



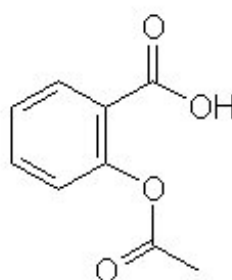
כימיה תרופתית

ד"ר אושרית נבון

המחלקה להוראת המדעים – מכון ויצמן למדע

בתחילת המאה ה-20 התעשייה הכימית עסקה בעיקר בייצור חומרי נפץ, חומרי דישון, חומרי צבע אך לא בתרופות. בשנת 1891 הוחל השימוש בצבעים לטיפול במחלות. במלריה לדוגמה טיפלו ב- מתילן כחול. כך החל השימוש והייצור של חומרים תרופתיים, אחת התרומות החשובות של הכימיה והכימאים לבריאות האדם. שתי תרופות חשובות ומובילות יוצגו בפרק זה האספירין ופניצילין, הן מייצגות חלק מההישגים הגדולים ביותר של המאה. קבוצת הפנצילינים הם האנטיביוטיקה הראשונה שהתגלתה. לעיתים נוטים לשכוח כי בתחילת המאה העשרים אורך החיים הממוצע היה 45 שנים וכי 15% מהילדים שנולדו נפטרו לפני גיל 5. הסיבות לרוב היו מיתות כתוצאה מזיהומים בקטריליים. (Berslow, 1997) אורך החיים הממוצע במדינות מערביות גדול היום הרבה יותר, כ-75 שנים, הישג שניתן לזקוף לטובת הכימיה התרופתית. מאז ועד היום תעשיית התרופות התפתחה מאוד, דוגמה לבעיה קשה בה נתקלה אחת מחברות התרופות הגדולות Abbott מתוארת בהמשך.

אספירין



$C_9H_8O_4$ Acetylsalicylic acid

למעלה ממאה שנים אספירין משמש כתרופה היעילה ביותר בשוק להורדת חום, טיפול בדלקת, שיכוך כאבים ובמלחמה נגד מחלות לב. ניתן בברור לראות כי תרופה זו יעילה לשימושים רבים ומשום כך נחשבת לפלא רפואי, חומר כימי פשוט acetylsalicylic acid שהוכן ע"י כימאי מחברת בייר פליקס הופמן ב-1897.

(Garvaito, 1999) האספירין נחשבת כתרופה הבטוחה והזולה ביותר לשיכוך כאבים למעלה ממאה שנה, פעילותה ויעילותה הוכחה כנגד מגוון רב של מחלות. מנגנון הפעולה לא היה ידוע זמן

רב ורק בשנות ה-70 יותר משבעים שנה לאחר שהאספירין התגלה מדענים החלו לגלות ולהבין את מנגנון הפעולה. החומר הפעיל באספירין מעכב מספר תהליכים כימיים בגוף כולל תהליכים פסיולוגיים הגורמים לחום ודלקת. בפעולתו נגד כאב אספירין מעכב ייצור כימיקלים הנקראים פרוסטגלדינים, מולקולות דמויות הורמונים הגורמות לחום ודלקת. השפעתם העיקרית היא במערכת הדם בגלל הפחתת היכולת של לוחיות דם להיקרש ובעזרה לזרימת דם טובה. ידוע כי אספירין יעיל לטיפול כנגד התקפת לב ושבץ בשל פעילויות אלו. בארה"ב המחלה הקטלנית ביותר בקרב נשים היא התקף לב ולכן הטיפול באספירין נפוץ כל כך בקרב נשים.

