

# 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 aj.**

## 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, hechutentství.

V současnosti se využívá jako zdroj **tropánových** alkaloidů- atropin, skopolamin aj.

Hypokratés (460 př.n.l., Kos - cca 370 př.n.l., Larisa v Thessálii,  
lékař, filosof)

Je nejvýznamnějším představitelem tzv. kóské školy a považován za otce  
medicíny

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

*Corpus Hippocraticum* - nejstarší sbírka lékařských textů, které  
nahradily primitivní léčitelskou magii - soustavné pozorování, racionální  
úvaha, položil základy medicíny jako vědeckého oboru.

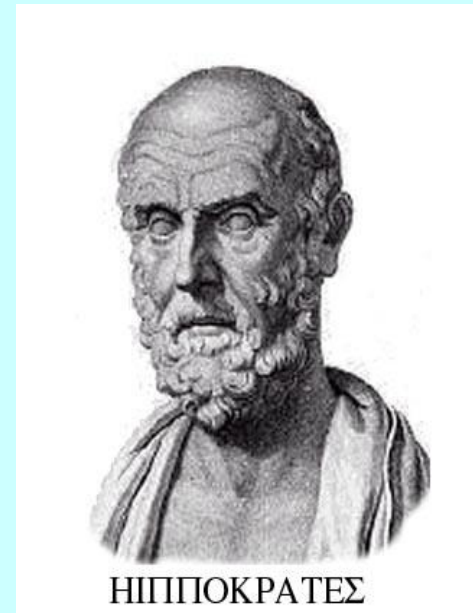
Autorství Hippokratovy přísahy - soubor etických pravidel  
pro jednání lékaře.

*Peri aeron, dydaton, topon*  
O vzduchu, vodách a místech

„Nechť je jídlo Vaším lékem a ne lék Vaším jídlem.“

**Dílo** pojednává o vlivu prostředí na zdravého i nemocného člověka.

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 dvorním lékařem římských **císařů** (Marka Aurelia a jeho syna Commoda),
- a dosáhl velkého ohlasu - známe je jeho **pouštění žíly**, které přetrvalo až do 19. století.

## Čínská medicína

- **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** - je považován za otce čínské medicíny (2737 - 2697 př.n.l.)

Byl zakladatelem „**farmakologie**“ a **způsobu používání** léčivých bylin. Připisuje se mu dílo nejstaršího čínského herbáře „Šen-nungův kánon bylin“ - testoval účinky 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** učenici (např. **Hunajn ibn Isháq**) překládali spisy Hippokrata, Aristotela, Galéna aj. Tyto poznatky pak z arabštiny byly překládány do latiny, čímž se navracely do Evropy.

**Rhazes** (865 - 925) byl arabsky píšící perský polyhistor, jedna z významných osobností **Zlatého věku** islámu, lékař, biolog, fyzik a filosof.

Přisuzuje se mu **řada lékařských** objevů, například rozlišení pravých neštovic od spalniček, a objevení řady nových sloučenin, například petroleje nebo kyseliny sírové.

## Arabská medicína

**Ibn Síná**, na západě známý jako **Avicenna** (asi 980-1037 perský středověký filosof, lékař a polyhistor, který je považován za jednu z **nejvýznamnějších** postav zlatého věku islámu.

Věnoval se hlavně **studiu medicíny**, teoreticky vycházel z Hipokrata, Aristotela a Galena.

**Napsal** velmi dlouho platné a užívané knihy - **Kánon medicíny** - dílo bylo **vrcholem** lékařského vědění **10. století** a stalo se vedle spisů **Galénových** nejdůležitějším lékařským pramenem **středověku**.

Knihy sloužila jako **základní učebnice** muslimských a křesťanských žáků lékařství na všech evropských univerzitách.



# Evropa

## Starověká a středověká farmacie

Je charakteristické používáním **mnohočetných** směsí různých přírodnin a poloproduktů, a jejich **iracionální** zdůvodnění nesoucí 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.

