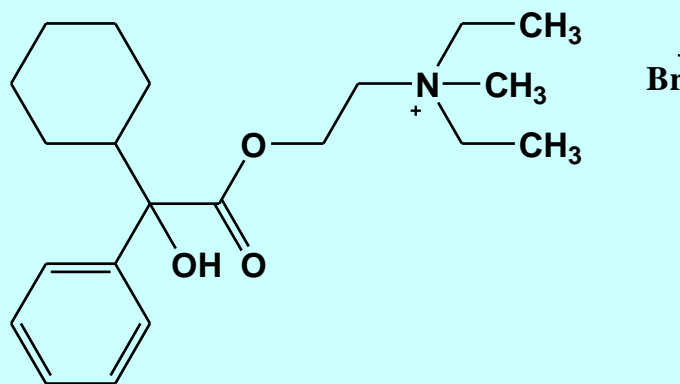
Atropin



Homatropin



Oxyfenonium-bromid



Indikace: oftalmologie jako **mydriatikum** k diagnostickým účelům, vnitřně spazmolytika u spazmů a kolik zažívacího traktu a ve vyšších dávkách u kolik žlučníku a ledvin.

Některé významné objevy 20. století

- Dvacátá a třicátá léta - objev dvou skupin léčiv přírodního původu - **vitaminů a hormonů**.
- První skupina antibakteriálních chemoterapeutik - **1935** - **sulfonamidy**.
- Zlaté období ve vývoji léčiv - v průběhu **druhé** světové války a v **poválečné** době vznik terapeutických skupin, která nebyla v dřívější době **farmakoterapeuticky zvládnuta**:
antibiotika, psychofarmaka, antihistaminika, antituberkulotika, antihypertenziva, orální diuretika, kortikoidy, blokátory beta-adrenergických receptorů a další.

Některé významné objevy 20. století

Druhá polovina 20. století

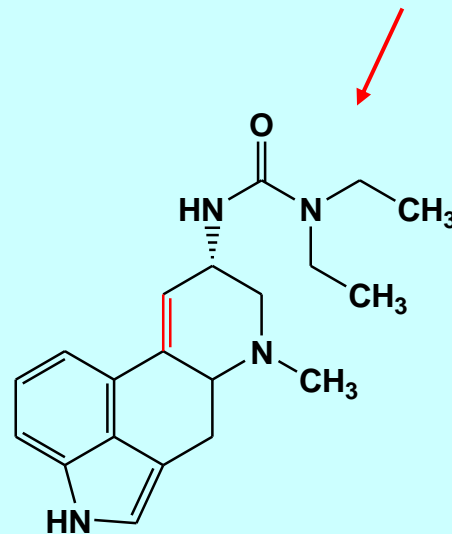
- zvýšená pozornost je věnována výzkumu **biochemických** pochodů (metabolizmu),
- **receptorového** účinku léčiv,
- a **fyzikálně chemickým** vlastnostem léčiv ve vztahu k účinku.

Výzkum v našich podmínkách

Výzkum - ve Frágnerce, v Remedu a v Interpharmě,
později Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii (VUFB).

Významné výsledky

Dr. Semonský: oblast námelových alkaloidů, separace, polosyntetické deriváty, originální látky **tergurid (trans-dihydrolisurid)** a **lisurid** (terapie migrény a Parkinsonové choroby).

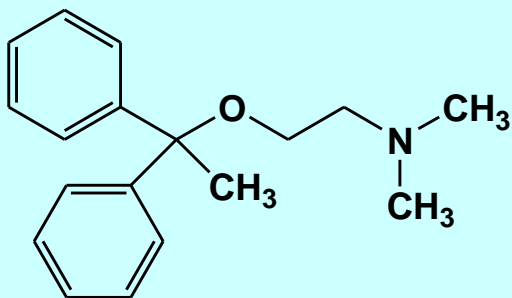


Výzkum v našich podmínkách

Dr. Protiva a kol.

