

A penicillin

Irta dr. Bogyó Tamás műegyelemi adjunktus

Az idei orvosi Nobel-díjat a bizottság a penicillin-kutatás terén kiváló eredményeket elért három kutatónak, Sir A. Flemingnek, E. Chainnek és H. W. Floreynek ítélte oda. A penicillin, ez a sárga por tényleg a világ legnagyobb felfedezései közé tartozik, gyógyító ereje valóban csodával határosnak bizonyult. Az egész világ várja, hogy a csodaszer mindenki számára elérhető legyen. Tudvalevőleg nálunk, Magyarországon is hozzákezdtek tudós kutatóink a Magyar Természettudományi Akadémia támogatásával, hogy itthon is gyárthassuk a szinte mindenható gyógyszert. Magáról a penicillinről és a magyar kutató munkáról számol be következő cikkünkben dr. Bogyó Tamás műegyelemi adjunktus, aki maga is tevékeny részt vesz a kutató munkában.

3

EZERKILENC SZÁZHUSZONNYOLCBA N A. Fleming egy egészen másirányú kísérlet során *staphylococcus* tenyészeteket volt kénytelen fedetlenül hagyni. A szabad levegőn hagyott tenyészetek penészgombákkal fertőződtek meg, s Fleming néhány nap múlva meglepetve látta, hogy a penésztelepek körül bizonyos távolságra a *staphylococcusok* elpusztultak. Vizsgálni kezdte a penészeket és megállapította, hogy a titokzatos hatású penész az R. Westling által felfedezett *Penicillium notatum* nevű penészgombával azonos. Ennek a gombának egyik anyagcsere-terméke a *penicillin*, melyet a táptalajból bizonyos tisztítási eljárások segítségével ki lehet vonni és meglehetősen tisztán elő lehet állítani.

A *penicillin* tehát bizonyos

mikroorganizmusokkal szemben mutatkozó ellenhatása miatt hasznos, úgynevezett *antibiotikum*. Természetesen nemcsak a *penicillin*nek van ilyen antibiotikus hatása, hanem más mikroorganizmusok és gombafélék anyagcsere-termékének is.

A különféle antibiotikumok nem egyforma módon fejtik ki hatásukat. A *penicillin* például a baktériumok szaporodását megakadályozza és ezáltal meggátolja azok nagymértékű elterjedését. Más antibiotikumok *baktériumölő* hatásúak, mert nemcsak szaporodásukban akadályozzák meg a baktériumokat, hanem meg is ölik, részben úgy, hogy megmérgezik a baktériumot, vagy megtámadják sejt-falát; esetleg teljesen feloldják. Rendszerint azonban az olyan anyagok, melyek megtámadják az egyik élősejtet, megtámadják

a másikat is és nemcsak a káros sejteket tudják elpusztítani, hanem sok esetben azokat is, amelyeket nem kellene, így például a beteg szervezet sejtjeit is. Így azután, bár egyik oldalon gyógyítanak, a másik oldalon viszont károsak és mérgező hatásúak is lehetnek. A *penicillin* igen nagy jelentősége éppen az, hogy antibiotikus hatása igen nagy, de mérgező hatása aránylag csekély. Összehasonlítással megemlítjük, hogy az *actinomycin A* nevű antibiotikumából 0.02 mg adag már halálosan megmérgez egy fehér egeret, a *streptothricin*ből 5 mg — a halálos adag, ugyanakkor a penicillinből még 20 mg-nál nagyobb adag sem halálosan mérgező a fehér egérre. Ez azt jelenti, hogy a *penicillin* több mint ezerszer kevésbé mérgező hatású, mint például az *actinomycin A*. Ami pedig az antibiotikus hatást illeti, ez ugyan a *penicillinnél* és az *actinomycin A*-nál kb. egyforma mértékű, mindkettő még köbcentiméterenként száz milliomod gr sűrűségben is képes arra, hogy bizonyos érzékenyebb baktériumot növekedésében és szaporodásában megakadályozzon, mégis gyógyszer gyanánt a *penicillin* ezerszer hasznosabbnak mondható, mert ezerszer nagyobb adagot lehet használni belőle mérgezés veszélye nélkül. Azonban a penicillin sem hat

minden mikroorganizmusra egyformán, bizonyos baktériumok ellen kevésbé hatásos és bizony vannak olyan mikrobák is, melyek ellen teljesen hatástalan. Általánosságban a Gram-féle festéssel megfestődő — úgynevezett Gram-pozitív csírák ellen hatásos, de e szabály alól kivételek is vannak. Részletesebben: igen hatásos a legtöbb *Staphylococcus* és *Streptococcus* ellen, ezek azok a csírák, melyek a leggyakrabban okoznak súlyosabb fertőzéseket, sepsist. Gyógyítja a tüdőgyulladást abban az esetben, ha azt a *Streptoc. pneumoniae* okozza, az agyhártyagyulladást, ha azt a *Microc. meningitidis* idézi elő. Nagyon kevésbé érzékeny a penicillinre pl. a tífusz és a vérhas bacillusa és, sajnos, még nagyon sok olyan betegség van, melynek kórokozójára a penicillin egyáltalában nem hat. Ilyenek többek között az influenza, tüdővész, paratífusz.

A *penicillinnel* való gyógykezelést illetően azt kell tudni, hogy azt a szervezet nagyon gyorsan kiválasztja, a szervezetbe juttatott *penicillin*ből kb. 3—3½ óra múlva nem lehet jóformán semmit sem kimutatni, ezért a gyógyító adagot hosszú ideig és folyamatosan kell a szervezetbe juttatni. Leggyakrabban az izomba juttatott injekciók módszerével gyógyítanak vele belső betegségeket.

Ilyenkor az injekciókat megszakítás nélkül éjjel-nappal három óránként addig kell ismételni, míg a beteg legalább 48 óráig láztalan nem marad. Érbe is adagolják a penicillint, ilyenkor naponta kisebb adagok is elegendők és rendszerint tartós infúzió segítségével kerül ez az orvosság a vérpályába. Sebesülések és veszélyes műtétek esetén a szer helyi alkalmazása is tekintetbe jön, ilyenkor a seb mélyébe egy gumicső vezet és ezen át juttatják a szert a kívánt helyre. Ujabbban por és kenőcs alakjában is használják a penicillint.

A *Penicillium notatum* nevű penészgomba a legkülönbözőbb táptalajokon megél. R. Westling, aki 1912-ben felfedezte, Norvégiában, egy fa kérgén találta először, de éppen úgy megél nedves kenyéren, korpán, sőt az éléskamrákban a penészedő befőtték romlását igen gyakran ez a gomba okozza. Laboratóriumi vizsgálatokban és a penicillin gyári előállításához olyan táptalajokat használnak, melyek vízen és a gomba növekedéséhez szükséges sókon kívül csak cukrot tartalmaznak. Természetes, hogy a gyári előállításához szükséges tápoldatokba mindazokat a sókat alkalmazzák, mely a gomba gyors növekedését elősegíti, így például különösen bizonyos cinksókat.

A gyári előállításához három-

féle módszerrel történik a tenyésztés. Az első az úgynevezett *felületi-módszer*, melynél $\frac{1}{2}$ —1 literes üvegekben van a tápoldat, arra oltják a gombát, amely néhány nap alatt sárgítja el az oldatot és penicillinnel telíti. Azért nevezik ezt az eljárást „felületi”-nek, mert a gomba a folyadékknak csak a felszínén helyezkedik el néhány milliméter vastagságban. A nagybanígyártásra ez a módszer azonban nem nagyon alkalmas, mert a sok üveggel való bajlás nagy személyzetet és a fertőzés veszélye miatt nagy gondosságot és körültekintést igényel és a gyártás folyamata is igen hosszadalmas.

Ujabbban ezért Amerikában az úgynevezett *alámerült* kultúrákat alkalmazzák. A gombák tenyésztése hatalmas, néha 60.000 liter térfogatú kádakban történik, melyek olyan rendszerűek, hogy a belsejük teljesen steril, egyik oldalon állandóan csöpög hozzá a steril tápoldat, a másik helyen pedig a kész anyagcseretermék távozik el tisztításra készen. Ezzel az eljárással nagymértékben el lehet kerülni a fertőzést, sokkal nagyobb mennyiségekkel lehet dolgozni és a megfelelő mennyiségű penicillin is hamarabb képződik a folyadékban, mert hiszen a gombát nem kell mindig a spóraelakból felnevelni, hanem a kifejlett gomba mindjárt

képes a friss tápoldatból új hatóanyagot előállítani. Négy-öt nappal gyorsítja meg a gyártás menetét ez az eljárás, eltekintve egyéb előnyeitől. A harmadik módszer szerint *búza-korpa* táptalajon tenyésztik a gombát, és abból nyerik a hatóanyagot. Erről az eljárásról még keveset tudunk.

Amikor a tápoldat egy bizonyos mértékben megsárgult és annak penicillin-tartalma a legkedvezőbb arányú, kellő gondossággal leválasztják az oldatot a gombáról. A gomba aztán friss tápoldat hozzáadásával újra képes penicillint termelni. A leválasztott sárgás oldat a *nyers penicillin*. Ennek az oldatnak önmagában is már bizonyos mértékig bakteriostatikus hatása van, sebekre steril formában alkalmazható, bár gyakran elég kellemetlen mellékhatása is lehet és hűvös helyen néhány hétig, fagyasztva néhány hónapig eltartható, anélkül, hogy a hatóanyag elbomlanék. A penicillin gyári előállításának következő menete a *tisztítás*. A nyers oldatból különböző oldószerekkel kioldják és rendszerint nátriumhoz vagy kalciumhoz, esetleg magnéziumhoz kötve sóvá alakítják. Ez az a forma, amelyben orvossággént forgalomba kerül, sárga vagy sárgásbarna por alakjában, sterilben, ampullákban. Fontos tudni, hogy a *penicillin* rendki-

vül labilis, kiegyensúlyozatlan vegyület, oldott állapotban, vagy savanyú közegben, vagy lúgos állapotban, valamint hő hatására elbomlik és elveszti hatását. Ezért a gyártott ampullák rendszerint csak 6—8 hónapig használhatók, de így is csak akkor maradnak hatásosak, ha azokat 10° C alatti hőmérsékleten tartják és ha a feloldás után 24 óra alatt elhasználgják. Éppen a penicillinnek ez a labilis volta nehezíti meg az anyag tisztítását is. Ugyanis csak savanyú közegben csapódik ki, viszont ebben a közegben pillanatok alatt el is bomlik. Ezért régebben fagyponthoz közeli hőmérsékletű helyiségben kellett a tisztításnak ezt a szakaszát elvégezni és ott is pillanatok alatt. Ujabban sikerült olyan szerves oldószert találni, amely meglehetősen semleges közegben képes a penicillint a nyers folyadékból kioldani és ez a felfedezés lényegesen egyszerűsítette a *penicillin* előállítását. Nagyon fontos még a tisztítás egész menete alatt a feltétlen sterilitás, mert a legkisebb fertőzés is elpusztíthatja a hatóanyagot.

A penicillin, bármily különösen hangzik is ez egy ilyen csodagyógyszerről, a megnyert háború egyik fegyvere volt. Angliában és Amerikában gyártották és általa a sebesülések utáni fertőzések következtében

támadó vérmérgezést és az emiatt bekövetkezett elhalálozások számát igen lényegesen csökkentették. Minden angol és amerikai katona roncsolt sebét profilaktikusan penicillinnel kezelték és ugyancsak nagy sikerrel alkalmazták minden nagyobb műtétnél.

Hozzánk először 1943-ban került el a híre, mikor Churchill a teheráni és kairói tanácskozások után tüdőgyulladásban megbetegedett és közel hetvenéves kora ellenére néhány nap alatt talpra állt. Ki tudja, hogyan fordult volna a világ sora, ha ez a gyógyszer akkor még nincs meg.

Mikor az első híreket megkaptuk a penicillintről, itthon is hozzákezdtünk a munkához, de egyrészt, mert a külföldi szaklapokhoz nem lehetett hozzáférni, másrészt, mert nem is volt nagy kedvünk a németeknek ilyen fegyvert kézbeadni, csak igen kismértékű laboratóriumi munkák folytak több magyar kutató intézetében. Most a felszabadulás után újra megindulhatott a munka, de, sajnos, még most is nagy nehézségekkel kell megküzdenünk, nem utolsósorban azért, mert a szükséges külföldi folyóiratok még mindig nem állanak rendelkezésünkre és bizony súlyos anyagi és eszközbeli nehézségek is hátráltatják a magyarországi penicillingyártás megindulását.

Különös aktualitást ad a magyarországi penicillin-gyártás megindításának az, hogy most a háború után rendkívül elvannak terjedve azok a betegségek, melyek ellen éppen a penicillin lenne a leghatásosabb. A rossz táplálkozás és a vitaminok hiánya miatt szervezetünk ellenállóképessége rendkívüli mértékben lecsökkent s így azok a mikrobák, melyekkel egyébként meg tudnánk birkózni, legyűrnek. A háború rombolása azonkívül nemcsak az anyagi romlásban jelentkezett, hanem az erkölcsiekben és testiekben is és ezért van az, hogy a nemibetegségek olyan nagyon elterjedtek hazánkban, amire eddig még soha példa nem volt. Óriási mennyiségű penicillinnre volna szükség, hogy ezekkel a fenyegető jelenségekkel le tudjunk számolni. Már néhány hónap óta élvezzük az amerikai katonai misszió orvosainak jótékony segítségét. Sok-sok emberéletet mentettek meg ezek a nagyszerű, önzetlen emberek, de még mindig sokezer beteg várja hiába ezt az orvosságot, mert annak ellenére, hogy az orvosság háborús használata már megszűnt, úgy látszik, az egész világon olyan nagy mértékben van szükség erre a gyógyszerre, hogy nem tudnak eleget gyártani.

Dánián keresztül érkezett a legutóbbi napokban a hír, hogy

sikerült Angliában szintétikusan is előállítani a penicillint. Ennek a hírnek óriási a fontossága azért, mert a pontos kémiai szerkezet birtokában most már kilátás nyílik a penicillin rokonvegyületeinek az előállítására is, melyek esetleg még hatásosabbak az eredetnél és még kevésbé toxikusak. Lehet, hogy olcsóbbá válik az előállítás, lehet, hogy fokozni lehet a termelést és így ez az áldásos gyógyszer még szélesebb rétegek hasznára válhatik. A munkát itthon mindenestre folytatni fogjuk, legelsősorban mert a háború okozta nehézségeken még nem vagyunk túl, a penicillinre egyre égetőbb szükség lesz. És a mesterséges penicillin hírére még többet kell foglalkozni a penészgombákkal azért, mert a *penicillin* még nem vég, hanem csak kezdet, mely új utat nyitott és reményt nyújt arra, hogy sok olyan vegyületet

ismerhessünk meg, melyekre eddig nem gondoltunk és amelyek áldásos segítséget fognak nyújtani a betegségek elleni küzdelemben.

A magyarországi penicillin-kutató munkának egyáltalában nem az a célja, hogy újra kitaláljunk olyasmit, amit a világnak egy másik részén egyszer már kitaláltak. Célunk az, hogy újat produkáljunk. Szükség van olyan *penicillinre*, vagy más antibiotikumra, mely azok ellen a mikroorganizmusok ellen is hatásos, amelyek okozta betegségek esetében a *penicillin* hatástalan. Másrészt olyan irányú kutató munka is folyik, mely bizonyos egyszerűsítések révén a gyártást könnyíti meg. Az illetékes hatóságok támogatásával remélhetőleg igen rövid időn belül kibontakozhatik nálunk olyan penicillin-kutató munka, mely nemcsak hazai, de világviszonylatban is eredményes lesz.

AZ ORVOSI és élelmiszeripari gyakorlatban általánosságban a néhány percig tartó forralást megfelelő csirállanítási eljárásnak tartják. Számos megállapítás tanúskodik azonban még arról is, hogy vannak rendkívüli hőálló baktériumok, amelyek a megszokott sterilizálási hőfokot és időtartamot is képesek elviselni. A Brit Élelmiszerkutató Állomás vizsgálatai szerint egyes spórás baktériumoknak különösen nagy a hőellenállóképességük. Ezeket a baktériumokat csak 8 órás forralással, vagy 110 fokon való hevítéssel sikerült elpusztítani. Ez a megállapítás más szóval azt jelenti, hogy a ma használatos élelmiszer-konzerválási eljárásokkal az említett baktériumokat a konzervekben nem lehet megölni, mert a 8 óráig tartó főzés teljesen tönkreteszi az illető élelmiszereket. Ennek a megfigyelésnek egyelőre inkább csak elméleti jelentősége van, mert a szokásos módon sterilizált és tartóstitott konzervek legtöbbször élvezhetőek maradnak, akár vannak bennük ilyen nagy hőellenálló baktériumok, akár nem.