

GYÓGYSZEREK SORSA A TERMÉSZETBEN

Záray Gyula
egyetemi tanár

ELTE Analitikai Kémiai Tanszék

Környezettudományi Kooperációs Kutató Központ

„ALKÍMIA ma”

2009. december 3.

Gyógyszerek az ókorban

Az ember már az ókorban is tudatosan használt növényi vagy állati eredetű gyógyszereket. Néhány példa:

KÍNA

- 5000 éves **gyógyszerkönyv** növényi és állati eredetű szerekkel (ismerték pl. a mandragóra, ópium, hasis érzéstelenítő és kábító hatását, ezek felhasználásával műtéteket is végeztek)

EGYIPTOM

- 4000 éves **Ebers-papiruszok** 800 orvosi receptet tartalmaztak

INDIA

- 2500-3000 éves **Susruta-véda** 715 féle gyógyszert és 100 orvosi műszert ír le, a leírásban szerepelnek mérgek és ellenmérgek (ismerték pl. a ricinus, mustármag, gyömbér, viperaméreg, arzénessav, bórax, timsó, nehézfém-sók hatásait és felhasználták gyógyításra)

HELLÁSZ

Hippokratész (i.e. 460-377): **Corpus Hippocraticum** c. könyve gyógyszerek készítését és alkalmazását is magában foglalta (ismerték pl. fahéj, tárnic, beléndek, kőrisbogár, timsó, nehézfémek hatásait, pasztillákat tapasztak, kenőcsöket alkalmaztak)

Római Birodalom

- **Galenus** (i. sz. 131-201) műveiben (pl. **Galenus pergameni**) rendszerbe foglalta a gyógyszereket (növényi-, állati-, ásványi eredet) 473 gyógyszert említett.

- **ARAB BIRODALOM**

- 754. Bagdad, az első nyilvános gyógyszertár felállítása (gyógyszereik pl. rebarbara, szenna, áloé, ezüst-nitrát, alkohol, higany-klorid)

Avicenna (980-1037) fő műve a **Kánun** (Kamun fil Teb), II. kötetében a gyógyszeres ismereteket foglalja össze, 900 gyógyszert és hatását dolgozta fel.

- **EURÓPA - Az alkímia kora**

- 1140. Nápoly, az első nyilvános gyógyszertár megnyitása az arany készítésével kapcsolatos próbálkozások mellékterméke sok gyógyszer és vegyszer felfedezése és előállítása

- **Paracelsus** (1493-1541) az orvosi kémia megalapítója (nevéhez fűződik pl. az arzén-, antimon- higany- és vegyületeik, valamint a nátrium-szulfát bevezetése a gyógyászatba)

XXI. századi helyzet I.

A gyógyszerek szintetikusan előállított vegyületek, amelyek óriási mennyiségben kerülnek felhasználásra.

Németországban jelenleg több mint 5000 gyógyszer van regisztrálva, amelyből 2700 adja a teljes felhasználás mintegy 90%-át.

Ezekben kb. 900 aktív vegyület van, ami 38000 t aktív anyagot jelent évente

XXI. századi helyzet II.

Budapest és környékén való gyógyszerfelhasználás

Hatástani csoport	Hatóanyagnév	Forgalmazott mennyiség kg/év	BD
Analgetikumok és gyulladásgátlók	metamizol nátrium	20.600	gyors
	naproxen	2.300	lassú
	ibuprofen	2.100	közepes
	diklofenak	1.600	lassú
	kondroitinszulfát	2.000	-
Antibiotikumok és kemoterápiás szerek	szulfonamidok	1.200	lassú
	cefalosporinok	1.300	-
	penicillinek	6.400	gyors
Antiepileptikum	karbamazepin	2.600	lassú
Természetes, ill. mesterséges nemi hormonok	ösztradiol	10*	gyors
	progeszteron-származékok	9,4	közepes
	etinilösztadiol	0,9	közepes

*természetes eredetű női nemi hormon, a női lakosság létszámából becsült érték

Xenobiotikumok: a biológiai rendszerekben fellelhető
(xenos = idegen
bios = élet) olyan anyagok, amelyek normális
körülmények között azokban nem
termelődnek

