

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 147–154. 2006.

A Parkinson-kór gyógyszereinek kémiája

Dr. Takács Mihály és Takácsné dr. Novák Krisztina

Csatlakozva a dr. Szász György professzor úr által indított sorozathoz, jelen dolgozat a központi idegrendszerre ható szerek nagy csoportjának egy kisebb fejezetét, a Parkinson-kórban alkalmazott szerek gyógyszerési kémiáját járja körül.*

E lap hasábjain nemrégiben jelent meg Takács Annamária cikke „A Parkinson-kór és korszerű kezelése” címmel (Gyógyszerészet 48, 587–591, 2004). A cikk a téma farmakológiai, klinikai oldalát tárja fel, a betegség tüneteit, „megjelenési formáit, diagnosztikáját, gyógyítását tárgyalja; ismerteti a kezelés problémáit, a kezelés központjában álló levodopa és más szerek kombinációját; röviden kitér a nem-gyógyszeres kezelések értékelésére is.

Jelen dolgozat szerkezetközpontú: a Magyarországon törzskönyvezett antiparkinson gyógyszerek szerkezetét, az abból következő kémiai tulajdonságokat, biohasznosíthatóságukat tárgyalja, kitér a szerkezet – analitika összefüggéseire, az új gyógyszerkönyv vizsgálati előiratai értelmezésére.

A Parkinson-kór a lakosság viszonylag kis hányadát érintő neurodegeneratív betegség. Főként időskorúak közt fordul elő: a 65 év feletti korosztály mintegy 1%-át, a 70 év felettiek mintegy 3%-át veszélyezteti. Aldozatai közt olyan világszerte ismert személyiség, mint a 2005-ben (85 éves korában) elhunyt II. János Pál pápa vagy a korábban (77 éves korában) elhunyt többszörös olimpiai és európa-bajnok boxolónk, Papp László is megtalálható.

A betegség jellegzetes tüneteit 1817-ben J. Parkinson angol orvos írta le, innen a kór elnevezése. A betegség maga azonban már időszámításunk előtt óta ismert volt. A tünetek: a kéz nyugalmi reszketése (tremor), az izommerevség (rigor), a mozgásszegénység (hipokinézia), a mozgás lassúsága (bradikinézia), csoszogó járás, suttogó beszéd; ezekhez pszichés problémák (depresszió stb.), vegetatív idegrendszeri zavarok (verejtékezés, nyálfolyás stb.) járulhatnak.

A normális mozgásképet az agyi extrapiramidális rendszerben, a gátló (dopaminerg) és a serkentő (kolinerg) impulzusok egyensúlya biztosítja. Az egyensúly Parkinson-kórban felborul. Oka a bazális ganglionok dopaminerg neuronjainak pusztulása és az ebből eredő agyi dopaminszint-csökkenés, valamint az egyensúly felbillenéséből eredő acetilkolin túlsúly. A dopaminerg neuronpusztulás oka ma még nem ismert, így a kór progressziója jelenleg nem állítható meg. Ezért a terápia nem oki

jellegű, hanem csak tüneti. A vázoltakból következik, hogy a terápiára két fő lehetőség nyílik: az agyi dopaminszint növelése és az agyi kolinerg túlsúly csökkentése.

A Parkinson-kór terápiájában jelentős a fejlődés. Jellemző lehet, hogy míg az előző, húsz évvel ezelőtt hatályba lépett, VII. Magyar Gyógyszerkönyvben csupán 1 hatóanyag volt hivatalos, addig az Európai Gyógyszerkönyvben és az ennek nyomán életbe lépő VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben már 11, a Parkinson-kórban hatékony gyógyszervegyület található. Nem csekély a jelenleg Magyarországon rendelkezésre álló gyógyszerkészítmények száma: az ATC N04-es csoportjában 11 hatóanyagból 19 specialitásnéven közel 35 kisserelt antiparkinson készítmény van törzskönyvezve (**I. táblázat**).

Ha a kór okát nem szüntetik is meg, a készítmények körültekintő alkalmazásával (kombinálásával, váltogatásával, adagolásával, alkalmazásuk időbeni sorrendjével) a betegség progressziója lassítható, a beteg életminősége jelentősen javítható.

Szerkezet – tulajdonságok – hatás

A ma használatos gyógyszerek, a Parkinson-kór biokémiáját feltáró, az agyi funkciók neurofarmakológiai vizsgálatát célzó kutatások fent említett két fő megállapítására (dopaminhiány, acetilkolin túlsúly) épülnek.

A dopaminszintet növelő gyógyszerek a dopamin receptor agonistái; közülük a dopaminétől teljesen eltérő szerkezetek is tartoznak. Az acetilkolin túlsúlyt antikolinerg (paraszimpatolitikus) hatású szerek csökkentik. A két nagy csoportba tartozó hatóanyagokat és készítményeiket az **I. táblázat** tekinti át.

I. Dopaminszintet növelő szerek

Hatásmódjuk alapján csoportosítva, az idetartozó hatóanyagokat az alábbi sorrendben tárgyaljuk:

1. (dopamin); levodopa; levodopa + dekarboxilázgátló (benszerazid ill. karbidopa);
2. dopaminbontó enzimeket gátlók: MAO-B gátlók és COMT gátlók;
3. dopamin agonisták (dopaminerg szerek): apomorfín; ergolin származékok; amantadin. (**I. inzert**)

* A közlemények listája az Acta Pharm. Hung. 2006/2 számában megjelenő Szász Gy., Takácsné Novák K. „A minor analgetikumok és a nem-szteroid gyulladásgátlók gyógyszerési kémiája” c. cikk-nél olvasható (megjelenés alatt).