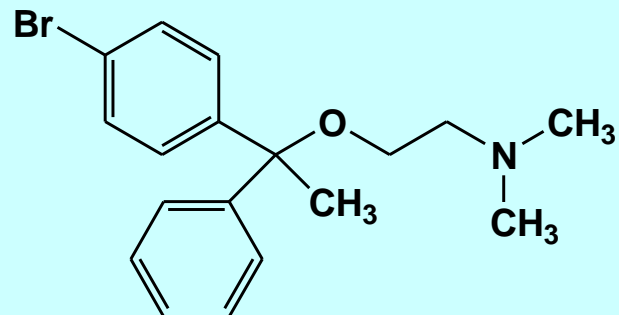
Antihistaminika

embramin



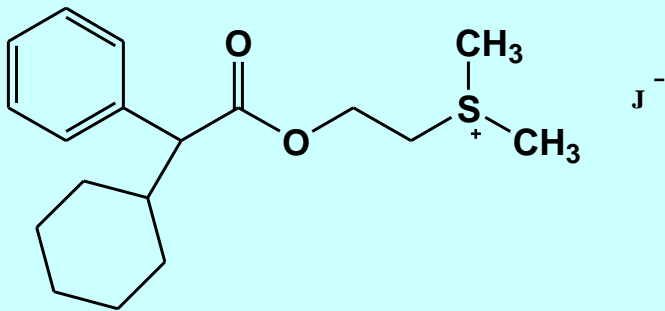
moxastin

(prodaná licence (Smith-Kline & French, India- antih.č.1)

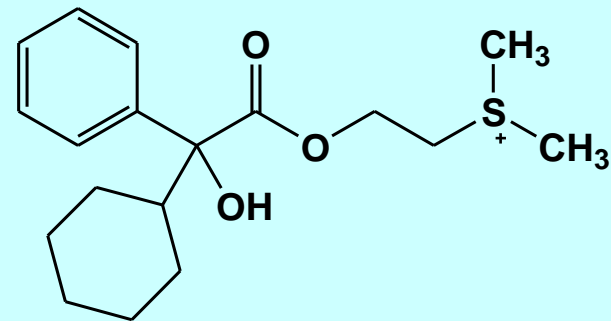


Spazmolytika - u spazmu GIT, močových cest a u renálních biliárních kolik.

hexasonium-jodid (1956)

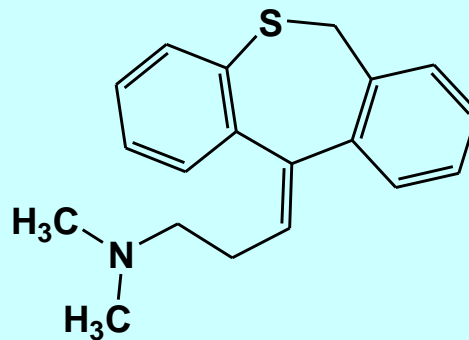


oxysonium-jodid (1956)



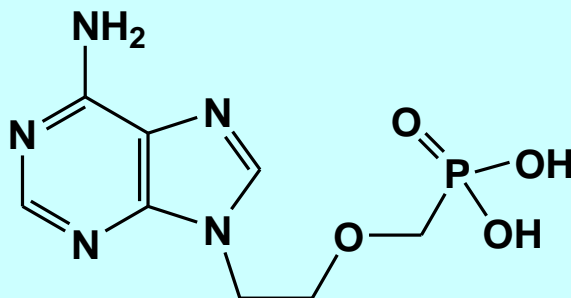
Antidepressiva - lehké nebo střední deprese s pocitem strachu a úzkosti