<http://users.erols.com/blopatin/reference/aspirin/>

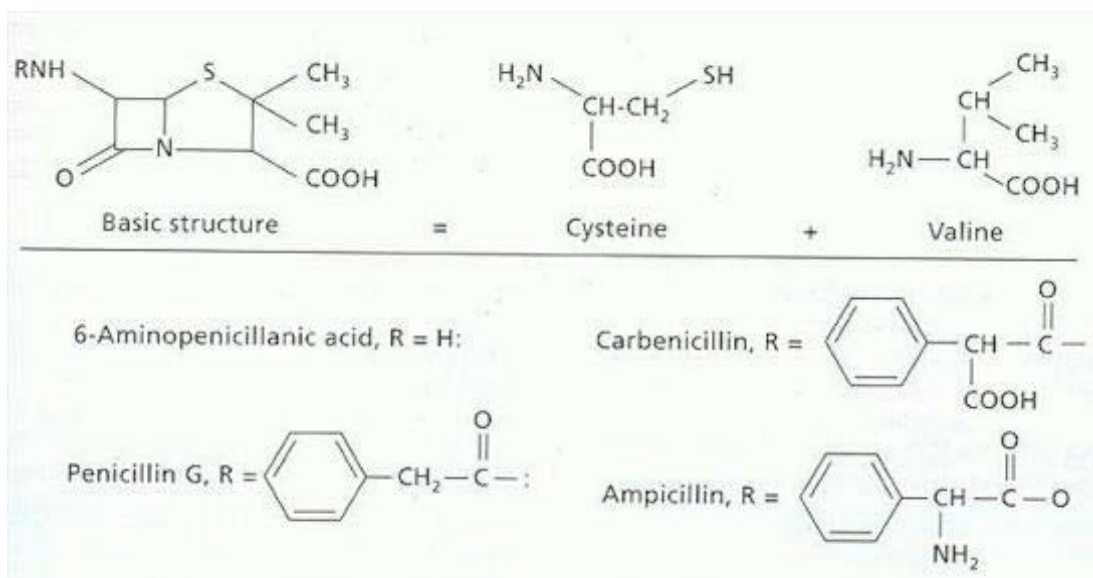
http://www.bayeraspirin.com/what/how_aspirin_works.htm

<http://www.aspirin.org/index.html>

פניצילין – "תרופת הקסם הראשונה"

תרופת "הקסם" הראשונה. אחראית להצלת חיים רבים. כיום אנו מתייחסים לקבוצה תרופתית זו כמובנת מאליה ובאמצעותה מחלות ופצעים רבים מטופלים בקלות. לפני גילוי הפניצילין מוות היה תופעה רחבה מאוד כתוצאה מפצעים ופציעות הנחשבים פשוטים לטיפול היום. קבוצת האנטיביוטיקה מוגדרת כחומרים הנוצרים על ידי אורגניזמים חיים הגורמים לעיכוב התפתחותם והתרבותם של אורגניזמים אחרים, כימיקלים הפועלים בריכוזים נמוכים מאוד. (Hall, 1999) בשנת 1928 בלונדון, אנגליה הרופא והחוקר הסקוטי אלכסנדר פלמינג בודד כימיקל מעובש – פניציליום נוטום אשר מנע צמיחה של מושבות של חיידקים באותה צלחת פטרי (חומר רעיל ירוק- כחלחל שנמצא בדרך כלל על לחם יבש) וקרא לו בשם "פניצילין".

פלמינג לא הצליח בעבודתו לבדוד את החומר הפעיל בשל אי יציבות ורק בזמן מלחמת העולם השנייה בשנת 1941 קבוצת חוקרים ביולוגים מאנגליה בראשות החוקרים פלורי וציין שעבדו באר"ב (Florey & Chain) ניקו ובודדו את החומר ובכך אפשרו פעילות יעילה כנגד החומר המידבק אורגניזמים והעדר הרעילות כלפי האנושות. כבר במלחמת העולם הראשונה חייהם של



רבים ניצלו הודות לזריקות הפניצילין. פלמינג, פלורי וציין ב- 1945 זכו יחד בפרס נובל בפיסיולוגיה ורפואה על גילוי זה. פרס נובל לכימיה ניתן לכימאית דורותי הודקינס ב- 1964 על פענוח המבנה של פניצילין יחד עם מולקולות ביולוגיות חשובות אחרות. למרות ההתפתחות האדירה של מאות חומרים אנטיביוטיים, פניצילין נשאר החשוב ביותר מבין החומרים האנטיביוטיים. כפי שניתן לראות מהדיאגרמה המצורפת פניצילין אינה מולקולה בודדה, אלה קבוצה של חומרים דומים, כולם בנויים מהקבוצה הבסיסית הטבעית (בטה-לקטם) הנגזרת משתי חומצות אמיניות ציסטין וואלין.