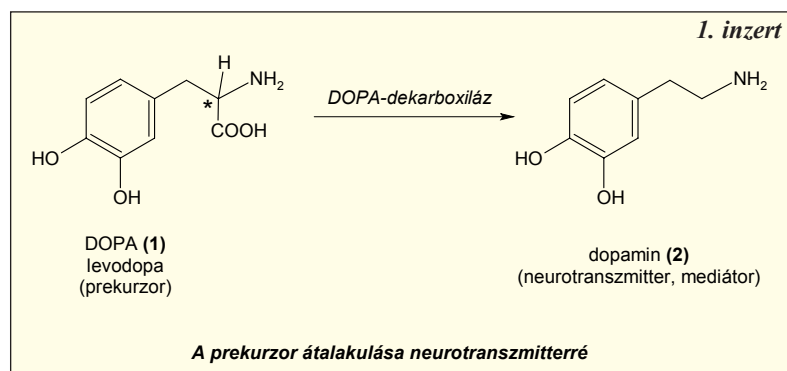
I. táblázat

**Antiparkinson szerek az Európai Gyógyszerkönyvben és előfordulásuk
a Magyarországon forgalomban lévő készítményekben**

Hatóanyag	Gyógyszerkönyv	Gyógyszerkészítmény
I. Dopaminszintet növelő szerek		
levodopa	Ph. Eur.	-
levodopa (+ dopadekarboxiláz gátló)*		MADOPAR tbl. MADOPAR HBS kapsz.
levodopa (+ dopadekarboxiláz gátló)**		DUELLIN tbl. SINEMET CR tbl. CARBIDOPA-LEVODOPA B tbl. DUODOPA
szelegilin	Ph. Eur. (HCl só)	JUMEX tbl. SELEGILINE-CHINOIN tbl. SELEGILINE-MERCK tbl. COGNITIV filmtbl.
entakapon	-	COMTAN filmtbl. STALEVO filmtbl.-ban
apomorfin	Ph. Eur. (HCl só)	APO GO inj.
bromokriptin	Ph. Eur. (mezilát)	BROMOKRIPTIN-RICHTER tbl., kapsz.
pergolid	Ph. Eur. (mezilát)	-
ropinirol	-	REQUIP tbl.
pramipexol	-	MIRAPEXIN tbl.
amantadin	Ph. Eur. (HCl só)	PK-MERZ filmtbl., inj. VIREGYT-K kapsz.
II. Antikolinerg szerek		
biperiden	Ph. Eur. (HCl só)	AKINETON tbl., inj. AKINETON RETARD tbl.
metixen	Ph. Eur. (HCl só)	TREMARIL tbl.
prociklidin	-	KEMADRIN tbl.
trihexifenidil	Ph. Eur. (HCl só)	-

* a dekarboxilázgátló (benszerazid) a Ph. Eur.-ban maga is hivatalos (HCl só)

** a dekarboxilázgátló (karbidopa) a Ph. Eur.-ban maga is hivatalos.



1. Levodopa, levodopa + dekarboxilázgátlók

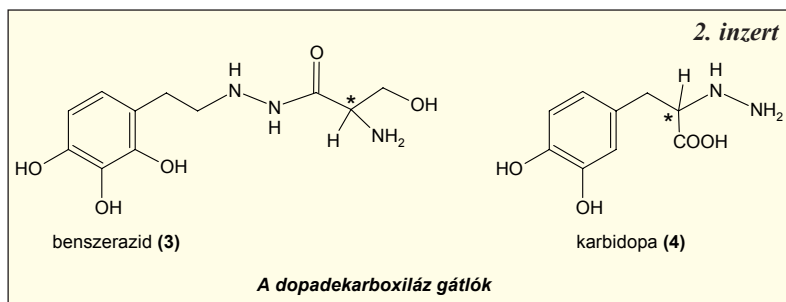
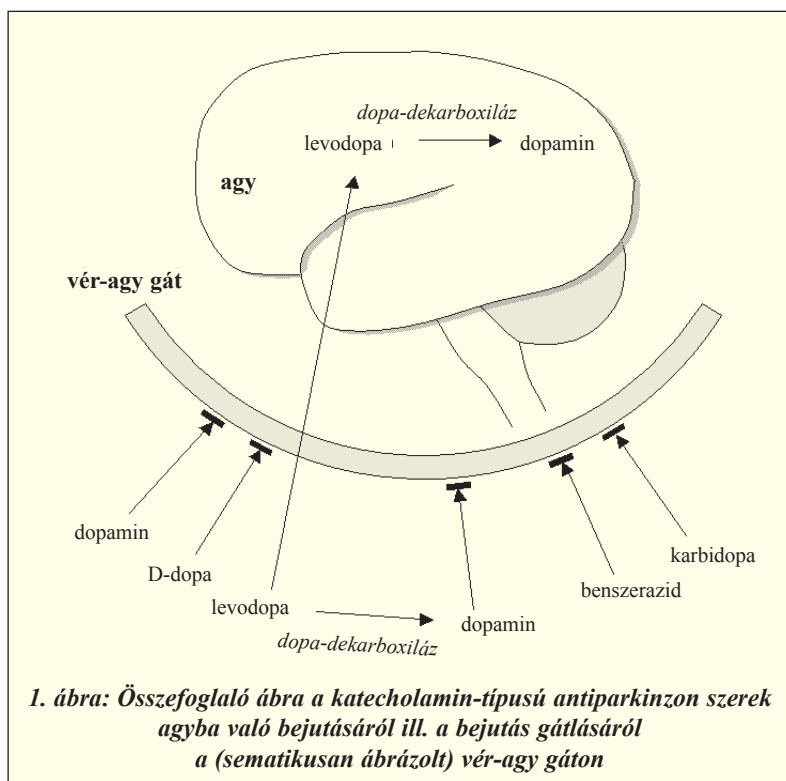
Rendkívül egyszerű feladatnak tűnik a Parkinson-kór gyógyszeres megoldása: *dopamint* (2) kell adagolni

* Megjegyzendő, hogy a dopamin a gyógyászatban mégis használatos: nem antiparkinson szerként, hanem különböző sokkos állapotok kivédésére; emiatt hivatalos a Ph. Eur.-ban is (Dopamini hydrochloridum) és infúziós oldatként Magyarországon is törzskönyveztetve van (DOPAMIN Giuliani).

