

# ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

---

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 5ΗΣ ΙΟΥΝΙΟΥ 1986

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΤΡΥΠΑΝΗ

---

## ΠΕΝΗΝΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟ ΤΗΣ ΑΝΑΚΑΛΥΨΕΩΣ ΤΩΝ ΣΟΥΛΦΑΜΙΔΙΩΝ

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΥ Κ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΤΣΑΤΣΑ

*Πρό όλίγων μηνών ακριβώς την 6ην Νοεμβρίου 1985, τὸ Ἰνστιτοῦτον Pasteur, τῶν Παρισίων ἐόρτασε τὴν πεντηκονταετίαν ἀπὸ τῆς ἀνακαλύψεως τῶν σουλφαμιδίων, ἡ ὁποία ἔδωκεν ἀφορμὴν εἰς τὴν ἀνάπτυξιν τῆς χημειοθεραπείας. Ἐνας ἀπὸ τοὺς τρεῖς πρώτους ἀσθενεῖς ἀπὸ τοὺς θεραπευθέντας διὰ τῶν σουλφαμιδίων ἦτο παρὼν καθὼς καὶ ὁ μόνος ἐπιζῶν ἀπὸ τὴν παλαιὰν ὁμάδα τῶν ἐρευνητῶν τοῦ Pasteur, ὁ Φυσιολόγος Καθηγητῆς Daniel Bovet, ἀργότερον Βραβεῖον NOBEL τῆς Ἰατρικῆς.*

*Ἀλλά... ὅλοι ἐγνωρίζαμεν ὅτι ὁ ἐφευρέτης τῶν σουφλαμιδίων ἦτο ὁ Γερμανὸς Domagk. Πρέπει νὰ θέσωμεν μίαν τάξιν εἰς τὰς ἡμερομηνίας αὐτὰς καὶ νὰ ὑπομνήσωμεν τὴν ἀτμόσφαιραν τῆς ἐποχῆς ἐκείνης.*

*Πρὸ ἑκατὸν ἐτῶν, ἀκριβῶς τὸ 1885, ὁ Ehrlich παρατήρει ὅτι τὸ κνανοῦν τοῦ μεθυλενίου χρωματίζει τὰ παράσιτα τῆς μαλάριας ἐντὸς τῶν ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων καὶ εἶχε τὴν ἰδέαν ὅτι θὰ ἠδύναντο νὰ καταστραφοῦν ἀπὸ τὴν χρωστικὴν αὐτήν. Ὁ Ehrlich θεωρεῖται ὁ πατὴρ τῆς χημειοθεραπείας, Ὁ Behring ὅμως, ἄλλος μεγάλος ἐπιστήμων, παρεδέχετο ὅτι «δυνάμεθα νὰ θεωρήσωμεν ὡς Νόμον ὅτι οἱ ἀνθρώπινοι ἴστοι ἢ τῶν ζώων εἶναι περισσότερον εὐαίσθητοι ἔναντι τῆς τοξικῆς δράσεως τῶν ἀντισηπτικῶν ἀπὸ οἰομένηποτε γνωστὸν βακτηρίδιον. Διὰ τοῦτο, ἔλεγεν, προτοῦ ἔν ἀντισηπτικὸν ἔχει τὴν πιθανότητα νὰ φονεύσῃ ἔν βακτηρί-*

διον ἢ νὰ σταματήσει τὴν ἀνάπτυξιν αὐτοῦ ἐντὸς τοῦ αἵματος ἢ τῶν ὀργάνων, τὸ ζῶον ἔχει ἤδη φονευθῆ».

Ἄς ἐξετάσωμεν ἤδη τοὺς πρωταγωνιστὰς τῆς ἀνακαλύψεως τῶν σουλφαμιδίων.

Ὁ Ernest Fourneau νεαρὸς φαρμακοποιός, ἀπὸ πλουσίαν καὶ ἀριστοκρατικὴν οἰκογένειαν τοῦ Biaritz (Νοτιοδυτικὴ Γαλλία) δὲν εἶναι ἰκανοποιημένος ἀπὸ τὰς σπουδὰς του ἐν Γαλλίᾳ καὶ ἀποφασίζει νὰ μεταβῆ εἰς Γερμανίαν πρὸς μεταπτυχιακὰς σπουδὰς. Ἐκεῖ ἐργάζεται μὲ τοὺς πλέον διακεκριμένους χημικοὺς τῆς ἐποχῆς, Emile Fischer εἰς τὸ Βερολίνον, Curtius καὶ Gatterman εἰς τὴν Χαϊδελβέργην καὶ Willstätter εἰς Μόναχον. Μετὰ τριετῆ παραμονὴν εἰς Γερμανίαν, παρὰ τὰς προσκλήσεις νὰ παραμείνῃ εἰς τὴν Γερμανίαν, ἔπρεπε νὰ προσφέρῃ τὰς ὑπηρεσίας του εἰς τὴν πατρίδα του, ἢ ὅποια, ἔλεγε, ὑστέρει τρομερὰ ἔναντι τῆς Γερμανίας ἀπὸ βιομηχανικῆς ἀπόψεως, ἀφοῦ ἡ Γαλλία ἦτο ὑποχρεωμένη νὰ εἰσάγῃ ἀπὸ τὴν Γερμανίαν ὅλας τὰς πρώτας ὕλας διὰ τὴν βιομηχανίαν τῶν φαρμάκων.

Εἰς τὴν Γαλλίαν εἶχεν ἰσχυροὺς φίλους, τοὺς βιομηχάνους ἀδελφοὺς Rouleuc (ἀργότερον ἡ φήρμα Rhône-Rouleuc). Ὁ Fourneau εἰς τὴν Γαλλίαν ἀναλαμβάνει τὴν διεύθυνσιν τῶν ἐρευνῶν τῶν ἐργοστασίων Rouleuc, ἔχει ἄφθονα ὕλικά μέσα καὶ παρασκευάζει τὸ 1904 τὴν ὑπ' αὐτοῦ ἀνακαλυφθεῖσαν Stovaine (ἐκ τοῦ ὀνόματος τοῦ Stove-Fourneau), ἐν ἑκ τῶν πρώτων συνθετικῶν τοπικῶν ἀναισθητικῶν, τοῦ ὁποίου ἡ δρασία εἶναι παραπλησία ἐκείνης τῆς κοκαΐνης, χωρὶς νὰ ἔχῃ τὰς τοξιμανογόνους αὐτῆς ιδιότητας. Ὡς μᾶς διηγεῖτο ἀργότερον ὁ ἴδιος, παρ' ὀλίγον νὰ σταματήσῃ ἐκεῖ ὀριστικῶς ἡ σταδιοδρομία του, διότι μία ἔκρηξις ἔλαβε χώραν ἐκ τῆς χρήσεως τοῦ μαγνησίου, παρὰ τὰς συμβουλὰς τοῦ ἐφευρέτου τῆς ἀντιδράσεως Grignard, ἡ ὁποία ἐθρυμμάτισε τὸ ἐργαστήριον, χωρὶς εὐτυχῶς θύματα.

Ὁ Fourneau εἶχεν ἀκαταμάχητον πίστιν εἰς τὴν χημειοθεραπείαν τὴν ὁποίαν κατώρθωσε νὰ μεταφνεύσῃ καὶ εἰς τὸν φίλον του Roux, Διευθυντὴν τοῦ Ἰνστιτούτου Pasteur τῶν Παρισίων.

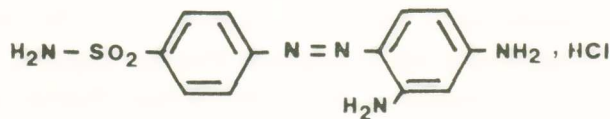
Ὁ τελευταῖος οὗτος ἴδρυνε τότε τὸ τμήμα τῆς «θεραπευτικῆς χημείας» (Chimie Therapeutique) εἰς τὸ Ἰνστιτούτον Pasteur καὶ οἱ Emile Roux καὶ Camille Rouleuc συνεφώνησαν ὅπως ἡ πρᾶξις αὐτὴ γίνῃ χωρὶς νὰ βλάβῃ τὰς σχέσεις μὲ τὴν βιομηχανίαν καὶ ὁ Fourneau εἰσῆρχετο εἰς τὸ Ἰνστιτούτον Pasteur ὡς Διευθυντῆς ἀντιπρόσωπος τῆς Βιομηχανίας Rouleuc. Βεβαίως, τὰ κακὰ πνεύματα δὲν ἔλειψαν διὰ νὰ διαδώσουν ὅτι τὸ Ἰνστιτούτον Pasteur μὲ τὰς ἐρεῦνας τοῦ Fourneau θὰ ὠφέλει τὴν βιομηχανίαν Rhône-Rouleuc. Εἰς τὴν πραγματικότητά ἐγένετο ἕνας εὐτυχῆς «γάμος» μεταξὺ Ἰνστιτούτου Pasteur καὶ τῆς Rhône-Rouleuc μὲ «κουμπάρον», ἐὰν μοῦ ἐπιτρέπεται, τὸν Ernest Fourneau. Ὑπῆρξε

μιά μακρὰ καὶ λίαν καρποφόρος συνεργασία καὶ τὸ Ἰνστιτούτον *Pasteur* μὲ τὸν *Fourneau* τοῦ τμήματος θεραπευτικῆς Χημείας ἐγένετο Διεθνὲς Ἐρευνητικὸν Κέντρον, ὅπου δεκάδες ἐρευνητῶν ἀπὸ ὅλων τὸν κόσμον συνέρρεον ἐκεῖ.

Ὁ *Fourneau*, ἐκτὸς τῶν ἐξαιρετικῶν ἐπιστημονικῶν ἰκανοτήτων του, εἶχε καὶ ὀργανωτικὸν πνεῦμα. Ὄργάνωσε τὸ ἐργαστήριόν του μὲ τὴν συνεργασίαν τοῦ ζεύγους *Trefouel*, χημικῶν, τοῦ μικροβιολόγου *Nitti* (υἱοῦ τοῦ ἄλλοτε πολιτικοῦ ἀνδρὸς τῆς Ἰταλίας) καὶ ἐνὸς νεαροῦ φαρμακολόγου Ἑλβετοῦ, τοῦ *Daniel Bonet*. Μὲ τὴν ὁμάδα αὐτὴν εἰργάσθη ἐπὶ μακρὸν μὲ μεγάλην ἐπιτυχίαν καὶ ἐδημοσίευσαν λαμπρὰς ἐργασίας. Αἱ ἀνακαλύψεις αἱ ὁποῖαι ἔγιναν εἰς τὸ ἐργαστήριον αὐτὸ εἶναι ἐκπληκτικά. Αἱ ἐργασίαι ἐπὶ τοῦ ἀρσενικοῦ, αἱ ὁποῖαι κατέρριψαν τὰς ἀντιλήψεις τοῦ *Ehrlich* θεωροῦνται κλασσικά. Πλὴν τῶν ἐνώσεων κατὰ τῆς μαλάριαις καὶ τοῦ ἀχρόου τρυπανοκτόνου *205B-309F*, εἶχαν ἀποδείξει ὅτι καὶ τὰ ἀρρεναρσονικά ὀξέα, εὐκολωτέρας παρασκευῆς, εἶχαν τὰς αὐτὰς θεραπευτικὰς ιδιότητας μὲ τὰ ἀρσеноβενζόλια. (Βλέπε μεταξὺ ἄλλων τὸ *Stovarsol* ἐκ τοῦ ὀνόματός του, μεγάλης θεραπευτικῆς δράσεως καὶ εὐρείας χρήσεως).

Ἀπὸ τὴν ἄλλην πλευρὰν τοῦ *Pήνον*, ἡ Γερμανία ἀνεγεννᾶτο ἀπὸ τὰ ἐρείπια τοῦ *Ἰου Παγκοσμίου Πολέμου*, ἡ Βιομηχανία ἀνεπτύσσετο ἐκ νέου καὶ ὁ *Χίτλερ* εἰς τὸν ὁποῖον ἐπίστευον, ἦτο εἰς τὴν ἀρχὴν καὶ προώθει τὰ πάντα.

Αὐταὶ ἦσαν αἱ συνθήκαι καὶ τὰ πνεύματα αὐτὴν τὴν ἐποχὴν, ὅταν ἐμφανίζεται ὁ φυσιολόγος *Domagk*. Σπανίως ἐπιστήμων ὀπλίσθη μὲ περισσοτέραν ὑπομονὴν καὶ ἐπιμονὴν. Εὕρισκόμενος ἐνώπιον μιᾶς κολοσσιαίας συλλογῆς χρωμάτων τῆς *I. G. Farben-Industrie* ἀρχίζει νὰ ἐρευνᾷ τὰ διάφορα προϊόντα. Ἡ προσοχὴ του ἐστράφη κυρίως εἰς τὰ ἀζωχρώματα τὰ ἐνέχοντα καὶ σουφλαμιδικὴν ὁμάδα. Τὰ ἐξήταξε λεπτομερῶς, ὅπου μίαν ἡμέραν συνήντησεν ἕνα ἀντιπρόσωπον τῆς ὁμάδος αὐτῆς ὁ ὁποῖος, εἶχε παρασκευαστῆ ὀλίγον ἐνωρίτερον διὰ πρώτην φορὰν, τὸ 1932 ὑπὸ τῶν *Mietsch* καὶ *Klarer* εἰς τὰ ἐργαστήρια τῆς *Bayer* καὶ τὸ ὁποῖον ἦτο δραστικὸν ἐναντι τῆς στρεπτοκοκκικῆς σηψαιμίας τοῦ ποντικοῦ. Τὸ προϊόν τοῦτο εἶναι τὸ ὕδροχλωρικὸν ἅλας τοῦ σουλφοναμιδο-4 διαμινο-2', 4' ἀζωβενζολίου καὶ ἀνταποκρίνεται εἰς τὸν τύπον:

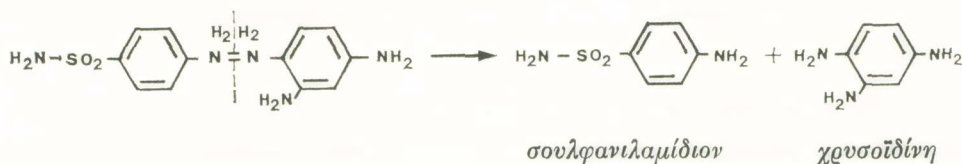


Λόγω τοῦ θεραπευτικοῦ ἐνδιαφέροντος τὸ προϊόν τοῦτο ἐτέθη εἰς τὸ ἐμπόριον ὑπὸ τὸ ὄνομα *Prontosil* ὑπὸ τῆς *Bayer*.

Τὰ ἀποτελέσματα τῶν ἐρευνῶν τοῦ *Domagk* ἐδημοσιεύθησαν τὸν Φεβρουάριον 1935.

Μόλις ὁ *Fourneau* ἔλαβε γνῶσιν τῆς δημοσιεύσεως, ἀντελήφθη τὸ ἐνδιαφέρον τῆς ἀνακαλύψεως, τὸ ὁποῖον κατέρριπτε τὰς μέχρι τοῦδε δοξασίας ὅτι τὰ χημικὰ προϊόντα εἶναι ἀκατάλληλα πρὸς ἐσωτερικὴν χρῆσιν λόγῳ τῆς μεγάλης τοξικότητος καὶ συγχρόνως δὲν ἐπίστευσεν ὅτι χρώματα ὡς τὸ *Prontosil* δροῦν ὡς τοιαῦτα (αὐτὰ καθ' ἑαυτὰ) καὶ ὅτι ἔπρεπε νὰ ὑποστοῦν εἰς τὸν ὄργανισμόν κάποιαν ἐπεξεργασίαν, τοσούτω μᾶλλον καθόσον τὸ *Prontosil* ἔδρα *In-vivo* καὶ ὄχι *In-vitro*.

Ἀνέθεσε λοιπὸν ὁ *Fourneau* εἰς τὴν ομάδα του νὰ διερευνήσῃ τὸ θέμα, κατέληξε δὲ εἰς τὸ συμπέρασμα ὅτι τὸ *Prontosil* διὰ τὴν δράσιν ἔπρεπε νὰ διασπασθῇ εἰς τὸν διπλοῦν δεσμόν ἐντὸς τοῦ ὄργανισμοῦ) εἰς π-ἀμινοφαινυλο-σουλφοναμίδιον καὶ τὴν ἀμίνην χρυσοϊδίνη. Τοῦτο ἀπεδείχθη πειραματικῶς τόσον εἰς τὰ πειραματόζωα ὅσον καὶ εἰς τὸν ἄνθρωπον ὅπου ἀνευρέθησαν καὶ τὰ δύο τμήματα τῆς διασπάσεως.



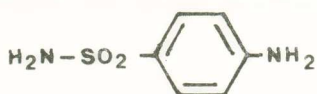
Αἱ ἐρευναι αὗται ἐδημοσιεύθησαν τὸν Νοέμβριον τοῦ 1935 καὶ ἐπεσφράγισαν τὰς ἀντιλήψεις τῆς ομάδος *Pasteur* ἢ ὁποία, νομίζω ὅτι πρέπει νὰ θεωρεῖται καὶ ἡ πραγματικὴ ἐφευρέτρια. Τὸ προϊόν τοῦτο, χορηγηθὲν εἰς ἀσθενεῖς, ἔδωκε καταπληκτικὰ ἀποτελέσματα. Δύο θέματα ἀνακύπτουν ἀμέσως: Ἴον διατί δὲν ἐμφανίζεται εἰς τὴν δημοσίευσιν τὸ ὄνομα τοῦ *Fourneau* ἀλλὰ μόνον τῶν συνεργατῶν του; Δὲν θὰ εἰσέλθω εἰς λεπτομερείας τοῦ ἀνταγωνισμοῦ ποῦ ὑπῆρχε μεταξὺ *Bayer* καὶ *Rhône-Poulenc*. Θὰ ἀναφέρω μόνον μίαν φράσιν ἐπιστολῆς μεταξὺ *Hörlein*, Διευθυντοῦ ἐρευνῶν τοῦ *Bayer* πρὸς τὸν *Fourneau*, ὅπου ὁ πρῶτος τοῦ ἔγραφε: «Φαντάζεσθε ὅτι δὲν εἶχαμε σκεφθῆ πρὸ ὑμῶν εἰς τὸ *Prontosil Album*;» Ὁ *Fourneau* ἀπεδείχθη καλὸς παίκτης μὴ ὑπογράφων τὸ ἄρθρον.

Τὸ 2ον θέμα εἶναι τὸ π-ἀμινο-φαινυλο-σουλφοναμίδιον, τὸ ὁποῖον ἔλαβε τὸν ἀξίοντα ἀριθμὸν τοῦ ἐργαστηρίου *Fourneau* *F1162*, εἶχε προηγουμένως παρασκευασθῆ τὸ 1906 ὑπὸ τοῦ *Gelmo*, συνεπῶς ὡς χημικὴ ἔνωσις δὲν ἠδύνατο νὰ προστατευθῆ διὰ διπλώματος εὑρεσιτεχνίας. Τὴν ἐποχὴν ἐκείνην δὲν ἦτο δυνατὸν νὰ προστατευθοῦν αἱ ἐφαρμογαί, μόνον ἐν μέρει ἢ οἱ τρόποι παρασκευῆς του ἠδύνα-

το να προστατευθῶν διὰ διπλώματος εὐρεσιτεχνίας. Τὸ προϊόν δὲν ἐνδιέφερε τὴν Rhône-Poulenc, διὰ τὸν λόγον τοῦτον καὶ προσεφέρθη ὑπὸ ἄλλον εἰς τὸν ἰατρικὸν κόσμον ὑπὸ τὸ ὄνομα Neococyl. Ἐκτοτε τὸ προϊόν ἐξεμεταλλεύθησαν ὑπὸ διάφορα ὀνόματα διάφορα ἐργαστήρια, τὰ ὁποῖα ἀντιπαρέρχομαι. Ὁ πόλεμος τῶν διπλωμάτων εὐρεσιτεχνίας καὶ αἱ μεταβολαὶ εἰς τὴν Νομοθεσίαν ποὺ τὰ ἀφορᾷ ἀρχίζει.

Ἄλλὰ θὰ ἦτο σκόπιμον νὰ ἐξετάσωμεν δύο ἄλλα θέματα τὰ ὁποῖα ἀπορρέουν ἀπὸ τὴν ἀναζήτησιν τοῦ σουλφαμιδίου.

1ον. Πῶς δρᾷ τοῦτο; ὁ μικροοργανισμὸς διὰ νὰ ζήσῃ ἔχει ἀνάγκην τῆς γνωστῆς βιταμίνης φολικὸν ὀξύ, τὸ ὁποῖον παράγουν οἱ μικροοργανισμοί. Τὸ φολικὸν ὀξύ περιέχει εἰς τὸ μόριόν του τὸ π-ἀμινοβενζοϊκὸν ὀξύ τὸ ὁποῖον εἶναι ἀνταγωνιστῆς τοῦ σουλφαμιδίου.



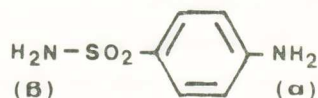
σουλφαμίδιον



π-ἀμινοβενζοϊκὸν ὀξύ

Τὸ τελευταῖον τοῦτο καταλαμβάνει τὴν θέσιν τοῦ π-ἀμινοβενζοϊκοῦ ὀξέος καὶ οὕτω τὸ μικρόβιον στερούμενον τοῦ φολικοῦ ὀξέος ἀποθνήσκει. Τὸ σουλφαμίδιον, ἄρα δρᾷ ὡς μικροβιοστατικὸν καὶ οὐχὶ μικροβιοκτόνον. Βεβαίως ἡ ἐρμηνεία αὕτη εἶναι ὑπὸ τὴν ἀπλῆν αὐτῆς μορφήν, διότι δὲν εἶναι δυνατὸν ἐδῶ νὰ ἀναπτυχθῆ περισσότερον.

2ον. Ποῖαι αἱ σχέσεις μεταξὺ συντάξεως καὶ φαρμακολογικῆς ἐνεργείας; Ἐὰν ἐξετάσωμεν τὸ μόριον τοῦ ἀπλοῦ σουλφαμιδίου,



(B)

(α)

τέσσαρα τινὰ δύνανται νὰ συμβοῦν:

1ον. ὑποκατάστασις ἐπὶ τοῦ ἀρωματικοῦ πυρῆνος: οὐδεμία δρᾷσις παρατηρεῖται.

2ον ὑποκατάστασις ἐπὶ τῆς ἐλευθερίας ἀμινομάδος (α). Ἀπεδείχθη ἀπὸ τὸ Prontosil ὅτι διὰ νὰ δρᾷσῃ In-νίνο πρέπει νὰ ἐλευθερωθῆ ἡ ἀμινομάς.

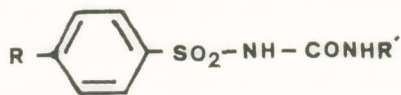
3ον Μετάθεσις τῆς ἐλευθέρου ἀμινομάδος (α) ἀπὸ τῆς θέσεως πάρα εἰς θέσιν ορθο- ἢ μετα. Ἡ βακτηριοκτόνος δρασὶς ἐξαλείφεται τελείως καὶ τοῦτο εἶναι φυσικὸν διότι διὰ τὴν ἀντικαταστήσῃ τὸ π-ἀμινοβενζοϊκὸν ὀξὺ ἐντὸς τοῦ φολικοῦ ὀξέος, πρέπει τὸ σουλφοναμίδιον νὰ ἔχη τὴν ἀμινομάδα εἰς θέσιν πάρα.

4ον. Παραμένει ἡ ἀμινομάς (β) συνδεδεμένη εἰς τὴν ομάδα  $SO_2$ . Εἶναι ἡ κυρίως ὑποκατάστασις ἡ ὁποία ἔδωκε τὰ πλέον ἐνδιαφέροντα σουλφοναμίδια τὰ ὁποία παρεσκευάσθησαν καὶ ἐδοκιμάσθησαν κατὰ μυριάδας. Ἐντὸς μιᾶς εἰκοσαετίας ἀπὸ τῆς ἀνακαλύψεως τοῦ πρώτου σουλφοναμιδίου, πλέον τῶν 5.000 νέων προϊόντων παρεσκευάσθησαν καὶ ἐδοκιμάσθησαν καὶ ὁ κατάλογος δὲν ἔχει κλείσει. Θὰ ἀναφέρωμεν ἀπλῶς τὰ σπουδαιότερα ἐκ τούτων τὰ ὁποία ἐξ ἀρχῆς εἶχον εὐρείαν ἐφαρμογὴν καὶ παρεσκευάσθησαν κατὰ τόνους. Σουλφαπυριδίνη (Dagenan), Sulfathiazol, (Thiazomide) σουλφαγονανιδίνη (Ganidan) Sulfamethazole, Sulfacetamide κ.λπ., ἅπαντα χρησιμοποιούμενα εἰσέτι καὶ τὸ μητρικὸν δι' ἐξωτερικὴν μόνον χρῆσιν, μὲ γενικὸν τύπον  $H_2N-C_6H_4-SO_2NHR$  ὅπου R ὁ ὑποκαταστάτης πὸν διαφοροποιεῖ τὴν δρασίν. Ὁ πόλεμος τῶν διπλωμάτων εὐρεσιτεχνίας ἐξακολουθεῖ μὲ ἐντονώτερον ρυθμὸν καὶ δὲν γνωρίζει κανεὶς τί νὰ προστατεύσῃ. Ἀρκεῖ νὰ ἀναφερθῇ ὅτι εἰς τὴν Ἀγγλίαν κατετέθη δίπλωμα τῆς Ciba καὶ May-Baker τὸ ὁποῖον ἐκάλυπτε 97 ἑκατομμύρια νέα προϊόντα τὰ ὁποία οὐδέποτε παρεσκευάσθησαν. Συμφωνοῦν τελικῶς ὅτι μόνον ἐκεῖνα τὰ διπλώματα ἔχουν νομικὴν ὑπόστασιν, τὰ ὁποία περιγράφουν λεπτομερῶς τὰ παρασκευασθέντα προϊόντα.

Ἄλλὰ, ἰδοῦ ὅτι ἡ πενικιλίνη κάμνει τὴν ἐμφάνισίν της εἰς τὴν Θεραπευτικὴν καὶ ἐξοστρακίζει προσωρινῶς τὰ σουλφαμίδια, τῶν ὁποίων ἡ ἔρευνα ἐλαττοῦται σημαντικῶς. Τοῦτο, ὅμως δὲν διαρκεῖ ἐπὶ μακρὸν διότι δὲν ἄργησαν νὰ ἐμφανισθοῦν τὰ πρῶτα πενικιλινο-ἄντοχα μικροβία. Μέχρις ὅτου εὐρεθοῦν ἄλλαι πενικιλίνας, ἡ ἔρευνα ἐπὶ τῶν σουλφαμιδίων καθίσταται ἐντονωτέρα καὶ οὕτω ἡ θεραπευτικὴ πλουτίζεται μὲ νέα πολὺ περισσότερον δραστικὰ σουλφαμίδια, τὰ λεγόμενα μακρὰς διαρκείας ἢ βραδείας ἀπορροφήσεως. Ἀρκεῖ μία ἐφ' ἅπαξ ἡμερησία δόσις ἀντὶ τῶν συχνῶν ἀνὰ τετράωρον ἢ ἐξάωρον ὡς μὲ τὰ ἄλλα. Βεβαίως καὶ αἱ παρενέργειαι γίνονται συχνότεραι. Τὰ σουλφαμίδια ταῦτα φέρουν ἑτεροκυκλικὰς ὑποκαταστάσεις ἐπὶ τοῦ ἀζώτου τῆς σουλφαμιδικῆς ομάδος.

Σχετικῶς μὲ τὰς παρενεργείας παρατηρήθησαν τυχαίως δύο εἰς τινα προϊόντα, αἱ ὁποῖαι ἔδωκαν ἀφορμὴν νὰ ἀναπτυχθοῦν δύο νέα κατηγορίαι χρησίμων σουλφαμιδίων. Πράγματι οἱ ἱατροὶ Jamboin καὶ Loubatieres (1942) ἀπὸ τὸ Montpellier κατὰ τὴν χρῆσιν ἑνὸς νέου σουλφαμιδίου περιέχοντος εἰς τὸν ὑποκαταστάτην θειῶν, δὲν παρατήρησαν μεγάλην ἀντιμικροβιακὴν δρασίν ἀλλὰ τουναντίον παρατήρησαν ὅτι ὁ ἀσθενὴς παρουσίασε ὑπογλυκαιμικὰ φαινόμενα. Τὰ

υπογλυκαιμικά σουλφαμίδια ἐγεννῶντο. Τὰ σουλφαμίδια ταῦτα ἀναπτυχθέντα κυρίως ὑπὸ τῆς Γερμανικῆς Σχολῆς ἀντιστοιχοῦν εἰς τὸν γενικὸν τύπον



εἶναι δηλ. σουλφαμίδια, παράγωγα τῆς οὐρίας, φέροντα ὑποκαταστάτην ἐπὶ τῆς σουλφαμιδικῆς ὁμάδος, ὑπόλοιπον τῆς οὐρίας. Ἀναφέρομεν τὸ *Rastinon*, τὸ *Diabinese* τὸ *Tolinase* καὶ ἄλλα. Τὰ προϊόντα ταῦτα χορηγούμενα ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντικαθιστοῦν ἐν πολλοῖς τὴν παρεντερικὴν χορήγησιν τῆς ἰνσουλίνης. Ἐξ ἄλλου, ἤδη ἀπὸ τοῦ 1940, ἀνεκαλύφθησαν, ὅπως τυχαίως, κατὰ τὴν διάρκειαν κλινικῶν μελετῶν, αἱ διουρητικαὶ ιδιότητες ὠρισμένων σουλφοναμιδίων. Τὸ κεφάλαιον τοῦτο ἀνεπτύχθη ταχύτατα καὶ ἡ θεραπευτικὴ ἐπλουτίσθη μὲ λίαν πολὺτιμα διουρητικὰ-αντιυπερτασικὰ σουλφοναμίδια, ὅπου ἡ σουλφαμιδικὴ ὁμὰς εἰσέρχεται εἰς πλεῖστα νέα μόρια. Ἀναφέρομεν, *Chlorothiazide*, *Esidrex*, *Renese*, *Hygroton*, *Lasix* καὶ ἄλλα.

Αὐτὴ ὑπῆρξε ἡ καταπληκτικὴ σταδιοδρομία τῶν σουλφοναμιδίων, ἡ ὁποία ἐξακολουθεῖ ἀκάθεκτος τὸν δρόμον της. Καὶ νὰ σκεφθῆ κανεὶς ὅτι ἐὰν ἡ πενικιλλίνη, ἀνακαλυφθεῖσα τὸ 1929, παρεσκευάζετο καὶ χρησιμοποιεῖτο ἐνωρίτερον, ἴσως δὲν ἀνεκαλύπτοντο ποτὲ τὰ σουλφοναμίδια.