

## NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSBEN

Gyógyszerészet 60. 101-102. 2016.

### Természetes eredetű gyógyszer-hatóanyagok és forrásaik

#### Galanthus nivalis – galantamin

Rédei Dóra

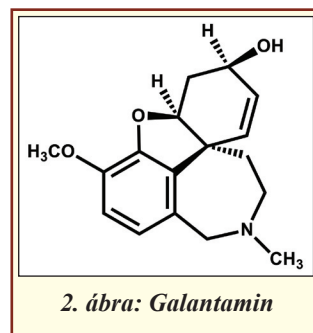
##### Hóvirág

*Illatod a földben hagyta, mélyen  
És az arcod, mint a hó, kedves, fehér.  
Szerelmes méhek kelyhedbe nem járnak,  
Lehullsz, mikor még híre sincs a nyárnak,  
És marokkal tép, aki elér.  
Nem ismered a daltzengő májust,  
Szirmodra fagy hideg, ónos eső,  
Mégis szívemen hordom bokrétaodat,  
S ha nem néznek, megcsókolom a szádat,  
Mert te vagy – te vagy a: Legelső...  
(Fekete István)*

Ebben a hónapban a mindenki számára jól ismert kikeleti hóvirág (*Galanthus nivalis* L.) (1. ábra) és alkaloidja, a galantamin (2. ábra) látható a borítólapon. Ez az apró, törékeny, az amarilliszfélék családjába tartozó növény gyakran még hófoltok között februárban nyílik, ezért a tavasz egyik hírnökének tartják. Latin neve a görög *gala* (tej) és *anthos* (virág) szavakból származik. A *Galanthus* nemzetség egyetlen hazai képviselőjével lombfakadás előtt tölgyesekben, bükkösökben és ligeterdőkben találkozhatunk. Jellegzetes alakú, három külső, hosszabb és három belső, rövidebb lepellevélből álló, fehér színű bókóló virágai februártól ápriliséig nyílnak. A hóvirágot Eu-

rópa-szerte veszélyezteti a kereskedelmi célú gyűjtés, amely révén élőhelyei is sérülnek, ezért Magyarországon védett növény [1]. A galantamin a *Galanthus*, *Leucojum* és *Narcissus* fajokban előforduló acetilkolinészteráz-gátló (AChE-gátló) hatású tetraciklusos alkaloid, amely megfelelő mennyiségű kolinerg neuron esetén képes az agyban egy magasabb acetilkolin-koncentráció fenntartására, és ezáltal alkalmas az Alzheimer-kór bizonyos formáinak kezelésére [2].

Bár a *Galanthus* fajok egész Európában elterjedtek, népgyógyászati alkalmazásukról nagyon keveset tudunk. Néhány konkrét adatot Kelet-Európában és a Kaukázus területén jegyeztek fel az 1950-es évek elején a hóvirág fájdalomcsillapítóként és gyermekbénulás esetén történő felhasználásáról. Valószínű, hogy ezek az etnofarmakológiai leírások indították el a hóvirágfajokkal kapcsolatos intenzív fitokémiai és farmakológiai kutatásokat, amelyek a galantamin gyógyszerre válásához vezettek. Elsőként 1951-ben *Maszkovszkij* és *Kruglikova* orosz farmakológusok igazolták *ex vivo* kísérletekben a *Galanthus woronowii*-ből izolált galantamin AChE-gátló és kuráre-antagonizáló hatását. A vegyület szerkezetét 1952-ben *Proszkurnyina* és *Jakovleva* határozták meg (2. ábra). A Magyarországon is honos *G. nivalis*-ből a bolgár *Ivanova-Bubeva* izolálta először a galantamint 1957-ben. Nem meglepő, hogy a vegyülettel kapcsolatos első farmakológiai kutatások is Kelet-Európában történtek. A bolgár *Paskov*, aki a Szovjetunióban *Maskovszkij* ta-



1. ábra: *A Galanthus nivalis* L. (Fotó: Jardin Botanique Lyon / Foter.com / CC BY-NC-SA)

nítványaként kezdte pályafutását, munkatársaival a vegyület vázizomra kifejtett hatását tanulmányozták, és megállapították, hogy a galantamin fokozza a szinapszisokban az ingerületátvitelt. Klinikai vizsgálataik eredményeként először 1958-ban Bulgáriában törzskönyvezték a galantamin bromidsóját tartalmazó injekciót Nivalin® néven, amelynek gyártásához a hatóanyagot a hóvirágnál nagyobb termetű nyári tözikeből (*Leucojum aestivum*) nyerték. A készítmény indikációja az akkoriban súlyos járványokat okozó poliomielitisz következtében kialakult bénulás, illetve a betegséget követő, 10-15 év múlva jelentkező izomgyengeség (posztpolio-szindróma) kezelése volt [3]. A Nivalin® Magyarországon is forgalomba került; javallatai között myasthenia gravis, izomdisztrófia, neuritisz és a kurárehatás közömbösítése szerepelt.