חשוב לציין כי פניצילין גורם למעט תוצאות לוואי יחסית לתרופות אנטיביוטיות רבות אך להרבה מטופלים מתפתחת תופעת אלרגיה שיכולה לכלול רגישויות בעור ואפילו להגיע עד לשוק אלרגי. הפעילות התרופתית ידועה שנים רבות, הפגיעה היא בדופן תא החיידק. התגלו גם אורגניזמים רבים שפתחו עמידות לפניצילין. בהמשך אף פותחו חומרים תרופתיים סמי פניצילינים – סינטטים.

<http://www.anti-biotic.com/antibact.html>

<http://www.encyclopedia.com/articlenew/09977.html>

<http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/microbes/penicill.htm>

<http://www.botany.hawaii.edu/faculty/wong/BOT135/Lect21b.htm>

לסיום נציג לשם המחשת התפתחות התעשייה התרופתית את הבעיה שנתקלה בה אחת מחברות התרופות המובילות בעולם – חברת Abbott.

בעיות קשות בייצור התרופה Norvir בחברת Abbott

הכתבה הבאה התפרסמה בעיתון המדעי The Pharmaceutical Journal בחודש אוגוסט 1998. הבעיה המוצגת ממחישה את מורכבות הייצור והפיתוח בהן מתמודדות חברות תרופות כיום.

הגלולות של התרופה Norvir המיוצרות בחברת אבוט תאזלנה בשוק לקראת אמצע אוגוסט!!!! החברה נתקלה בבעיה קשה בייצור הגלולות לטיפול במחלת האיידס, כרגע לחברה אין פתרון. הייצור של התרופה ללקיחה דרך הפה כתמיסה הוגבר על מנת לנסות לתת פתרון לבעיית הגלולות המוצקות. החומר התרופתי המשווק כתמיסה זהה בפעילותו לחומר המוצק. המינון המומלץ הוא 600mg פעמיים ביום בגלולות או 7.5ml פעמיים ביום כתמיסה. החברה מודיעה כי אין בעיה עם הגלולות המשווקות היום בשוק. הבעיה קשורה לצורה גבישית "לא רצויה". בחברה אומרים כי סדרות של פסי ייצור של גלולות ה- Norvir נכשלו במבחני ההמסה ולא שוחררו על ידי החברה לשיווק. מחקר שבוצע לגילוי הסיבה לכישלון הראה נוכחות של צורה גבישית חדשה המשפיעה על הדרך בה התרופה מתמוססת וכנראה גם על האופן בו היא נקלטת בגוף. לאחר גילוי זה, הוחזרו למפעל משלוחים שונים של התרופה, שהיו כבר בשוק, אך לא נתגלתה בהם בעיה זו. ההנהלה הראשית של חברת Abbott מסרה כי צוותי חוקרים מומחים עובדים סביב השעון בניסיון לפתור הבעיה, כרגע אין לחברה הסבר מה גורם להופעת הצורה הגבישית החדשה. המכירות העיקריות של התרופה הן בצורת גלולות. התמיסה הרבה יותר יקרה. החברה הודיעה כי כל עוד התרופה חסרה בצורת הגלולות, מחיר התמיסה יהיה כמחיר הגלולות. לתרופה כתמיסה

יש טעם מריר. המלצת החברה היא לערבב התמיסה עם שוקו. החברה פרסמה קו עזרה למטופלים ולרופאים.

הבעיה החמורה בה נתקלה חברת התרופות Abbott קשורה לתופעת ה- פולימורפיזם. פרוש המונח **פולימורפיזם** במלון הוא: **פולי** = **הרבה מורפ** = **צורה**. כלומר לחומר בפאזה המוצקה (מצב צבירה מוצק) יש יותר מצורה גבישית אחת. ניתן להבהיר מונח זה אם נגדיר חומר פולימורפי כחומר שיש לו לפחות שני סידורים שונים של המולקולות במצב מוצק.