és így megszüntetni az agyi dopaminhiányt. Egy sor probléma lép azonban fel, s ezek kerülő utakra kényszerítenek. Tanulságos az út, ahogy a gyógyszerkutatás az akadályokat megkerülni igyekszik.

Az első probléma, hogy a dopamin nem jut be az agyba. Ehhez ez a mediátor túl poláros ($\log P = 0,4$), a vér-agy gáton nem hatol át. Tehát, bár a dopamin a tulajdonképpen hatóanyag, antiparkinson gyógyszerként nem használható* (a fenti felsorolásban ezért áll zárójelben). Meg-

oldás: a bioszintézisbeli prekursor, a DOPA (1) alkalmazása (a betűszó az angol kémiai névből származik: *dihydroxyphenylalanine*). Ez ugyan még a dopaminnál is polárosabb ($\log P_{\text{számított}} = -2,9$), de – aminosav lévén – a szervezet aktív transzport-rendszere átjuttatja a vér-agy gáton. A kétféle dopa (D-, L-) közül – az esszenciális aminosavakhoz hasonlóan – csak az L-enantiomer „transzportképes”. Erre utal a gyógyszervegyület neve is: *levodopa* (1) (*Levodopum*, Ph. Eur.).



Újabb probléma: a dopa-dekarboxiláz enzim nemcsak az agyban van lokalizálva, tehát nemcsak az agyban változtatja az – önmagában egyébként hatástalan – levodopát a hatásos dopaminná, hanem a periférián is. A *per os* alkalmazott levodopa túlnyomó része tehát már a felszívódáskor a bélfalban dekarboxileződik (a poláros dopaminná) s legfeljebb csak mintegy 1–3%-a éri el a célt (**1. ábra**). A levodopát ezért nagy, napi több grammot is elérő dózisban kell adagolni; az ebből viszont már a periférián keletkező, mintegy 90%-nyi dopamin – amellet, hogy nem jut el az agyba – mellékhatásokat (pl. szív-ritmuszavart) okoz. A probléma megoldása: a levodopát *dekarboxiláz* enzimet *gátló szerrel* együtt kell adagolni, így lényegesen több hatóanyag jut épségben az agyba és lényegesen csökkenthető a levodopa dózisa. Újabb probléma: itt a levodopával *együtt* a dekarboxilázgátló is bejut (bejuthat) az agyba és az ottani dekarboxilázt is gátolja, emiatt a bejutott levodopából nem lesz neurotransmitter. Megoldás, hogy a két általánosan használt enzimgátló, a *benzerazid* (**3**) és a *karbidopa* (**4**), olyan polárosak ($\log P_{\text{számított}}$: –2,92 ill. –0,54), hogy nem

jutnak át a vér-agy gáton, így levodopát védő feladatukat csak a periférián látják el (perifériás dekarboxilázgátlók). (**2. inzert**)

Ezek a kombinációk (lásd **1. táblázat**) lehetővé teszik az adagok levodopa tartalmának lényeges csökkentését. A *benzerazid* (*Benserazidi hydrochloridum*, Ph. Eur.) a trihidroxibenzil-hidrazin szerinnel képzett hidrazidja. A molekula szerin-része királis szénatomot tartalmaz, de a *benzerazid*ban a szerin *R,S* módosulatú, tehát a *benzerazid* is (*R,S*) azaz racém vegyület. A *karbidopa* (*Carbidopum*, Ph. Eur.) 3,4-dihidroxifenil-2-hidrazino-2-metilpropionsav, enzimgátlóként a balra forgató *S* módosulat hivatalos.

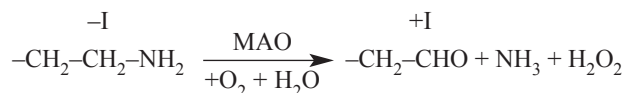
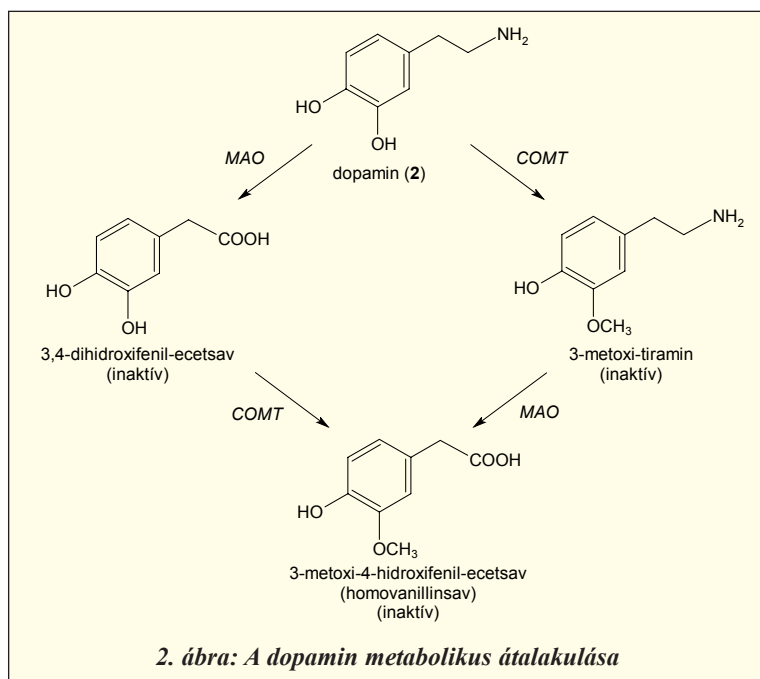
A fenti pirokatechin szerkezetű (**1–4**) vegyületek fehér vagy csaknem fehér kristályos porok. Amfoter tulajdonságúak. Középerős bázicitásuk a *dopamin*, *levodopa* és *benzerazid* esetében az alifás primer aminocsoporthoz, *karbidopánál* a hidrazinfunkcióhoz köthető. A karboxilcsoportot tartalmazók (*levodopa* és *karbidopa*) erős savi jelleggel is rendelkeznek és ikerionos formában fordulnak elő, ami értelmezi nagyfokú polaritásukat. A *dopamin* és a *benzerazid* viszont, a fenolfunkció következtében csak gyenge aciditásúak. A bázisok vízben gyengén, a sósavas sók vízben igen jól oldódnak. Valamennyien UV aktív molekulák, abszorpciós maximumuk

280 nm körül található, az elektronspektrumuk lúgos közegben a fenol → fenolát átalakulás miatt kismértékű batokróm és jelentős hiperkróm eltolódást mutat. Reaktivitásukat a pirokatechin szerkezet szabja meg, e miatt komplexképzésre és oxidációra hajlamosak. Mindkét tulajdonság kihasználásra kerül az analitikájukban.