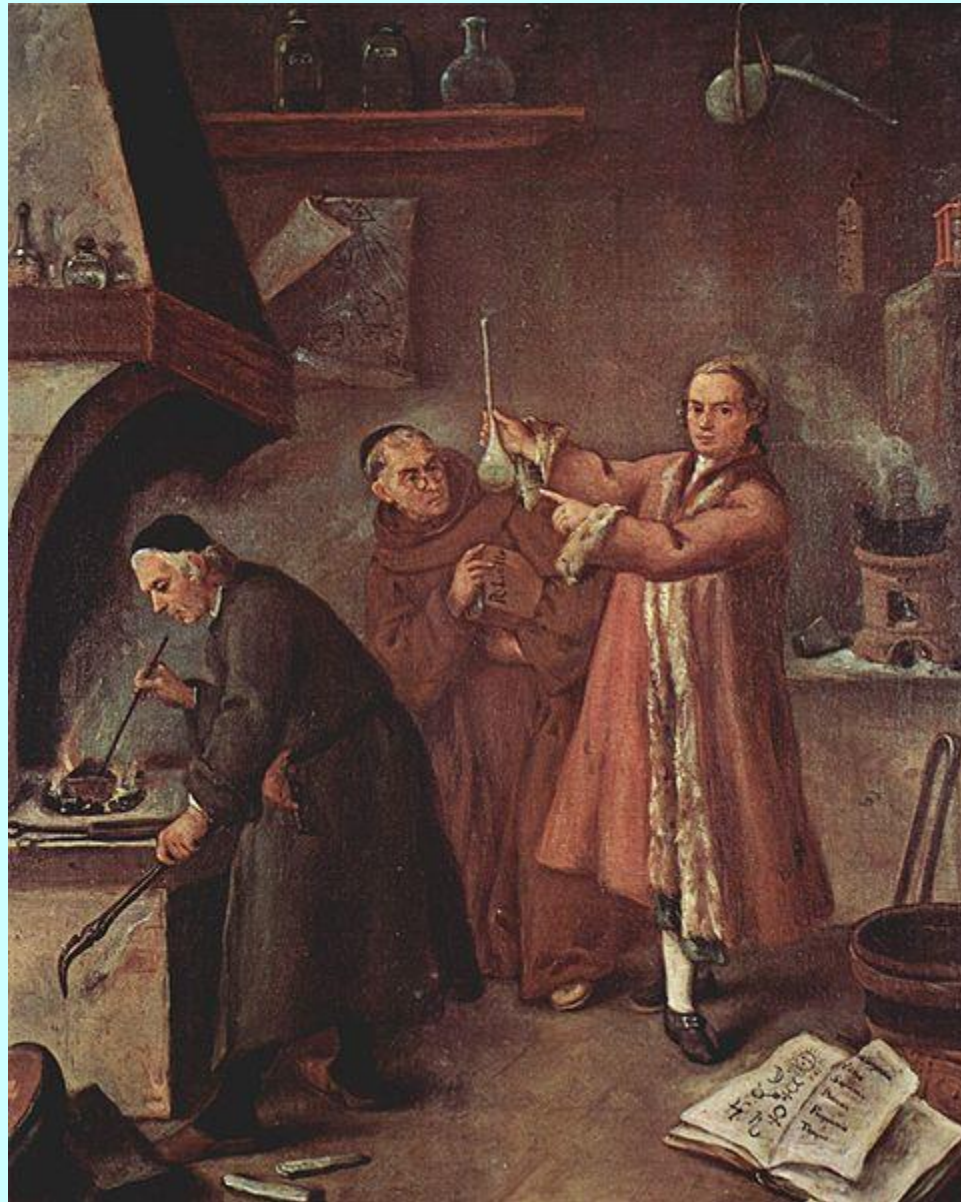
### Empirický přístup v Evropě

- 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



فَاعْلَمَ يَا وَلَدِي أَنَّ كَانَتْ نَارُكَ  
شَدِيدَةً طَلَعَ الْمَاءُ صَفْرًا مَطْرَبًا إِلَى الْجَمْرِ فَيَكُونُ مُفْسَدًا  
فَيَكُونُ نَارُكَ بَرُّشَدًا تَنَالُ مَا تَرِيدُ بِسُرْعَةٍ بِشِيْءِ اللَّهِ وَعَوْنِهِ  
حَتَّى اعْمَلَ الشَّفْطُ حَتَّى تَخْرُجَ إِلَيْهِ ثُمَّ خُذْ مِنْ ذَلِكَ الْمَاءِ

## 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**.
- **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.

**Chemiatrická etapata** - nasleduje po alchymii (doba Paracelsova, 16. až pol. 17 století)

**Iatrochemie** (chemie kombinovaná s medicínou) - zavedla do léčebné praxe používání **anorganických** látek (sloučeniny rtuti, antimonu, arsenu mědi, stříbra, železa aj. - **toxická** 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

(léčiva 2. generace, anorganická i organická léčiva)

- Etapa založena na **exaktním** a **systematickém** výzkumu - konec 18. a zvláště začátek 19. století (**významané místo představují 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.