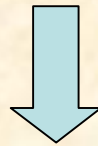
kémiai: **gyógyszerek**, élelmiszeradalékok,
ipari vagy mezőgazdasági tevékeny-
ségből származó vegyi anyagok

biológiai: vírusok, baktériumok, paraziták

- Ø A xenobiotikumok káros hatásait eredetüktől függetlenül mennyiségük, gyakoriságuk és biológiai aktivitásuk határozza meg.
- Ø Szervezetünk biotranszformáció révén szabadul meg ezen anyagoktól, amelyért a májenzimek a felelősek:

- ▼ aktiválás oxidáció, redukció, hidrolízis és/vagy hidratáció révén

- ▼ konjugáció során a metabolit glükuronsavval vagy glutationnal egyesül



Nagyobb és polárisabb molekulák keletkeznek, amelyek kedvezőbbek a kiválasztás szempontjából



Kiürülés epével vagy vizelettel

Gyógyszerek és metabolitjaik útja a vízforgalomban



Gyógyszermaradványok analitikai kémiai meghatározása vízmátrixban

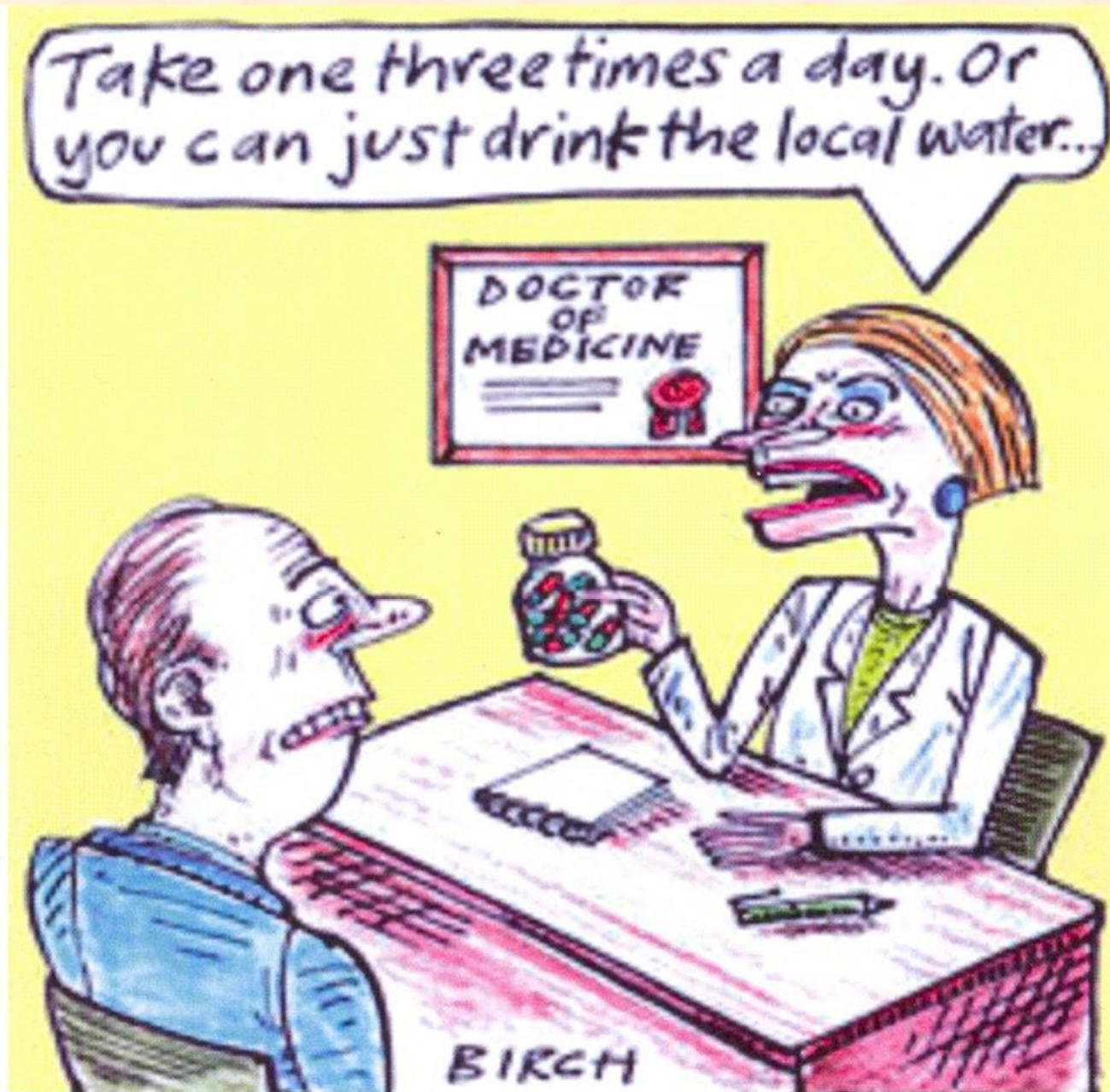
Dúsítás és származékképzés után gázkromatográf-tömegspektrométer rendszerrel (GC-MS/MS)