2. Dopaminbontó enzimeket gátló szerek

A csökkent agyi dopaminszint úgy is „növelhető”, hogy a dopaminszint *csökkenését fékezik*. A dopamin fiziológiai inaktíválója a metabolizmusában közreműködő két enzim: a MAO (**monoamino-oxidáz**) és a COMT (**catechol-O-metil-transzferáz**). A folyamat (**2. ábra**) analóg a szintén pirokatechin-származék szimpatikus mediátorokra (noradrenalin, adrenalin) bemutatott folyamattal [1]. Ha ezt a metabolizmust gátoljuk, az amúgyis kevés dopamin hosszabb ideig működhet.

A **2. ábra** sematikus ábrázolás, kiegészítésre szorul. A MAO ágon a dopamin oxidatív dezaminálása zajlik le, ennek során az N melletti -I oxidációs számú metilén szénatom +I oxidációs számú aldehid szénné oxidálódik:



Az aldehidet az aldehiddehidrogenáz enzim oxidálja tovább a 3,4-dihidroxifenil-ecetsavvá. Feltűnő, hogy a dopamin MAO-katalizálta metabolizmusában, ebben a normál fiziológiás folyamatban, H_2O_2 is keletkezik. Ez az anyag – feltételezés szerint – vas(II) ionok jelenlétében (a vas(II) viszonylag elterjedt a bazális ganglionokban) az erősen reaktív hidroxilgyökök keletkezéséhez vezet:



Hidroxil gyökök és más reaktív oxigén fajták (pl. szuperoxid gyökion) a neuronok mitokondriumában más úton is keletkeznek. Szabad gyökökre a szervezetnek szüksége van. Termelésüket a szervezet védő mechanizmusa (pl. gyökfogók, szuperoxid diszmutáz: SOD, antioxidánsok) normál szinten tartja. Baj akkor van, ha a szabad gyökök és a gyökfogók (azaz a reaktív oxigénfajták és az antioxidánsok) közti egyensúly a szabad gyökök javára meg bomlik. Ilyenkor a szabad gyökök nagy reakciókészsége több sejtalkotórészt (DNS, membránlipidek, proteinek stb.) károsítanak és ezzel az ún. *oxidatív stressz* kialakulásához járulnak hozzá. Ez okozhatja – sok egyéb toxikus folyamat mellett – a dopami-

nerg neuronok fentebb említett pusztulását és ezzel a Parkinson-kór kialakulását is [2].

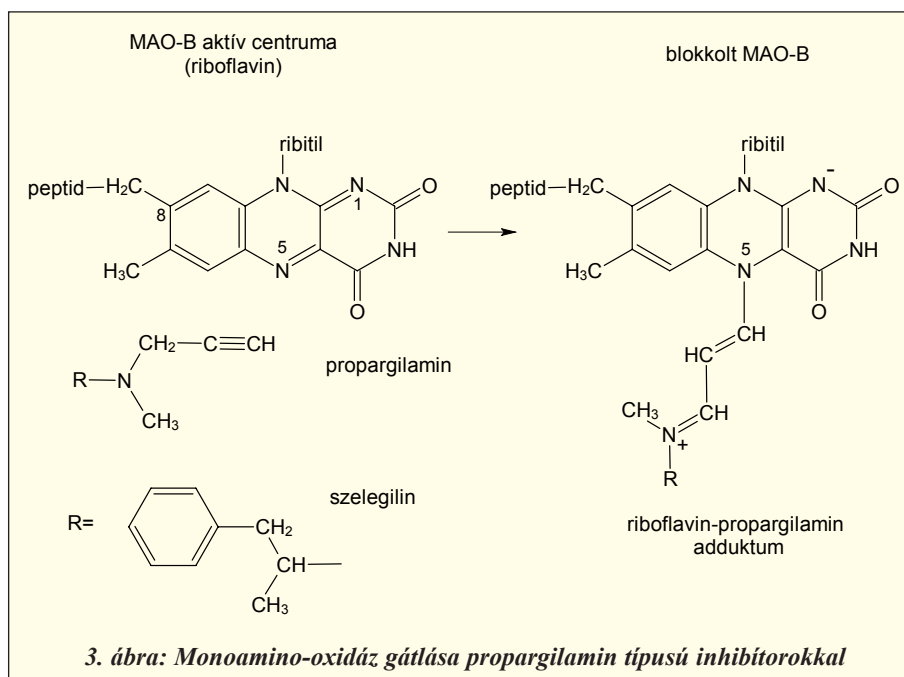
A MAO (és COMT) gátlása a dopamin neurotranszmitter „takarékos” felhasználását eredményezi, ezzel lassítja a Parkinson-kór tüneteinek súlyosodását.