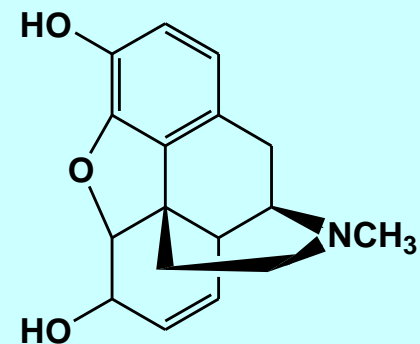
# Isolace chemických individuí z přírodních surovin

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)**

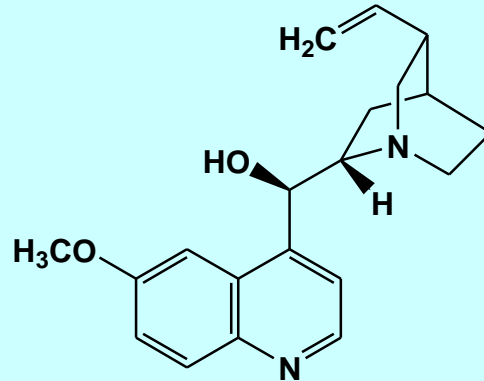


Sloučeniny získané jednoduchou izolací z přírodního materiálu s **vysokým** obsahem účinné látky nebo **jednoduchou** úpravou izolovaného produktů.

Stupeň chemických znalostí neumožňoval **zjistit chemickou strukturu** izolovaných látek, které byly dlouho používány, aniž bylo bezpečně **objasněno** jejich **složení**.



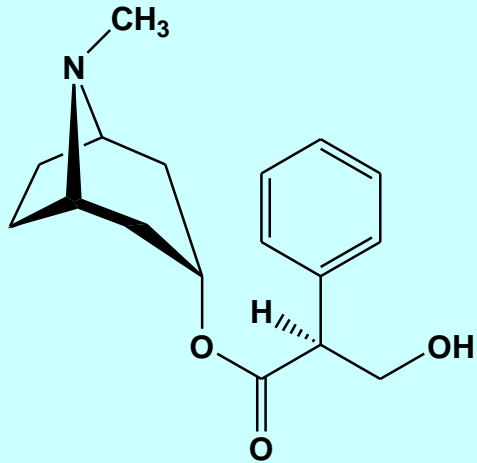
## Chinin 1820 (izolace Pellentier, Caventon)



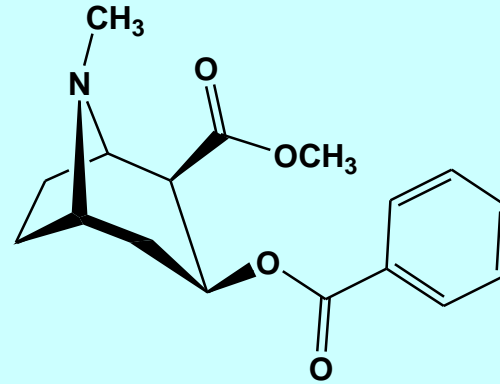
**Správnou** základní chemickou strukturu navrhl v r. 1908 Paul Rabe, kompletní **stereochemická** struktura byla známa až roku 1944 díky Vlado Prelogovi.

**První** úspěšná formální syntéza chininu se podařila roku 1944 R. B. Woodwardovi a W. E. Doeringovi a později byly nalezeny další a efektivnější cesty syntézy, ale žádná **nebyla** výhodnější než **izolace** z přírodních zdrojů.

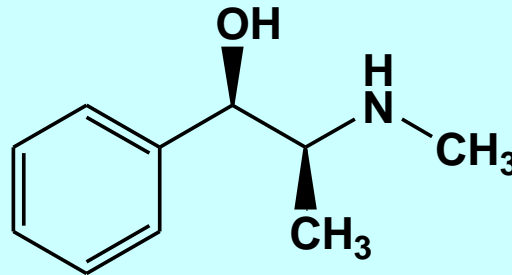
Atropin 1833 (1898,1901)



Kokain 1860 (1898,1901)

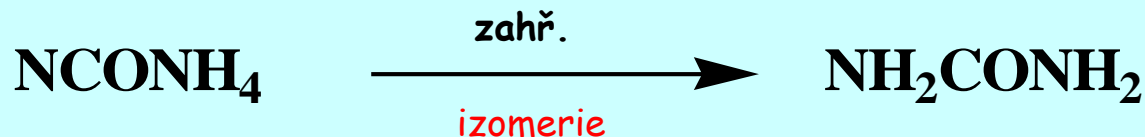


Efedrin 1887 (1909,1925)



## Syntetická léčiva organická

- Vitalistická teorie - organické látky **mohou** vznikat pouze na základě činnosti živých organismů.
- Wöhler 1828 - 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.

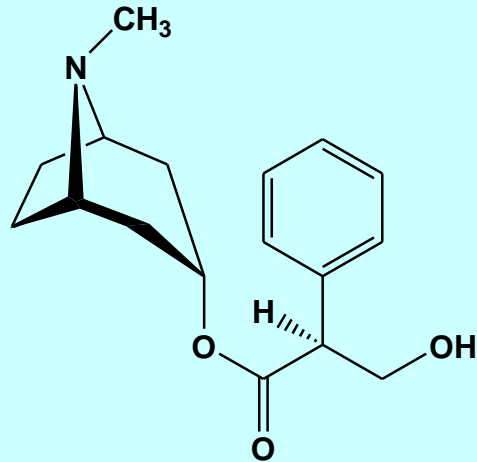
- Pokroky **strukturální** analýzy - formulace strukturní teorie.
- Nové **analytické** postupy - analýza spektrální, polarografická, chromatografické metody.
- Vypracování vhodných **farmakologických metod** hodnocení, rozvoj experimentální farmakologie

## Systematické studium působení léčiv na zvířecím organizmu.

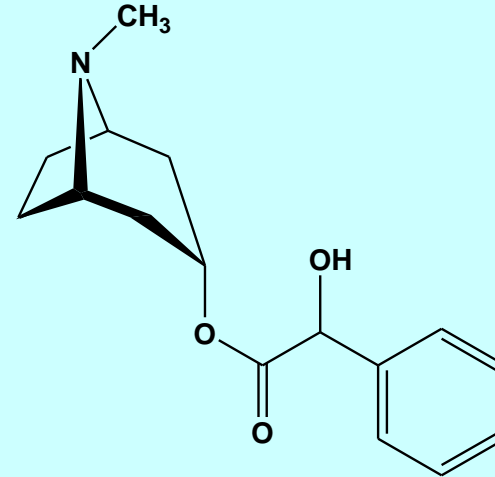
- **C. Bernard** (1813-1878) definoval specifické místo účinku.
- **O. Schmiedeberg, R. Buchenheim, T. Fraser, A.C. Brown** - publikovali „Vztahy mezi chemickou konstitucí a fyziologickou aktivitou“ (1869).
  - **Definice** receptoru anebo specifického místa, kde působí biologicky aktivní látka (léčivo)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

# Modifikace struktur léčiv přírodního původu

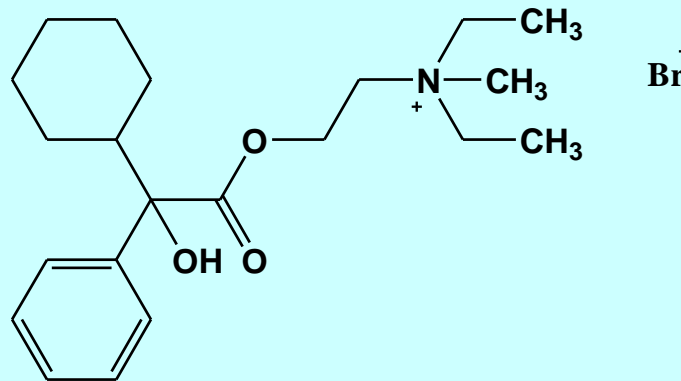
## Atropin



## 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

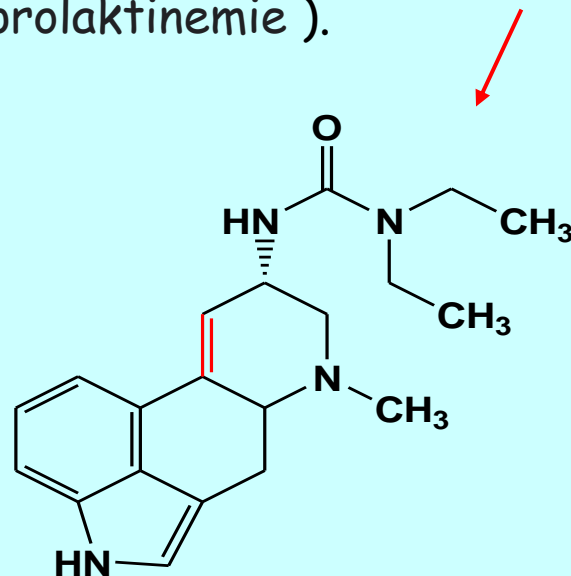
- zvýšená pozornost je věnována výzkumu **biochemických** pochodů (metabolizmu),
- **receptorového** účinku léčiv,
- a **fyzikálně chemickým** vlastnostem léčiv ve vztahu k účinku.

# Výzkum v našich podmínkách

Výzkum - ve Frágnence, 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, Parkinsonové choroby, hyperprolaktinemie).

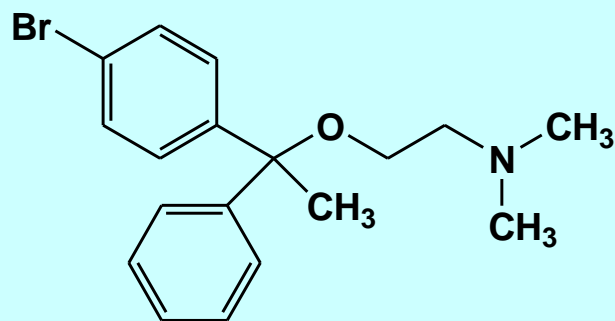


# Výzkum v našich podmínkách

Dr. Protiva a kol. - 1959

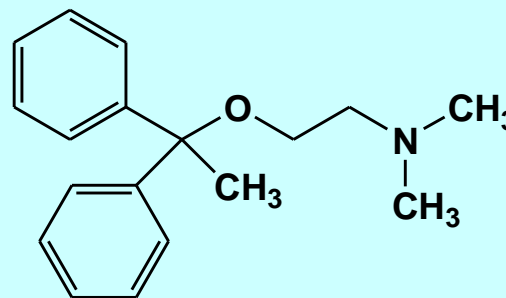
## Antihistaminika

embramin



moxastin

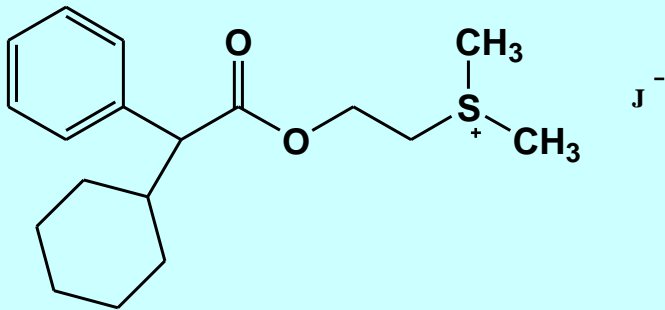
(prodaná licence (Smith-Kline & French, India- antih.č.1)



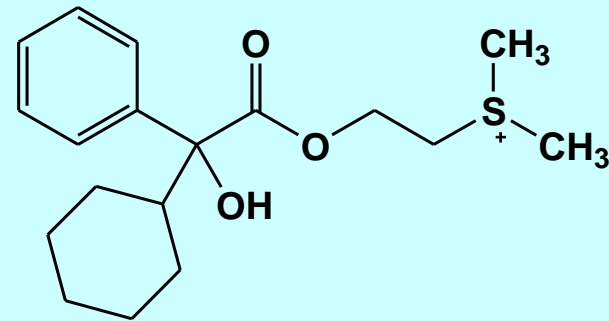
Indikace: antiemetické účinky (proti zvracení) a antivertiginózní účinky (proti závratím, při kinetózách)

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

**hexasonium-jodid (1956)**



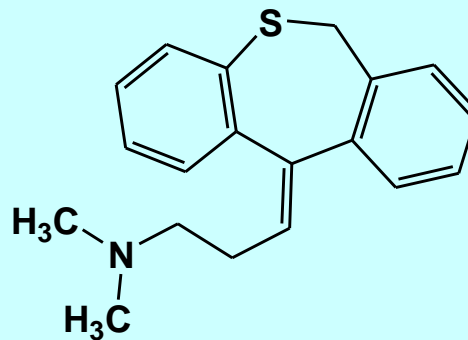
**oxysonium-jodid (1956)**



**Antidepressiva** - lehké nebo střední deprese s pocitem strachu a úzkosti

**dosulepin**

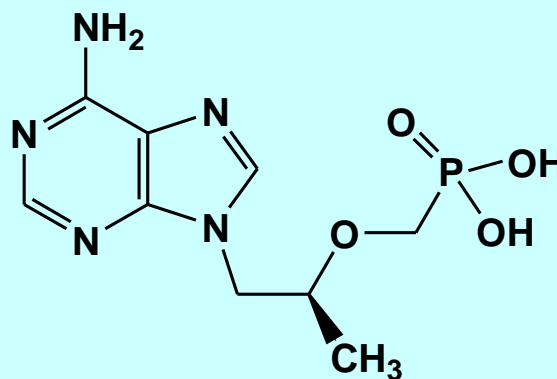
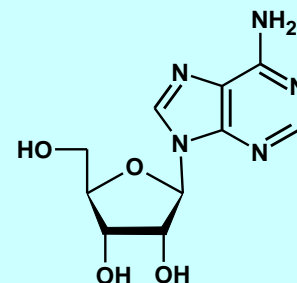
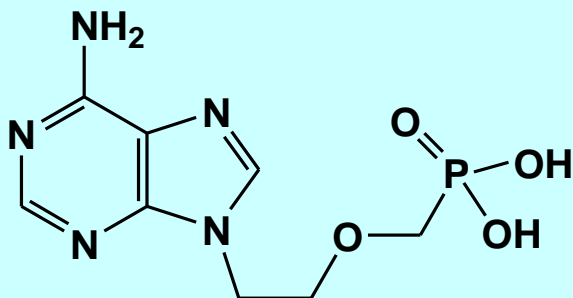
**MÚ:** blokuje zpětné ukládání dopaminu.