dosulepin

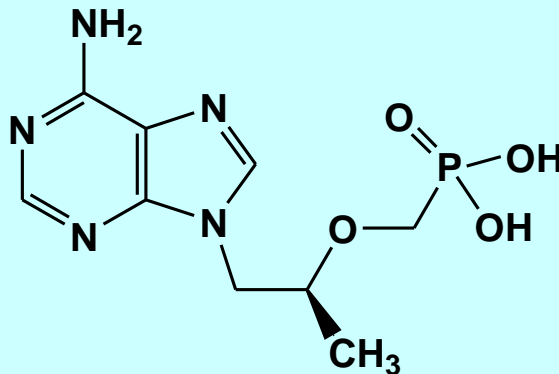


Dr. A. Holý a kol. - Ústav organické chemie a biochemie AV ČR

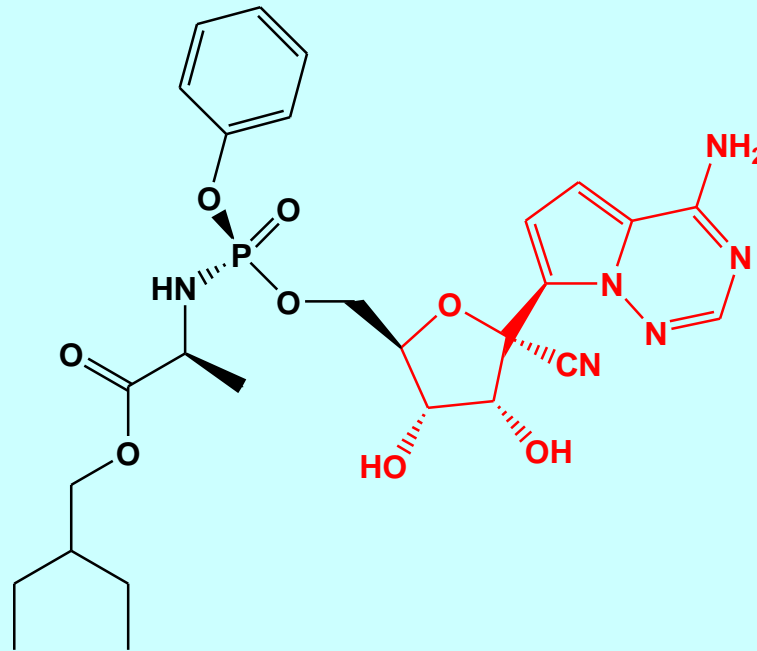
Adefovir - je účinný vůči retrovirum i DNA-virum (chronická hepatitida B).



Tenofovir - se používá k léčbě HIV



Remdesivir



Koronavírus *Covid-19* - antivirotika účinná vůči *ebole* i *HIV*.
Česká stopa - vědecký tým český rodák Tomáš Cihlář -
americká společnost *Gilead Sciences*

Pováleční období z pohledu bezpečnosti používaných léčiv

Příprava léčiv s vysokou účinností - riziko zvýšení vedlejších účinků.

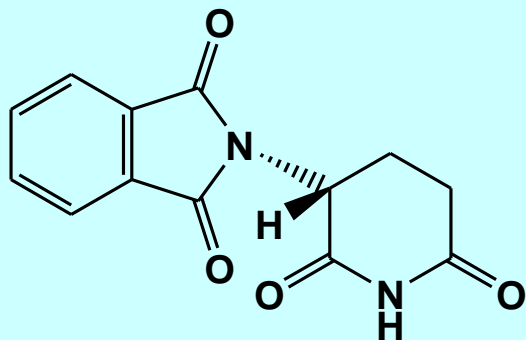
Zastaralé zákonodárství při registraci léčiv - větší průchodnost nedostatečně prozkoumaných léčiv.

1938 farmaceutická společnost v USA zavedla roztok sulfanilamidu v ethylenglykolu - úmrtí 80 pacientů.

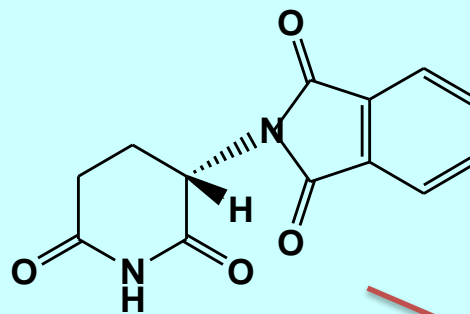
Pováleční období z pohledu bezpečnosti používaných léčiv

1961 thalidomidová aféra - narození mnoha tisíc poškozených dětí.