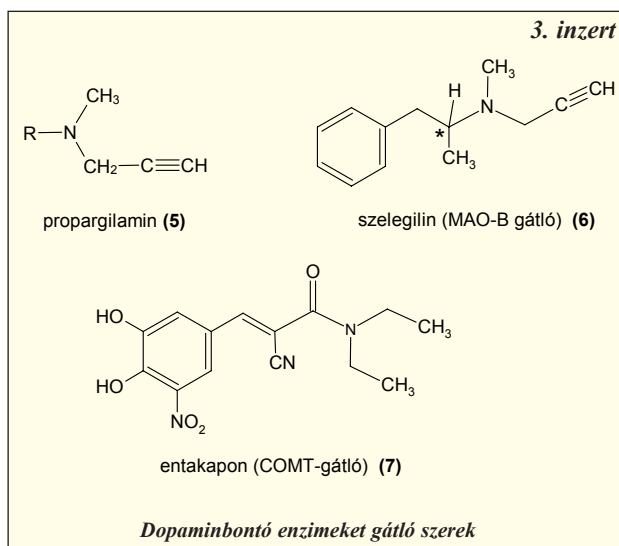
A monoamino-oxidáz gátlása

A MAO flavoenzim: aktív centruma (koenzimje) a riboflavin, melyhez az enzimben a 8-as szénen egy peptidrész kapcsolódik (3. ábra). Két fő izo-enzim: MAO-A és MAO-B létezik, csekély szerkezeti eltérésekkel (áttekintés: [3]). Az eltérések következtében az egyes aminosavakat a két MAO eltérő sebességgel metabolizálja. A humán dopamint a MAO-B dezaminálja inkább. Az eltérések másik következménye, hogy a két enzimet az egyes enzimgátlók eltérően blokkolják: a dopamint inaktíváló MAO-B-t pl. a szelegilin gátolja szelektíven.

A *szelegilin* (6) a magyar gyógyszerkutató (Knoll J., Magyar K.) és a Chinoin Gyógyszergyár sikeres vegyülete. Fordulatokban gazdag történetéről [4] ad áttekintést. A szelegilin INN név, megnevezésére azonban elterjedt, főleg a magyar nyelvű szakirodalomban és a klinikai közleményekben, a *deprenil*, pontosabban a (–)-deprenil, név.

A *szelegilin* (6, képletét a *Ph. Eur.* szerint ábrázoljuk, 3. *inzert*) propargilamin típusú (5) enzimgátló (az acetilénkötést tartalmazó propinil-csoport gyakran használt régebbi neve a propargil). A MAO-B gátlása több lépésben zajlik: a végeredmény a blokkolt MAO-B. A 3. *ábrán* látható, hogy az adduktumban a propar-





gilamin (szelegilin) kovalens kapcsolatba lép a MAO-val [5]. A kapcsolat irreverzibilis, következménye: mindkét reakciópartner elveszti aktivitását (a szelegilin ún. *öngyilkos* enzimgátló). A szelegilin a MAO-B gátlásával az oxidatív stressz fékezéséhez is hozzájárul. A **6** királis vegyület. Erős MAO-B gátló hatással az *R*(-)-módosulat rendelkezik. Ez hivatalos a Ph. Eur.-ban is (*Selegilini hydrochloridum*). Előnye ennek – a gyengébb MAO-B gátló *S*(+)-enantiomerrel szemben – az is, hogy metabolikusan *R*(-)-amfetaminná alakul és ennek központi idegrendszeri mellékhatásai kisebbek, mint az *S*(+)-amfetaminé. A szelegilin bázis vízben igen rosszul, sósavas sója jól oldódik. Alifás terciér N atomjának bázicitását a propargil csoport elektronvonzó hatása gyengíti, pK_a értéke: 7,47. Lipofilitása ($\log P=2,9$) jó transzportképességet biztosít a molekulának.

A COMT gátlása

A dopamin 3-as helyzetű fenolos OH-ját metilező COMT (**2. ábra**) is inaktíválja a mediátort, sőt, nemcsak a mediátort, hanem a prekursor levodopát is. A COMT gátlására szolgál az *entakapon* (7). A levodopa tehát – ha dekarboxilázgátlóval is és COMT gátlóval is kombinálják – a metabolikus inaktíválástól is védelmet kap. Ilyen hármas kombinációt (levodopa + karbidopa + entakapon) tartalmaz a Stalevo tableta.

3. Dopamin receptor agonisták

A múlt század 70-es éveitől megszorodott a felderített dopamin receptorok száma. Előbb két dopaminerg receptor létét fedezték fel: a D1 és D2 receptorokét [6] (1979), később – molekuláris biológiai és farmakológiai technikák alkalmazásával – kiderült, hogy receptor családok léteznek: a D1 receptorok D1 és D5 altípusból/alcsaládból, a D2 receptorok pedig D2, D3 és D4 altípusból/alcsaládból állnak [7, 8]. Az aminosav sorrendek megállapítása kiderítette, hogy a

II. táblázat

Néhány antiparkinson gyógyszer bázicitása és lipofilitása

vegyület	pK_a		log
	HA	BH ⁺	
dopamin	10,50	8,92	0,40
levodopa	2,3 ; 9,7	8,70	- 2,9*
szelegilin		7,47	2,90
apomorfin	8,9	7,0	2,30
bromokriptin		4,9**	6,6*
ropinirol		nincs adat	2,70

megj.: pK_a adatok [10,11], $\log P$ adatok [12] alapján

* KOWWIN programmal számított érték

** metilcelloszol : víz (8 : 2 v/v%) elegyben mért adat

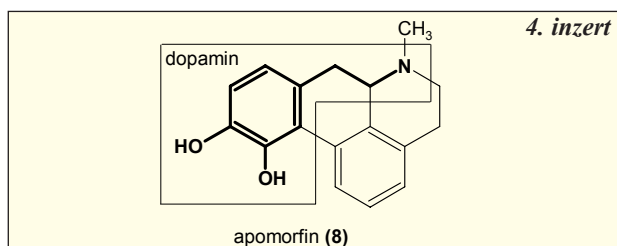
D receptorok a G-fehérjével kapcsolt, transzmembrán szupercsaládhoz tartoznak. Megindult a szelektív dopamin agonisták (Parkinson-kór kezelésére) ill. szelektív dopamin antagonisták (skizofrénia kezelésére – amely betegségekre agyi dopamin *felesleg* jellemző) keresése. Mindkét terület új gyógyszereinek kutatása kiterjed annak vizsgálatára is, hogy az illető gyógyszer-jelölt a D receptor altípusok melyikével lép kapcsolatba és ennek melyek a farmakológiai kihatásai.