noradrenalinu, serotoninu i

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

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

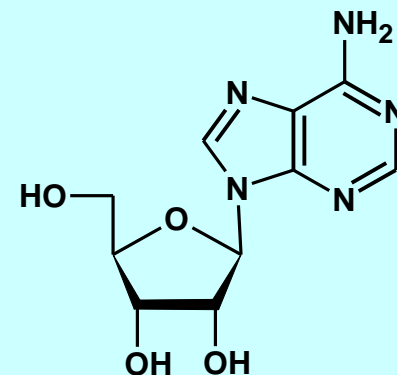
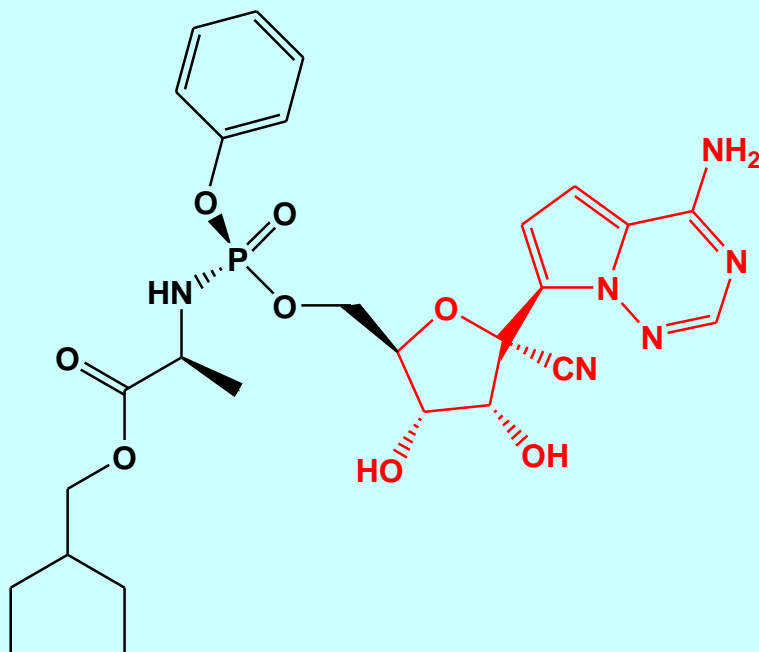


**Tenofovir** - se používá k léčbě HIV

**Etherovou** vazbou je vázaná hydroxymethylfosfonová kyselina. Uvedeny typ sloučenin je odolný vůči působení **fosfatasy**, neboť v molekule chybí esterová vazba.

**Retroviry** jsou RNA-viry obsahující enzym **RNA-transkriptasu**. Při infekci retrovirem přepisuje reverzní transkriptasa virovou RNA do komplementárního vlákna DNA za vzniku hybridu RNA-DNA.

## Remdesivir



analog fragmentu adenosinu

Účinkuje jako analog **adenosinu**, léčba infekcí způsobených viry Ebola a Marburg.

Ověřuje se též jeho účinnost proti onemocnění Covid-19

**Česká stopa** - součástí vědeckého týmu 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.

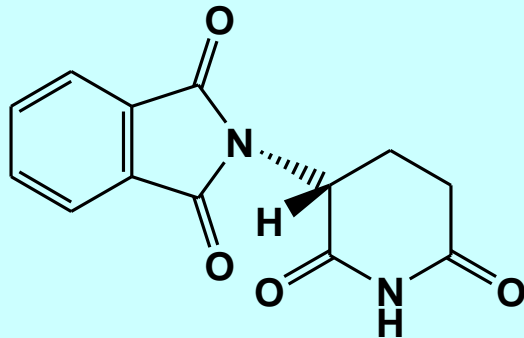
# Pováleční období z pohledu bezpečnosti používaných léčiv

1961 thalidomidová aféra - narození mnoha tisíc poškozených dětí.