Közvetlen vagy dúsítást alkalmazó módszerrel folyadékkromatográf-tömegspektrométer rendszerrel (LC-MS)

Ivóvizekben kimutatott gyógyszermaradványok

hatástani csoport	gyógyszer név	mért max. koncentráció (ng/l)	ország
zsírsanyagcsere szabályzók	benzafibrate	27	Németo.
	clofibrin sav	+	Anglia
		70-270	Németo.
		5,3	Olaszo.
	gemfibrozil	70	Kanada
antiepileptikumok	carbamazepine	24	Kanada
		258	USA
fájdalomcsillapító, gyulladásgátló	diclofenac	6	Németo.
	ibuprofen	3	Németo.
	phenazon	250-400	Németo.
	propyphenazon	80-120	Németo.
citosztatikum	bleomycin	13	Anglia
antipszichotikumok	diazepam	10	Anglia
antibiotikumok	tylosin	1,7	Olaszo.

O. A. Jones at al.: Trends in Biotechnology, **23**, 163-167 (2005)



Q. Schiermeier, *Nature* 2003, 424, 5. „Studies assess risks of drugs in water cycle“.

Észak-pesti Szennyvíztisztító Telep



A gyógyszerek és metabolitjaik biodegradációját befolyásoló mikrobiológiai tényezők

1. A lebontást végző mikroorganizmusok enzimrendszere a természetes úton kialakult kémiai vegyületekhez adaptálódott.
2. A populációban nincs jelen olyan mikroorganizmus, amely a vegyület lebontását el tudná végezni, és a mikroorganizmusok genetikai állománya nem tartalmazza a lebontáshoz szükséges enzimet. Ekkor a mikroorganizmusok adaptációja csak mutáció révén lehetséges.

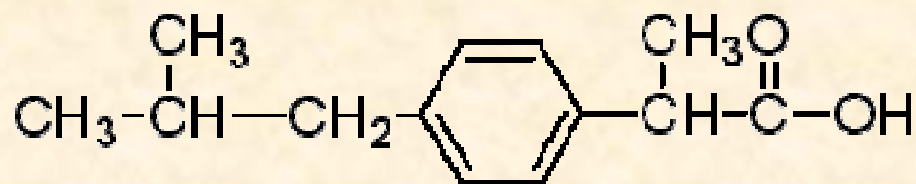
Gyógyszerek és metabolitjaik biodegradációját befolyásoló kémiai paraméterek

- Ø Aromás molekulák és zsírsavak lebonthatóságát xenofor csoportok pl. $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$ vagy $-\text{CF}_3$ nagy mértékben gátolják.
- Ø Ritkábban a $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ és $-\text{OCH}_3$ csoportok is xenofor hatással bírnak.
- Ø A $-\text{COOH}$, -észter, anhidrid és amid csoportok ugyanakkor stimuláló hatással vannak a biodegradációra.

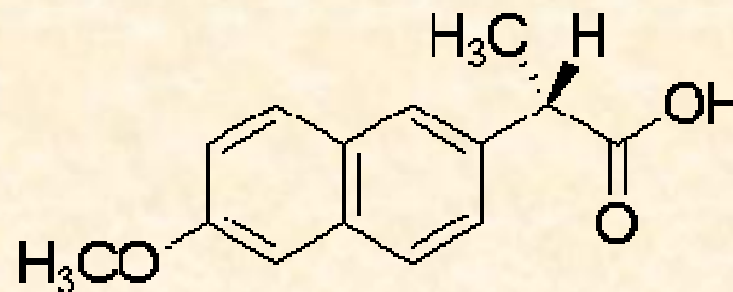
A xenofor csoport helyzetének a befolyása a biodegradációra

	Gyors	lassú
Fenol + Cl	2-, 3-	4-
Benzoésav + Cl	3-	2-, 4-
Fenol + CH ₃	2-	4-
Difenilmetán + Cl	2.4-	2.5-