A Parkinson-kór terápiájában ez idő szerint is első helyen áll a levodopa (az előzőekben megbeszélt „védő” dekarboxiláz-gátlókkal kombináltan). Mögötte egy többtagú csoport alakult ki, amelynek tagjai – éppúgy, mint a fiziológiás neurotransmitter – a dopamin receptorokat aktiválják. Ezek a *dopamin receptor agonisták*, melyek a dopaminhoz képest bizonyos előnyökkel rendelkeznek. A dopaminnal szemben pl. azzal, hogy áthatolnak a vér-agy gáton (lásd **II. táblázat**), a levodopával szemben azzal, hogy nem kell enzim-közreműködéssel (dopadekarboxiláz!) átalakulniuk az aktív anyaggá, továbbá, hogy hatásuk szelektívebb a levodopáénál. A dopamin agonisták szerkezetében egymástól és a dopaminétól eltérő és közös elemek is vannak.

Apomorfin

A dopaminnal való szerkezeti rokonság leginkább az apomorfinnál (**8**) mutatkozik meg: ennek merev váza egyfajta rögzített (nyújtott *transz-konformációjű*) dopamin-szerkezetet reprezentál. Ennek alapján feltételezhető, hogy a neurotransmitter lehetséges igen nagyszámú konformerje közül a transz- (α ill. β) rotamer a kötődő forma [8] (**4. inzert**).

Az apomorfin félszintetikus morfin-alkaloid, bővebben ott tárgyaljuk. Ez volt az egyetlen, a



Ph.Hg.VII-ben hivatalos, Parkinson-kórban alkalmazható anyag, bár elsődleges gyógyászati felhasználása: hánytató. Éppen ez a főhatása az, ami miatt korábban „csak” érdekes kísérleti anyagként, de terápiásan nem alkalmazták Parkinson-kórban. Újabban azonban – a hánytató mellékhatást domperidollal kompenzálva – parenterális szerként, Parkinson-kórban is bevetésre kerül (**I. táblázat**).

Ergolin származékok

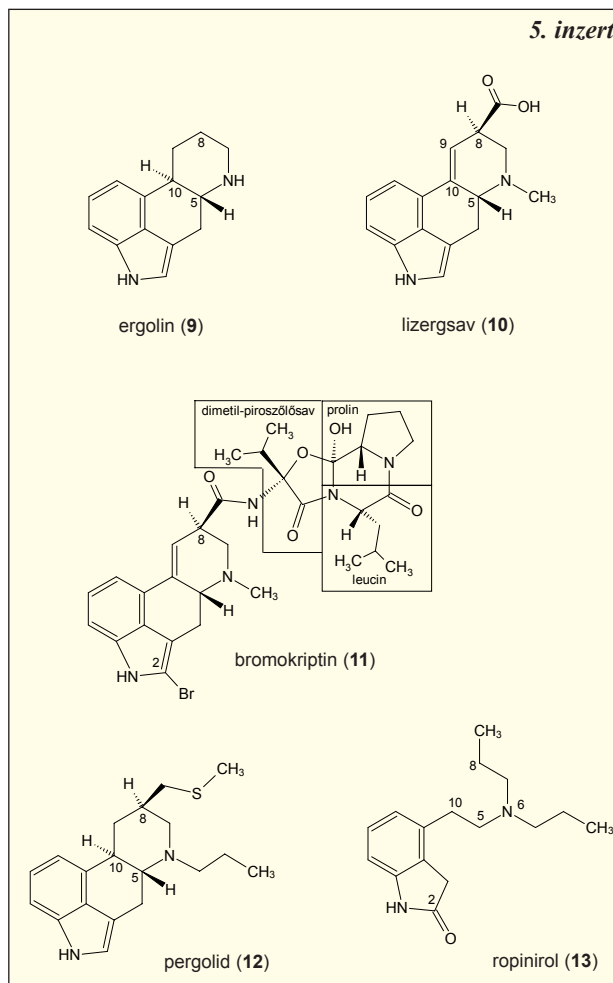
A dopamin receptor agonisták legnépesebb csoportja. Az anyarozs alkaloidok (ergot-alkaloidok) alapvázára, az ergolinra (**9**) visszavezethető szerkezeti csoport származékai. Az anyarozs alkaloidok részletesebb szerkezeti-kémiai ismertetését illetően utalunk [9]-re (**5. inzert**).

A Magyarországon törzskönyvezett antiparkinson szerek közül négyen az ergolin származékai: a *bromokriptin* (**11**), a *dihidroergokriptin* (szerkezetéről később), a *pergolid* (**12**) és a *ropinirol* (**13**). Az első két természetes anyarozs-alkaloidnak: az ergokriptinnek kissé módosított származékai. A **12** és a **13** szintetikus szerek. Ez a különbség meglátszik a szerkezetükön és kihatással van előállításukra. A bromokriptin és a dihidroergokriptin bonyolult szerkezetű nagymolekulák, amelyet csak a természet tud szintetizálni. Mindkettő elkészíthető persze totálszintézissel is, de gyógyszerkénti gyártásuk így rendkívül drága lenne. Ezért a természetes ergokriptinből indulnak ki és ezt kis módosítással továbbépítik: **11** esetében brómszubsztitúcióval a C₂-atomon, a dihidroergokriptin esetében pedig a C₉-C₁₀ kettőskötés telítésével (félszintetikus szerek).