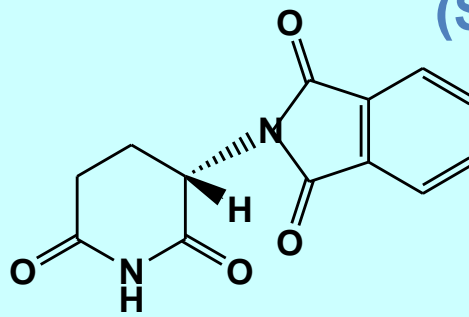
Preklinické testy jsou druhově specifické a na zvířatech se neprojeví.

R-thalidomid racemizuje na S, který je teratogenní.

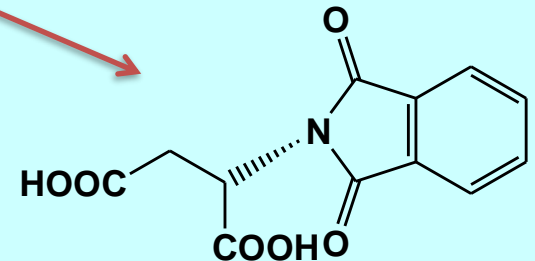
(R)- thalidomid



(S)-thalidomid



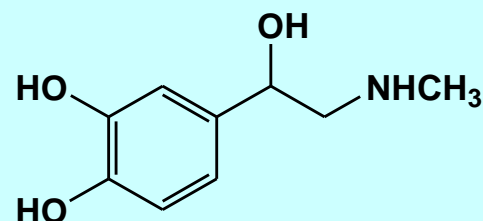
(S)-N-ftaloylasparagová kyselina (teratogen)



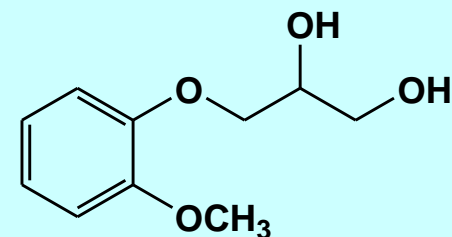


# Zpřísnění požadavku na hodnocení léčiv

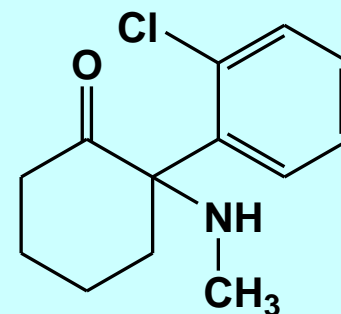
1938 nová aplikační forma **adrenalinu** 27 str.



expektorans **guaifenesin** dokumentace na 73 str.



1968 celkové injekční anestetikum **ketamin** 72.000 str.  
(veterinární, a částečně i humánní medicína)



## Výběr struktur výpočtem, 3D QSAR, molekulové modelování aj.

(léčiva 4. generace, enzymové, receptorové cílení, 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. **vícedimenzionální** metody-3D-QSAR.

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

## Molekulové modelování - CADD

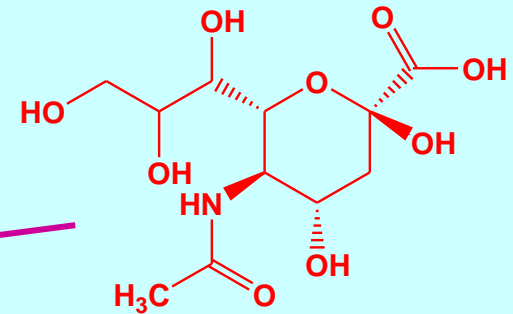
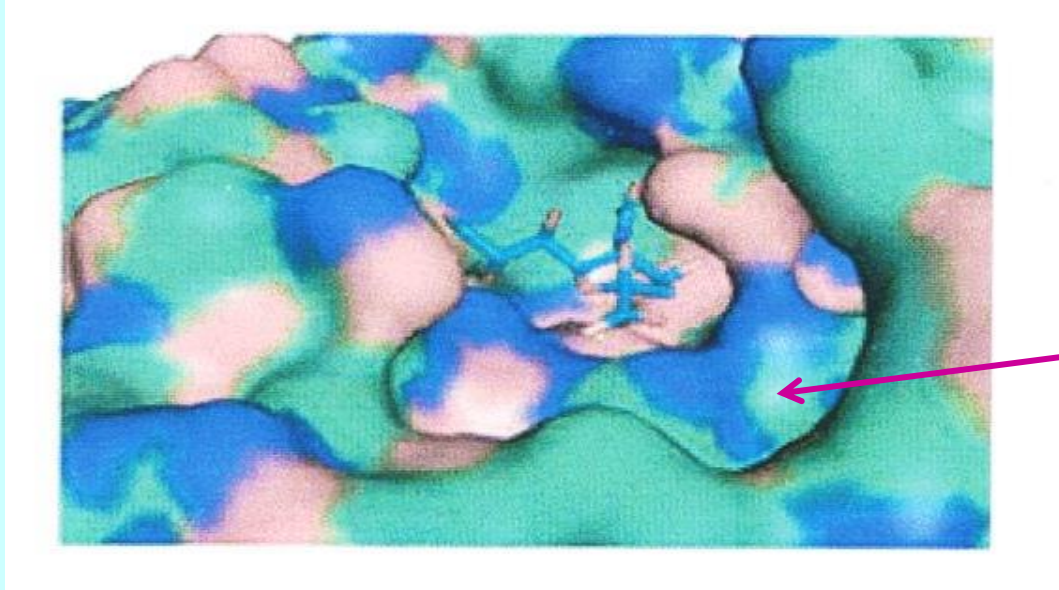
Z **krytalografických** měření známa struktura proteinu cílového receptoru, enzymu aj.

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**

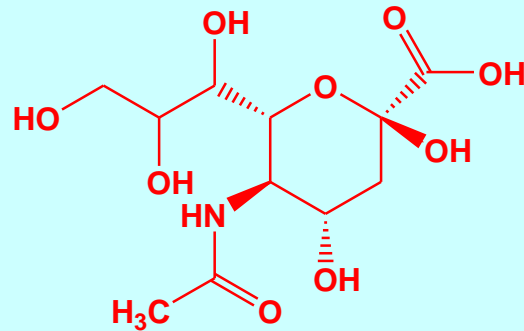


neuraminová (sialová) kyselina

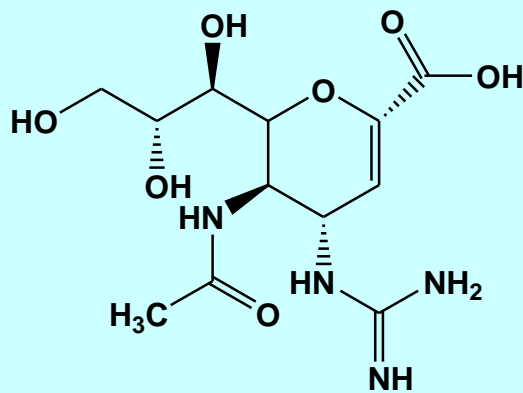
**Neuroamidasy jsou** glykoproteiny vyskytující se jako **antigeny** na povrchu proteinového obalu chřipkových virů, a jako hydrolytické enzymy štěpí glykosidické vazby.

**Odštěpují** neuroaminovou (sialovou) kyselinu (aminocukr 9 C) ze sacharidů ukotvených na povrchu buněčné membrány hostitelské buňky a tím umožňují uvolnění virů vzniklých v infikované buňce.

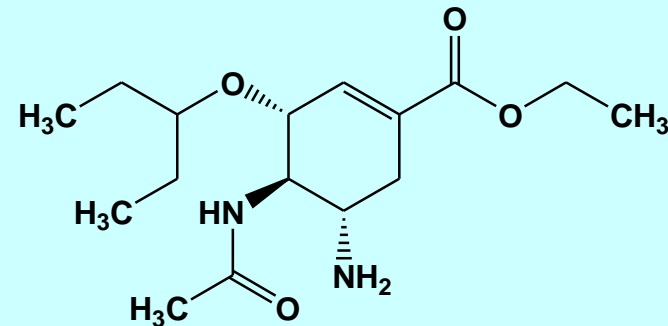
Specifické protilátky proti neuraminidáze nejsou schopné **zabránit** infekci, ale snižují **replikační** aktivitu a zabraňují dalšímu šíření viru. Jsou schopny **interakce** s příslušnými enzymy - jsou **alternativní** substráty.



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,
- a rychlá syntéza a **základní screening** 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.

# 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.

## Biologická léčba - cílená léčba

Využívá obranyschopnost organismu k boji proti rakovině či některým autoimunitním chorobám (jsou známé struktury a pochody na povrchu i uvnitř buňky).

Látky používané v biologické léčbě se nazývají  
**modifikátory imunitní odpovědi.**

*Monoklonální protilátky* - uměle vyráběné protilátky, které vytváří jeden klon (antigenem může být např. receptor nádorové buňky).

*Inhibitory tyrosinkinasy* - zabezpečuje předávání informací směrem do buňky prostřednictvím receptorů - terapie nádorových onemocnění.

*Antiangiogenní léčba* - tlumí celkově tvorbu nových cév vedoucích k nádoru.

*Biologická léčba revmatoidní artritidy* - cíleně zasáhnou jednotlivé buňky imunitního systému a mediátory účastníci se vzniku a rozvoje revmatoidní artritidy.

# 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, technologie<sup>47</sup>