Az 1960-as években számos preklinikai vizsgálatot végeztek a galantammal. Kezdetben a műtéti anesztéziában alkalmazott nem depolarizáló izomrelaxánsok hatásának antagonizálására használták, majd egyre több területen (neurológia, szemészet, gasztroenterológia, kardiológia) alkalmazták. *Neszyterenko* és munkatársai 1964-ben állatkísérletekben kimutatták, hogy a galantamin képes átjutni a vér-agy gáton. Ez a felismerés azonban nem keltette fel a kutatók érdeklődését, és a gyógyszert a kelet-európai országokban továbbra is a már említett perifériás neuromuskuláris problémák esetén alkalmazták [3]. A galantamin központi idegrendszerre kifejtett hatásával kapcsolatos első humán vizsgálatot *Baraka* és *Harik* végezte 1977-ben. Megállapították, hogy a vegyület egészséges önkénteseknél intravénásan adagolva megszünteti a muszkarinreceptor-antagonista szkopolamin által előidézett aluszékonyságot és delíriumot. A kutatók a galantamin kognitív funkciókra kifejtett hatásával azonban csak a kolinerger neuronoknak az időskori memóriazavarok kialakulásában betöltött szerepének 1982-ben történő felfedezését követően kezdtek foglalkozni [4]. A memória működésének kolinerger hipotézisét megerősítette *Nagai* és munkatársainak 1983-ban megjelent tanulmánya, amely szerint Alzheimer-kórban szenvedőknél az agyszövet *substancia innominatájában* az acetilkolin-szintézisért felelős kolin-acetiltranszferáz enzimet tartalmazó neuronok száma jelentősen csökken [5]. A 1980-as években megkezdődtek a galantamin időskori demencia, illetve Alzheimer-kór kezelésében való alkalmazását célzó preklinikai vizsgálatok. Más, akkoriban ismert, hasonló hatásmechanizmusú vegyületekkel szemben a galantamin több előnyös tulajdonsággal rendelkezik: teljes mértékben reverzibilis kompetitív AChE-gátló hatás, közel 90%-os biohasznosulás, viszonylag hosszú (5-6 órá) terminális eliminációs féléletidő és relatíve enyhe mellékhatások. A következő évtizedben számos pozitív klinikai vizsgálat megerősítette, hogy a molekula jól használható az Alzheimer-kór kezelésére [6].

A galantamin alkalmazását azonban jelentősen gá-

tolta, hogy a vegyület természetes forrásból történő előállítása igen költséges volt, mivel a kiindulási anyagként használt növények csupán 0,1%-ban tartalmazzák ezt a vegyületet. *Barton* az 1960-as évek elején részletesen feltárta a molekula bioszintézisének lépéseit, és így 1962-ben *Kirby*vel közösen kidolgoztak egy biomimetikus szintézisutat, amelynek eredményeként a galantamin és az epigalantamin racém elegyét sikerült előállítaniuk. Ez a módszer azonban rendkívül alacsony (< 1%) kitermeléssel működött. Áttörést jelentett, amikor 1996-ban az osztrák Sanochemia és a Technische Universität Wien együttműködése révén sikerült megvalósítani a vegyület kilogrammos mennyiségű szintézisét. Az addig igen drága hatóanyag (40 000 \$/kg) így sokkal olcsóbb lett [3, 7]. Ennek az eredménynek magyar vonatkozása is van, mivel a munkacsoport vezetője a Bécsben élő *Czollner* László volt, aki a Budapesti Műszaki Egyetemen annak a *Szántay Csabának* a tanítványaként doktorált, aki többek közt a Cavinton® szintézisét is kidolgozta.

Az első galantamin-tartalmú gyógyszer, amelynek indikációja az Alzheimer-kór kezelése, a Sanochemia, a brit Shire Pharmaceuticals és a belga Janssen Research közös fejlesztése eredményeként a 2000-ben törzskönyveztet Reminyl® volt. Először Európában, majd 2001-ben az USA-ban is engedélyezték [3, 4]. Jelenleg Magyarországon egyetlen galantamin-készítmény, az enyhe és közepesen súlyos Alzheimer-típusú demencia tüneti kezelésére javasolt nyújtott hatású Galsya® kapszula van forgalomban [8].

A hóvirág hatóanyagának története azonban itt még nem ér véget. A 2000-es években a már ismert indikációs területeken túl további klinikai vizsgálatokat végeztek a galantammal biztató eredménnyel, pl. különböző típusú demenciák kezelése, kognitív funkciók szkizofréniához vagy bipoláris zavarhoz társuló gyengülése, alkohol- és nikotinfüggőség, autizmus, valamint stroke következtében kialakuló afázia esetén [4]. Nem lehetetlen, hogy a jövőben a már forgalomban lévő gyógyszerek indikációjának bővülésével vagy más terápiás területen megjelenő új galantamin-tartalmú készítményekkel fogunk találkozni.

## IRODALOM

1. <http://www.vadonleso.hu/fajok/novenyek/hovirag/> – 2. *Hänsel R., Pertz H.*: Alkaloide. In: Hänsel R., Sticher O. (szerk.): Pharmakognosie – Phytopharmazie. Springer, Heidelberg 1217–1388 (2010). – 3. *Heinrich M., Teoh H. L. J.* Ethnopharmacol. 92, 147–162 (2004). – 4. *Mucke H. A. M.*: Future Sci. OA (2015) doi:10.4155/fso.15.73 – 5. *Nagai T. et al.* Neurosci. Lett. 36, 195–199 (1983). – 6. *Rainer M.*: CNS Drugs 7, 89–97 (1997). – 7. *Czollner L. et al.*: Tetrahedron Lett. 39, 2087–2088 (1998). – 8. <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>

RÉDEI, D.: *Galanthus nivalis* – galanthamine