A gyógyászatilag jelentős anyarozs-alkaloidok – így a két ergokriptin-származék is – a lizergsav (**10**) derivátumai, többségükben peptid-származékai. A peptidrész hozzájárul a molekulák nomenklaturai bonyolultságához is. Az Európai Gyógyszerkönyv a cikkelyekben következetesen a IUPAC-féle szisztematikus nomenklaturát használja. Így a cikkelyek legelején, a vegyületet leíró *Definíció*-ban a címbebeli kényelmes INN-név mellett (*Bromocriptini mesilas*) a rendkívül hosszú szisztematikus nevet közli. A lizergsav tetraciklusos szerkezetét *indolo-kinolinként*, míg a prolinból, leucinből és dimetil-piroszölősavból kondenzált triciklusos peptidrészt (**11** képletében bekeretezve) *oxazolo-pirroló-pirazin* gyűrűrendszerként írja le – természetesen a gyűrűanellációk és szubsztitúciók precíz megadásával. A bonyolultságot jellemzi, hogy a gyűrűrendszerek számozását az egyes szakkönyvek – bár kisebb – eltérésekkel adják meg. Megjegyezzük, hogy a világ gyógyszerei között még további ergolin-származékok is léteznek, ezeket azonban, mivel sem a Ph. Eur.-ban, sem a nálunk törzskönyvezett parkinson-ellenes szerek közt ez idő szerint nem szerepelnek, nem tárgyaljuk.

A **11–13** vegyületek szerkezetében a közös elemek

5. inzert



és a dopaminnal való hasonlóság könnyen felismerhető. A természetes neurotransmitter receptorális kölcsönhatásáért felelős funkciós csoportjai: a protonált bázikus N atom és a két szénatom távolságban lévő aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronegatív centrum (fenolos OH) [8]. Ennek megfelelően mindhárom nálunk gyógyszerként használt dopamin receptor agonista molekulában megtalálható a báziscentrum (N₆) és az ettől két szénatomnyi távolságban aromás gyűrűhöz kapcsolódó, H-híd képzésre alkalmas funkciós csoport (indol NH), amelyek együtt a farmakofor csoportot képviselik. A szerkezetek további részei főként lipofilitást növelő apoláris elemek, amelyeknek köszönhetően ezek a vegyületek vízben nem oldódnak (a bromokriptin mezilát só formájában sem) és extrém magas logP értékkel rendelkeznek (**II. táblázat**).

II. Acetilcolin túlsúlyt csökkentő szerek

A dopamin hiány következtében fellépő relatív acetilkolin túlsúlyt csökkentik és ezzel a megbomlott egyensúly (lásd a bevezető részben) helyreállítását az antikolinerg (paraszimpatolitikus) hatású szerek alkalmazása célozza. E témakört illetően utalunk korábbi közleményünkre [21].

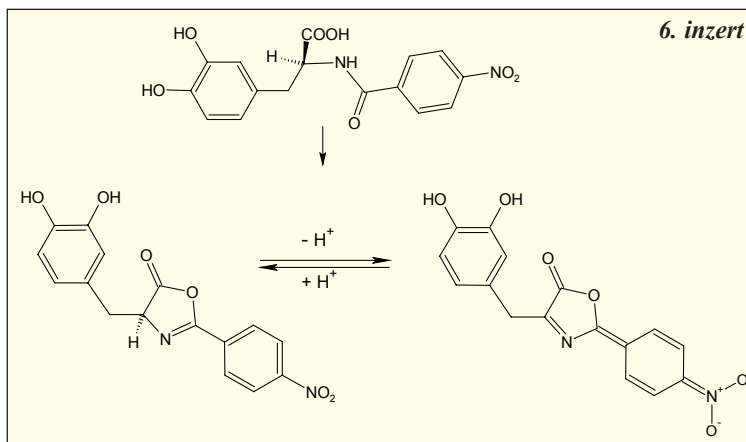
Analitika

Az Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos antiparkinson szerek (**I. táblázat**) első azonossági vizsgálatában – hasonlóan az egyéb kémiai cikkelyekhez – a legnagyobb szerep az *IR spektrum* CRS anyaggal való összehasonlításának jut. Ez esetenként kiegészül az *UV spektrum* felvételével (pl. **2, 4, 11** vegyületeknél) és az abszorpciós maximumon a fajlagos abszorpciós koefficiens ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$) ellenőrzésével, melynek adott intervallum értékbe kell esnie. A tiszta enantiomerként hivatalos vegyületeknél gyakori a *forogóképesség* vizsgálata, mint azonossági kritérium (pl. **4, 6, 12**). Kémiai reakción alapuló azonosítást, *második* azonosításként, a pirokatechin-származékoknál találunk, ahol a Gyógyszerkönyv az *orto*-difenol szerkezet Fe(III)-ionokkal való komplexképzését használja ki. Dopaminnál a kezdetben képződő zöld szín hexametiltetramin hozzáadására (a pH beállításával semleges körültre) kékesibolyára változik, míg karbidopánál a saját pH-n bekövetkező oxidáció miatt a zöld szín gyorsan vörösbarnára vált. A másik jellegzetes reakció (**1 és 2** cikkelyeiben) a savas közegben NaNO_2 és ammónium-molibdát hozzáadására keletkező sárga szín, mely tömény lúg hatására piros lesz. A reakcióban előbb a megfelelő 6-nitrozo-származék, majd ennek oxidációjával 6-nitro-vegyület képződik, ez utóbbi lúgos közegben színes anionként van jelen. Említésre érdemes a levodopa egy további azonossági reakciója piridines közegben nitrobenzoiikloriddal, ahol az oldallánc kondenzációs reakciójában azlakton szerkezeten keresztül, színes Meisenheimer-só alakul ki (lásd a szerkezeteket alább) [**6. inzert**].

A *szennyezés vizsgálatok* között a „*rokon vegyületek*” vizsgálatára a fordított fázisú HPLC fordul elő leggyakrabban (pl. **3, 4, 6, 11, 12** cikkelyeiben). A szelegetilben az *S*-izomer szennyezés kimutatására viszont normál fázisú királis elválasztást alkalmaz. A bromokriptin cikkelyében a rokon vegyületek vizsgálatára vonatkozó HPLC rendszer C_{18} (oktadecil-szilikagél) állófázisból és gradiens elúcióval alkalmazott poláris eluens(ek)ből áll, mellyel 7 nevesített és képletel is szereplő esetleges szennyező vizsgálatát írja elő.