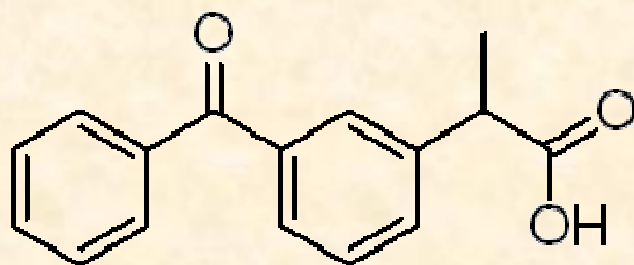
Nem szteroid bázisú fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők



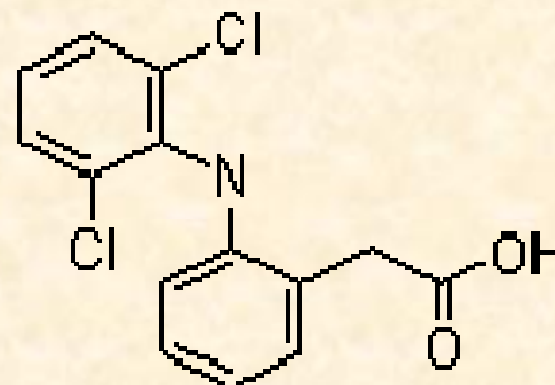
Ibuprofen: $M=206.3$; $m/z=[M+TMS]^+=350$;
 $[M]^{\square}=278$; $[M-CH_3]=263$; $[M-COOH]=160$;



Naproxen: $M=230.3$; $m/z=[M+TMS]^+=375$;
 $[M]^{\square}=302$; $[M-CH_3]=287$; $[AM-COOH]=185$;



Ketoprofen: $M=254,3$; $m/z=[M+TMS]^+=399$;
 $[M]^{\square}=326$; $[M-CH_3]=311$; $[M-CO_2]=282$;



Diclofenak: $M=296$; $m/z=[M+TMS]^+=440$;
 $[M]^{\square}=368$; $[AM-OH]=277$; $[AM-OH-Cl]=242$;

Várható EU határértékek

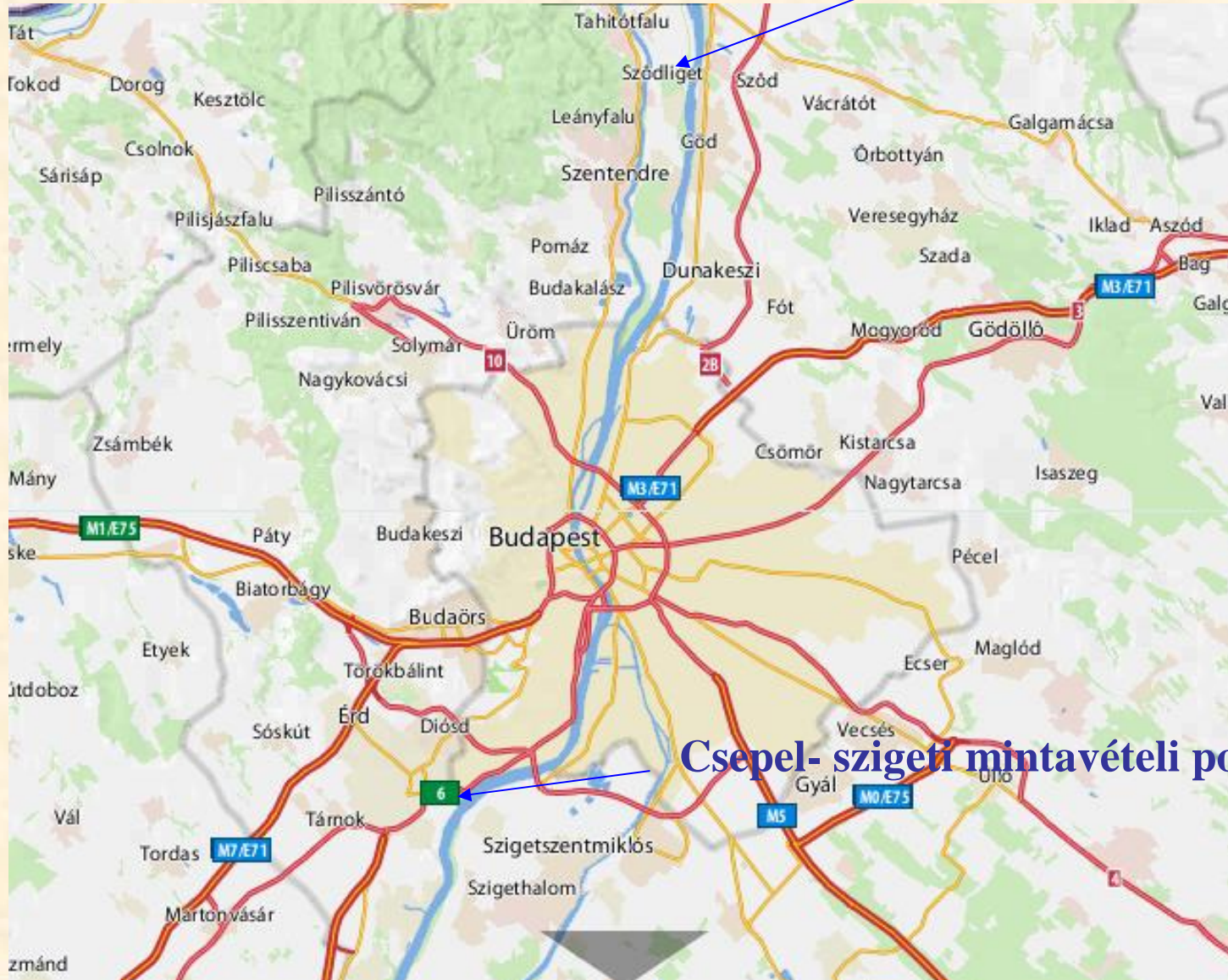
Az ivóvízbázisok védelme érdekében határértékek bevezetése várható a befogadókra pl. a Dunára, Tiszára stb.