פולימורפים שונים הנם חומרים שונים. לכל חומר תכונות כימיות ופיסיקליות שונות. התכונות יכולות להיות נקודת התכה, לחץ אדים, קשיות, צפיפות, מסיסות וכן הלאה. החומרים הללו שונים במבנה ובתכונות בפאזה המוצקה אך שווים בנוזל ובגז. גבישים המכילים מולקולות מים נקראים הידראטים.

לתופעת הפולימורפיזם השפעה בתחומים רבים מסחריים וכלכליים. לדוגמא בשוק המזון החומר מונוסודיום גלוטומט משמש כמעשיר טעם בחומרי מזון רבים. לחומר זה יש שתי צורות גבישיות, אך הצורה המבוקשת היא צורה α .

תופעת הפולימורפיזם משפיעה גם על תהליכי הייצור של חומרי מזון שומניים כמו גלידה, שוקולד ומרגרינה, חומרי נפץ, צבעים ולבסוף התחום המודגם במאמר הוא התעשייה התרופתית. המקרה עמו התמודדה חברת אבוט יכל להתרחש בכל חברה אחרת. הופעה פתאומית של צורה גבישית חדשה יציבה יותר, המשתלטת על תהליך ייצור ועל מפעל שלם היא בעיה קשה לטיפול ולמציאת פתרון.

התרופה לטיפול במחלת האיידס שווקה בשוק למעלה משנתיים. 65,000 חולים השתמשו בה רק בארצות הברית. מחזור המכירות הגיע ליותר מ- 250 מליון דולר.

ביוני 1998 הופיעה לפתע צורה גבישית חדשה, עם תכונות שונות, מסיסות נמוכה יותר, זמינות ביולוגית נמוכה יותר, החברה הגיע למצב בו לא יכלה לייצר את הצורה הקודמת. לקח לחברה זמן רב לנסות לפתור הבעיה. הוקמו צוותי מחקר גדולים הכוללים את מיטב המוחות המדעיים בניסיון להתגבר ולפתור הבעיה.

למרות מאמצים כבירים מעין אלו שהשקיעה החברה, הפתרון אליו הגיעו הוא שווק התרופה בגלולות ג'ל, אין כיום בשוק גלולות של התרופה במצב מוצק כפי שהיה לפני הופעת הצורה הגבישית החדשה.

שערו לעצמכם כמה זמן, כסף ועגמת נפש לחולים ולרופאים היו נחשכים אילו ידעו מראש על קיומה של צורה גבישית נוספת. באתר האינטרנט, שהוקם לטיפול בשאלות חולים דווח כי החומר התרופתי בצורה של תמיסה היה מר מאוד וטעמו לא נעלם מהפה לאורך זמן. למרות שהומלץ לקחת את התרופה בערבוב עם חומרים אחרים כמו שוקו, הטעם הרע בפה לא נעלם זמן רב לאחר נטילת התרופה.

יעוץ פדגוגי: פרופ' אבי הופשטיין

מקורות:

- Ronald Breslow. Chemistry Today and Tomorrow. (1997) Jones and Bartlett Publishers, 17-23.
- (Garvaito, 1999) – <http://www.sciam.com/1999/0599issue/059working.html>
- <http://users.erols.com/blopatin/reference/aspirin/>
- http://www.bayeraspirin.com/what/how_aspirin_works.htm
- <http://www.aspirin.org/index.html>
- Nina Hall. The age of the molecule. (1999) Royal Society of Chemistry, 230-233.
- <http://www.anti-biotic.com/antibact.html>
- <http://www.encyclopedia.com/articlenew/09977.html>
- <http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/microbes/penicill.htm>
- <http://www.botany.hawaii.edu/faculty/wong/BOT135/Lect21b.htm>
- The Pharmaceutical Journal. (1998). Vol26, 112-114.