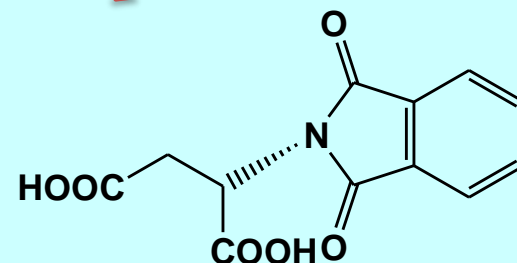
(R)- thalidomid



(S)-thalidomid

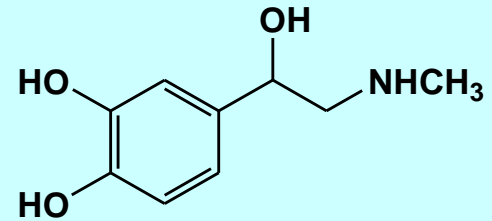


(S)-N-ftaloylasparagová kyselina (teratogen)

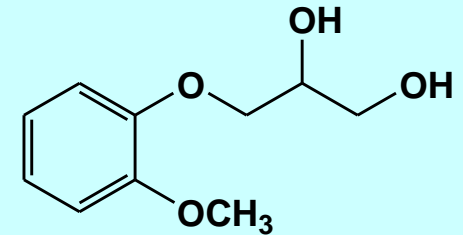


Zpřísnění požadavku na hodnocení léčiv

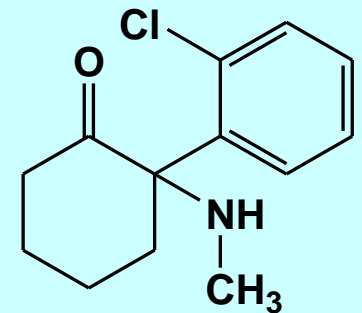
1938 nová aplikační forma **adrenalinu** 27 str.



expektorans **guaifenesin** dokumentace na 73 str.



1968 celkové injekční anestetikum **ketamin** 72.000 str.
(veter. medicina)



Výběr struktur výpočtem, 3D QSAR aj.

(léčiva 4. generace, konec 20. století)

- **Korelace** biologické aktivity látek s jejich **strukturou** - QSAR (průkopníky byli C. Hansch, S.M. Free a J.Wilson) - **vliv** sterických, hydrofobních a elektrostatických interakcí na biologickou odezvu.
- Studium **prostorové** interakce mezi ligandem a receptorem tzv. **vícemdimenzionální** metody-3D-QSAR.

Korelace mezi **biologickou** aktivitou a **prostorovým** uspořádáním potenciálních léčiv - lepší **predikční** schopnost než u korelačních vztahů.

Výběr struktur výpočtem (molekulové modelování - CADD)

Z **kryystalografických** měření známa struktura proteinu cílového receptoru, enzymu

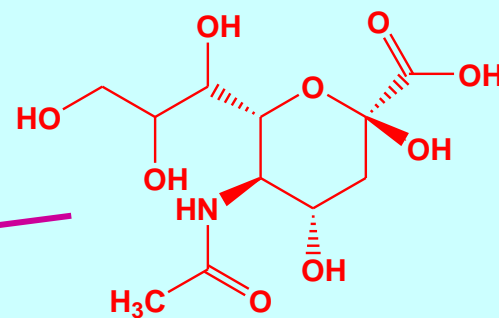
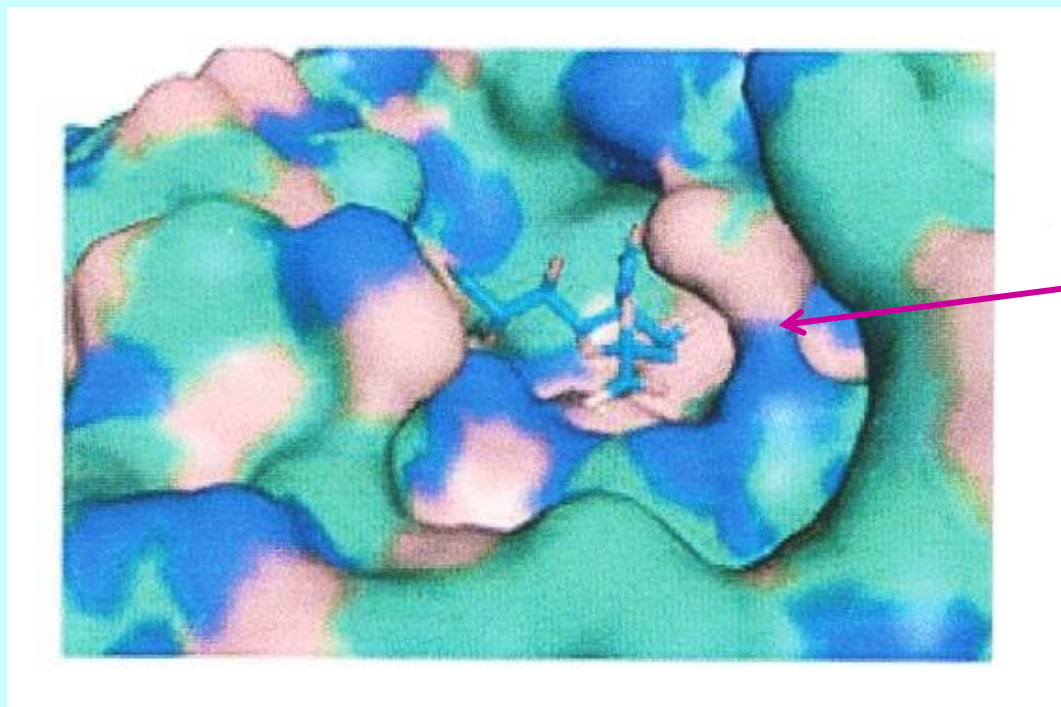
Jsou studovány možnosti **agonistického** nebo **antagonistického** účinku

Hledání potenciálně aktivních látek - na základě výpočetních metod se sleduje **schopnost** vazby na aktivní receptor - *molecular docking*

Inhibitory neuroamidasy

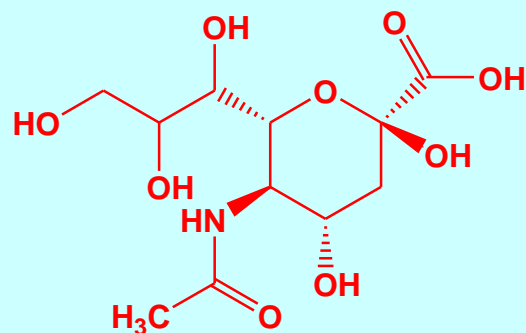
Indikace: k léčbě a profylaxi chřipky typu A i B, včetně ptačí chřipky

3D- struktura neuroamidasy - glykoprotein

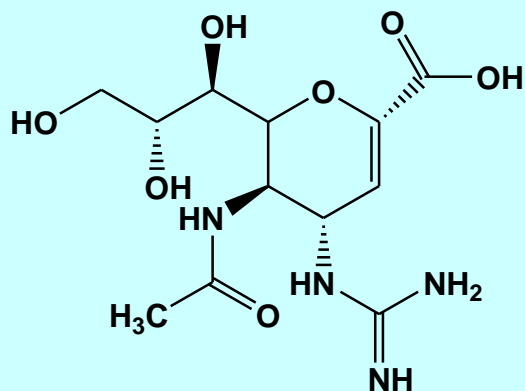


neuraminová (sialová) kyselina

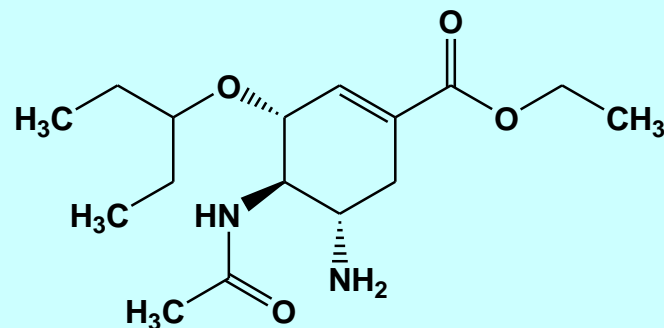
Specifické protilátky proti neuraminidáze nejsou schopné zabránit infekci, ale snižují replikační aktivitu a zabraňují dalšímu šíření viru.



neuraminová (sialová) kyselina



zanamivir



oseltamivir (je pro léčivo)

Indikace: profylaxe, ale i terapie chřipky dospělých i mládeže

Kombinatorní chemie

- systematické a **opakované** kovalentní spojování vhodných typů stavebních bloků různé struktury,
- vznik velkých souborů **různých** chemických sloučenin,
- výhoda je rychlá syntéza a **základní** *sreening* biologické aktivity.

Budoucnost farmaceutické chemie (farmakochemie, medicínální chemie)

- Syntetické, strukturálně analytické a technické prostředky jsou v podstatě **zvládnuty**.
- Významný posun v oblasti predikce léčiv v souvislosti s **přímím** objasněním interakce léčiva s receptorem.

Výsledky výzkumu lidského genomu

GENOMIKA

- Obor jehož cílem je stanovit **úplnou** dědičnou informaci organismu a interpretovat ji v termínech životních pochodů.
- **Cílená** léčba anebo **náprava** genetického deficitu.
- Je to **nejrychleji** se rozvíjející vědní disciplína - přináší nové možnosti výroby **vysoce** biologicky účinných látek typu hormonů, enzymů, neurotransmiterů a protilátek.
- V **současnosti** používané - diagnostika dědičných chorob a infekcí.

Transkriptomika

- studuje procesy uskutečňující **transkripci** (přepis) genu.

Proteomika

- věda, která studuje **soubor** všech proteinů (proteom),
- základním cílem je poznání **funkce** proteinu **zakódovaných** v genomu organismu,
- studium 3D (trojrozměrné) struktury proteinů **umožní** vývoj specifitějších léčiv.

Lipidomika

- studuje **soubor** lipidů vytvářených buňkou
- **objasnění** metabolických drah zdravého i nemocného člověka
- pomůže **nalézt** nové a účinnější terapeutické přístupy - obezita, kardiovaskulární poruchy, těžká onemocnění jako rakovina či Alzheimerova choroba.

Farmaceutická chemie - medicínální chemie, farmakochemie

- Je vyučována na farmaceutických fakultách - profilový předmět, státní zkoušky
- Je vyučována na chemických a chemicko-technologických fakultách - speciální předmět

- **IUPAC** definovala v r. **1998** Medicinální chemii jako chemickou vědeckou disciplinu, zahrnující **aspekty biologických, lékařských a farmaceutických věd.**
- Poskytuje **ucelený** obraz o léčivech a pomocných látkách chemického charakteru, studuje jejich **metabolismus a mechanismus působení na molekulární úrovni.**
- **Využívá postupů** chemických, fyzikálně-chemických, biochemických, farmakodynamických, výpočetních a dalších.
- Je vědou užitou, aplikovanou, s teoretickým a praktickým zaměřením na **racionální výběr, přípravu a hodnocení nových léčiv**

Výuka Farmaceutické chemie na FaF

- **Teoretická část** - názvosloví, význam a vliv chemické struktury, včetně vlivu na farmakokinetické i farmakodynamické procesy, které probíhají při podání léčiva do organismu
- **Systematická část** - léčiva jsou tříděna podle charakteru a druhu jejich použití dělení podle farmakologických skupin
- Koresponduje s používaným rozdělením léčiv v rámci jejich anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace (ATC)
- **Vyžaduje přípravné disciplíny** - organická a bioorganická chemie, fyzikální chemie, analytická chemie, biochemie
- Opírá se o mezioborové - biologie, farmaceutická propedeutika
- Úzce souvisí s dalšími profilovými předměty - farmakologie, technologie⁴³