A LAWA projektben a felszíni vizekre javasolt határértékek:

Diclofenac	0.1 µg/L
Ibuprofen	3.0 µg/L
Phenazon	1.1 µg/L
Carbamazepin	0.5 µg/L

Mintavételi helyek a Dunán

Szentendrei- szigeti mintavételi pont



Csepel- szigeti mintavételi pont

A Szentenrei és a Csepel-szigetnél vett vízmintákban GC-MS módszerrel mért gyógyszermaradványok átlagkoncentrációja (ng/L) és a befogadókra javasolt határértékek

Mintavétel időpontja	Ibuprofen		Naproxen		Ketoprofen		Diclofenac	
	Sz	Cs	Sz.	Cs.	Sz.	Cs.	Sz.	Cs.
Szeptember	15	<2	<3	<3	<2	<2	14	21
Október	<2	<2	<3	<3	<2	<2	29	55
December	<2	<2	18	28	<2	<2	63	79
Január	4,3	14	9,9	5,6	<2	<2	44	29
Március	<2	<2	<3	<3	<2	<2	114	101
Április	<2	38	86	119	<2	<2	44	75
Május	<2	59	59	132	<2	<2	295	389
Június	<2	13	32	9	<2	<2	-	86
Július	22	24	18	54	33	159	62	149
Október	<2	<2	2,7	7,8	<2	-	22	26
Javasolt határérték	3000		-		-		100	

A Duna átlagos vízhozama

Száraz időszakban:	1500 m ³ /s
Közepes vízállásnál:	2300 m ³ /s
Áradásnál:	4000-6000 m ³ /s

Hígítási faktor ~ 800-1000

Gyógyszermaradványoknak a befogadó felszíni vizeken belüli megoszlása

A gyógyszermaradványok megoszlának az oldatfázis, a planktonok, a halak, a kagylók, a rákok és a szediment között.

A szedimenten való megkötődés TOC arányos. Szilárd fázis/oldatfázis közötti koncentráció-megoszlás tömegegységre vonatkoztatva mintegy 50-100-szoros faktoral jellemezhető.

A gyógyszermaradványok hatása a fitoplanktonokra

Eltérő akut toxicitás az algák, a zooplankton és a halak vonatkozásában
Biodiverzitás változik; ökológiai rendszer sérül;

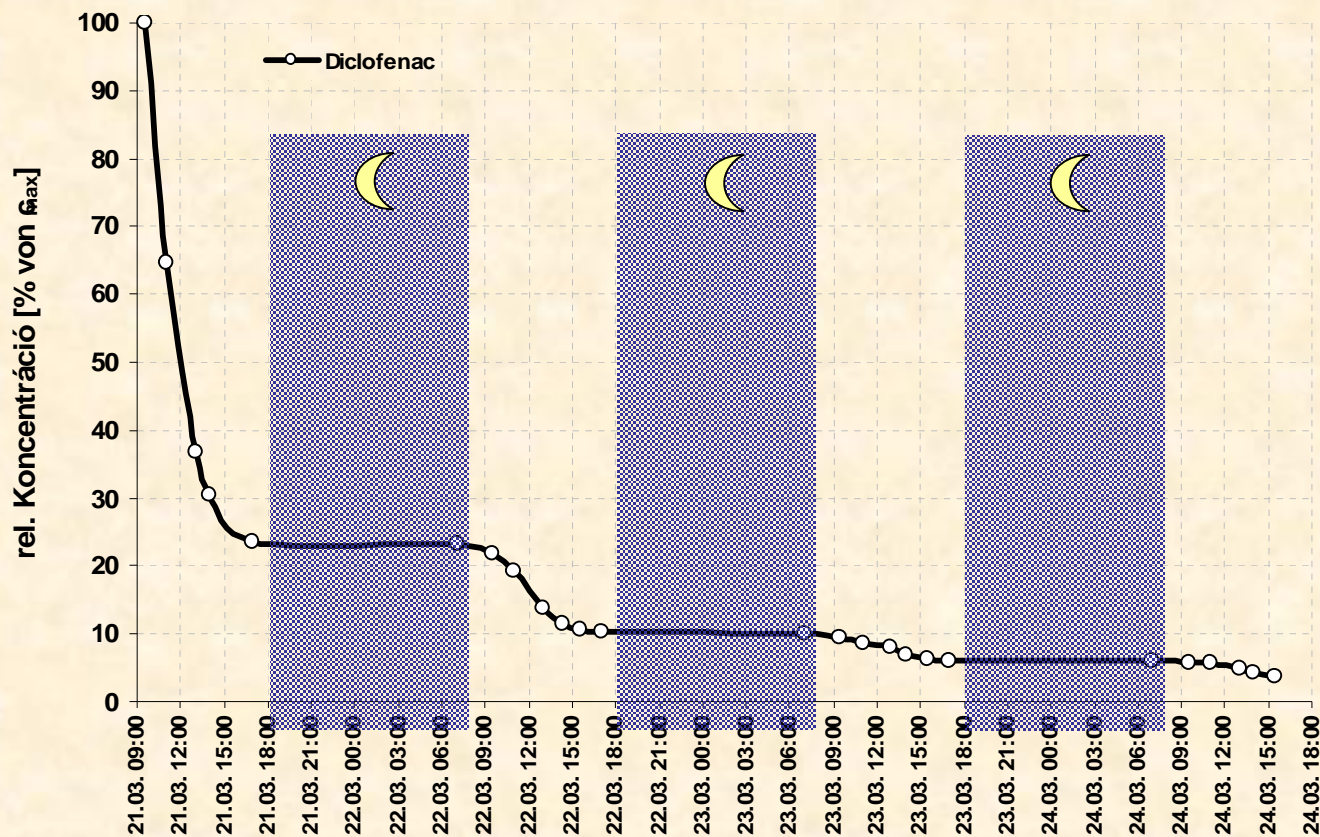
Hosszútávú hatás?

Szerves mikroszennyezők eltávolítására alkalmazható utótisztítási technológiák

- Oxidáció [O_3 ; O_3 +UV; H_2O_2 +UV; Fe(VI)]
- UV + TiO_2 katalizátor
- Szonolízis + TiO_2 katalizátor
- Adszorpció aktív szénen
- Fordított ozmózis
- Membrán (ultra, nano) szűrés

Költségek?

Diclofenac fotolitikus bontása (Helmholtz Zentrum für Umweltforschung)



UV @ 254 nm

§

Start-Koncentráció:

100 $\mu\text{mol/L}$ (= 31.7 mg/L)

§

Lebomlási arány:

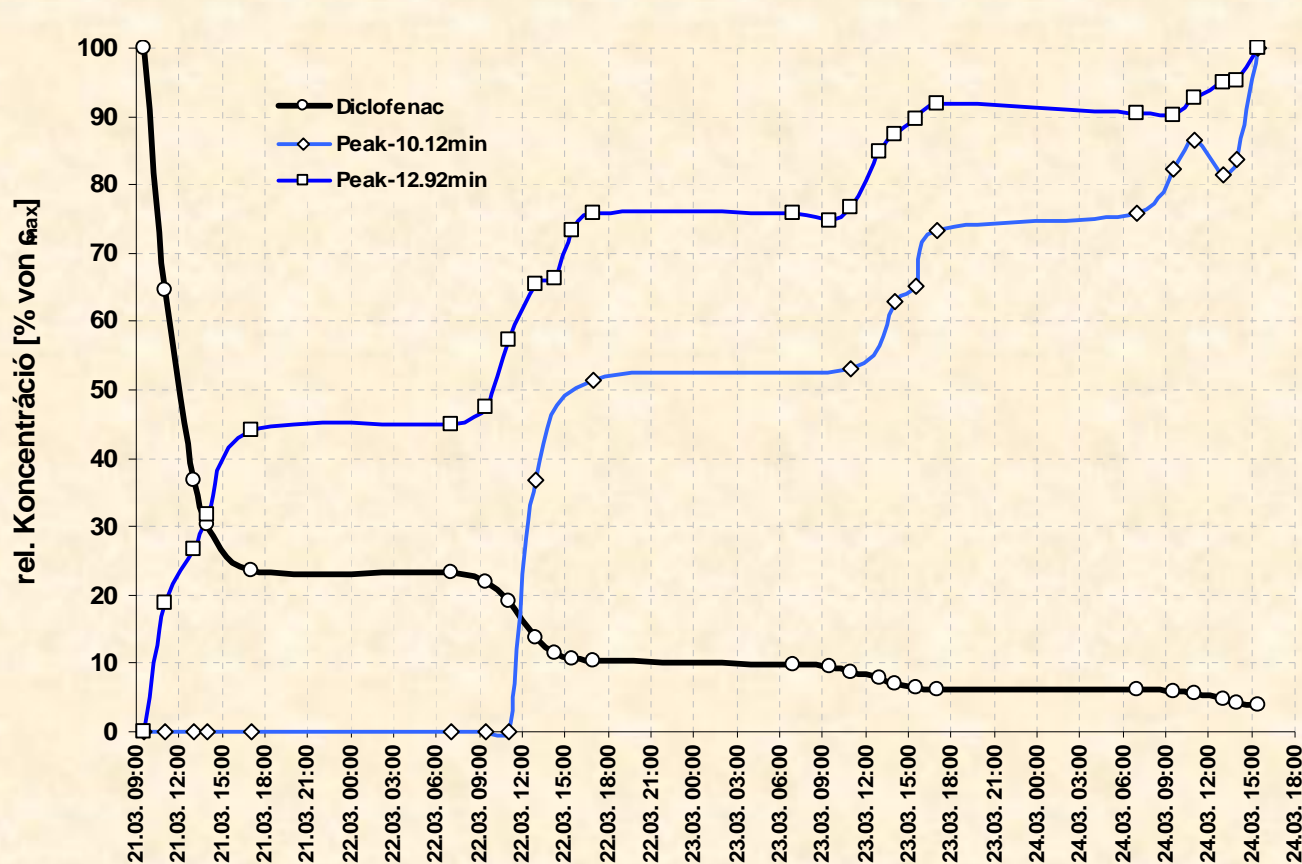
1. nap \approx 75 %

2. nap \approx 90 %

3. nap \approx 95 %

4. nap \approx 97 %

Diclofenac fotolízise során keletkező metabolitok



§ UV @ 254 nm

§ Start-Koncentráció:
100 µmol/L (= 31.7 mg/L)

§ Lebomlási arány:

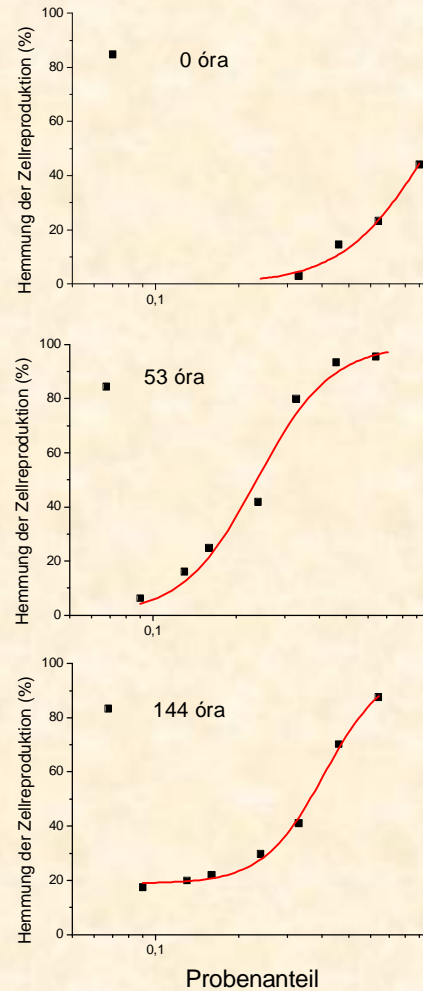
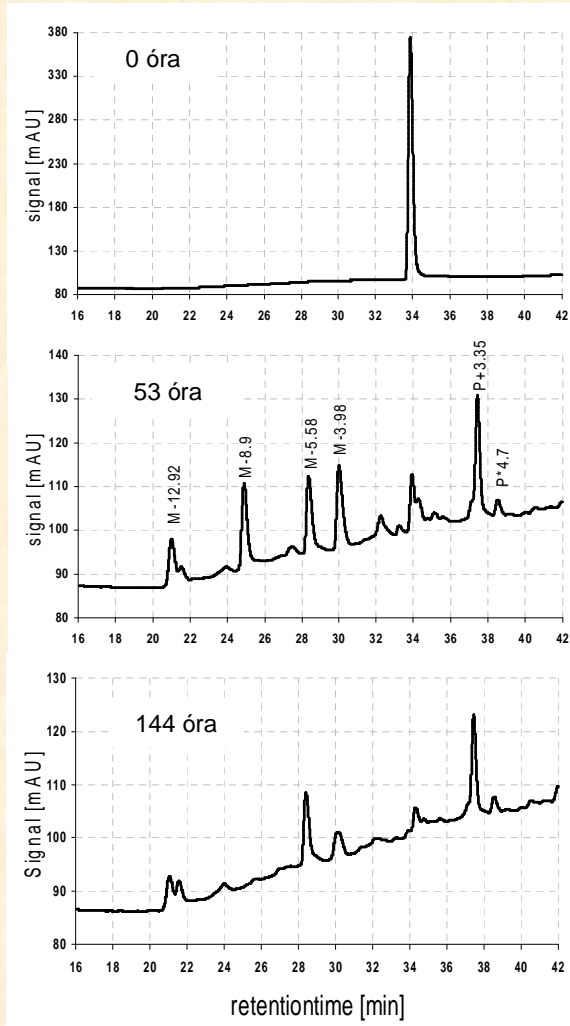
1. nap ≈ 75 %

2. nap ≈ 90 %

3. nap ≈ 95 %

4. nap ≈ 97 %

Diclofenac bomlástermékeinek fitotoxicitása (zöld alga teszt)



Dózis hatásgörbék

§ UV megvilágítás nélkül

Mérhető hatás csak nagyobb Diclofenac koncentrációnál.

§ 53 órás UV-kezelés

A hatás már kis mintahányadnál is jelentkezik.

§ 144 órás UV-kezelés

A görbék ismét a nagyobb mintahányad felé tolódnak el.

Minden oldatból, melyek kromatogramja itt látható, egy hígítási sor készült (mintahányad 9-90%).

A környezet gyógyszerterhelésének csökkentési lehetőségei

1. A szennyvíztisztítás hatásfokának növelése
2. Oktatás és tréning
(orvosok, gyógyszerészek és a páciensek szintjén is!)
3. Zöldkémia \Rightarrow zöld gyógyszeripar
Kettős cél: megfelelő orvosbiológiai hatás,
ugyanakkor gyors biológiai vagy kémiai lebonthatóság

Szerves mikrosszennyezők eltávolításának jövőbeli jelentősége

Klímaváltozás: Növekvő szárazságnak köszönhetően csekélyebb vízfelhasználás és kevesebb csapadékvíz növekvő szermaradvány koncentráció, ivóvízbázisok védelme

Biodiverzitás megőrzése: ismeretlen hosszú távú hatások

Kozmetikai szerek és detergensek: Növekvő felhasználás várható

Gyógyszerfelhasználás: A növekvő átlagéletkor miatt várhatóan nő

Gyógyszerkutatás: Könnyen lebontható, hasonló biológiai hatású új készítmények előállítása költséges, ezért kevésbé valószínűsíthető

Társadalompolitikai jelentősége: Nagy, mivel a népesség jelentős hányadát érinti

**Köszönöm megtisztelő
figyelmüket!**