Tartalmi meghatározás céljára a Ph. Eur. az antiparkinson szereknél a nemvízes közegű bázismérést alkalmazza, anyagoként változó oldószerrel, mely lehet jégecet, vagy jégecet és hangyasav, ill. jégecet, hangyasav és dioxán elegye is. A perklorosavas titrálásnál előnyben részesíti a potenciometriás végpontjelzést (pl. **2, 3, 4, 6, 12**) a vizuálissal szemben (**1**). Kivétel a pergolid cikkelye, amelyben ionpárpépzésen alapuló, fordított fázisú HPLC-t (izokratikus körülmények kötött, UV detektálással kombinálva) találunk.

Az antiparkinson-szerek *nem-gyógyszerkönyvi analitikájában* dominál a HPLC. A gyógyszer-monito-



rozás céljára szükséges volt érzékeny és szelektív eljárások kidolgozása. Jellemző, hogy a poláris pirokatechin-származékok esetében az ionpárpépzőt (pl. oktánszulfonsav-Na [14, 15], heptánszulfonsav-Na [16] stb.) tartalmazó fordított fázisú rendszerek (C_{18} vagy C_8 / metanol vagy acetonitril : savas puffer) váltak be, leggyakrabban elektrokémiai (amperometriás [pl. 14–17] vagy coulometriás [18]) detektor alkalmazásával. Ilyen módszerrel *levodopa*, *karbidopa* és 3- OCH_3 -metabolitjaik egymás melletti meghatározását oldották meg biológiai mintákból előoszlop és két pumpát tartalmazó rendszer alkalmazásával. A kimutathatóság határa az 5–8 ng tartományba esett [15]. Még érzékenyebb (már a pM nagyságrendbe eső), gyors eljárást dolgoztak ki *dopamin* és egyéb biogén aminok meghatározására agyi mikrodializátumból a folyadékkromatográfia és a tömegspektrometria (LC-MS/MS) kapcsolt technikával [19]. Gyógyszerellenőrzés céljait szem előtt tartó, *entakapon* meghatározására szolgáló, egyszerű, gyors, jól reprodukálható HPLC eljárást (C_{18} /pH:2,75 foszfát tompító: acetonitril (62:38); izokratikus körülmények; UV detektálás) írtak le [20].

Összegzés

❖ A Parkinson-kór az időskorú lakosság 1–3%-át érintő neurodegeneratív betegség. Tüneteihez (*tremor, rigor, hipokinézia, bradikinézia* stb.) gyakran pszichés zavarok és vegetatív idegrendszeri problémák is járulnak. Pontos kóroka nem ismert, de az tisztázott, hogy a normális mozgásképet fenntartó dopaminerg és kolinerg beidegzés egyensúlyának megbomlásáról van szó. Jelentős agyi dopaminerg neuronpusztulás miatt a dopaminszint csökken és acetilkolin túlsúly lép fel. A terápia két fő pillére a dopamin szint növelése és az agyi kolinerg túlsúly csökkentése ezen nyugszik.

❖ A közlemény összefoglalja a Parkinson-kór gyógyszeres kezelésére használt vegyületeket és a vonatkozó legfontosabb kémiai ismereteket. A legegyszerűbb megoldás, a dopaminhiány megszüntetése

dopamin bejuttatásával nem valósítható meg, mivel a molekula oly mértékben poláris, hogy nem jut be az agyba. Prekurzorának a levodopának önmagában való használatát a periférián is aktív dopadekarboxiláz enzim működése korlátozza. A ma leginkább alkalmazott megoldás a levodopa kombinálása dopadekarboxilázgátló (pl. benserazid, karbidopa) vegyülettel és még újabban COMT-gátlóval (entakaponnal) is.

❖ A terápiában jelentős további csoport: a dopamin receptor antagonisták csoportja (félszintetikus ergolin-származékok és szintetikus vegyületek), amelyeknél a megfelelő transzportot és a vér-agy gáton való ájtutást a molekulák nagyfokú lipofilítása biztosítja.

❖ A tárgyalt gyógyszerek kémiai szerkezete eltérő, azonban a receptorral kölcsönható – dopaminnal közös elemek, azaz a farmakofór csoport – egyértelműen kijelölhető bennük. Nagy valószínűséggel állítható, hogy a hatáshoz a bázikus N atom, az ettől három σ kötésre lévő aromás gyűrűhöz csatlakozó H-híd képző csoport megléte szükséges.

AJÁNLOTT IRODALOM

[1] Gerlach, M., Riederer, P.: in: Magyar, K., Vizi E. Sz. (szerk.): Milestones in monoamine oxidase research: discovery of (-)-deprenyl. p. 131. Medicina, Budapest, 2000. (Az irodalomban 2. számmal)

[2] Hermecz, I., Ecseryné Puskás, M.: Acta Pharm. Hung. 62, 189–199 (1992). (Az irodalomban 4. számmal)

[3] Szász, Gy., Takácsné Novák, K.: Gyógyszerészet, 47, (703–714) (719–722) (2003). (Az irodalomban 21. számmal)

IRODALOM

Az 1–21. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

M. Takács and K. Takács-Novák: *Chemistry of medicines for Parkinson-disease*

A szerző címe: Budapest, Maros u. 9. – 1122

Meghívó 48-as koszorúzásra

Tisztelt Kollégák!

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége tisztelettel meghívja Önöket az 1848/49-es forradalom és szabadságharcban részt vett gyógyszerészek emléktáblájának megkoszorúzására, melyre

2006. március 14-én (kedden) 11.00 órakor

kerül sor az „Arany Sas” Patikamúzeum (1014 Budapest Tárnok u. 18.) udvarában.

Ünnepi beszédet tart: **prof. dr. Bayer István**, Társaságunk szenátusának elnökségi tagja.

Koszorút helyeznek el:

a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége nevében: **prof. dr. Nyiredy Szabolcs** elnök,
a Magyar Gyógyszerész Kamara Elnöksége nevében: **Hávelné Szatmári Katalin** elnök,
a Magángyógyszerészek Országos Szövetsége Elnöksége nevében: **dr. Mikola Bálint** elnök,
a Magyar Gyógyszerész Egyesület Elnöksége nevében: **dr. Buzásiné Bölcs Judit** elnök.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége