

# OD PRVE OBJAVE ODKRITJA MORFINA (1805) DO NJEGOVEGA MEDNARODNEGA PRIZNANJA (1817) FROM THE FIRST REPORT ON DISCOVERY OF MORPHINE (1805) TO ITS INTERNATIONAL RECOGNITION (1817)

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Aleš Krbavčič, mag. farm.  
Prof. dr. Slavko Pečar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: ales.krbavcic@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Leto 2017 predstavlja dvestoletnico priznanja odkritja morfina. Ob tej priložnosti bomo osvetlili okolje in pomen tega

### POVZETEK

Ob dvestoletnici uradnega priznanja odkritja morfina predstavljamo Friedricha Wilhelma Adama Sertürnerja, njegovo življenjsko pot od lekarniškega pomočnika do lekarnarja in raziskovalca, ki je prvi izoliral morfin iz opija, ga preizkusil (na živalih in na ljudeh), uspel po več kot desetih letih prepričati o svojem odkritju tudi strokovno javnost in sklenil svoje življenje kot prvi odvisnik od morfina. Njegovo odkritje je spremenilo poglede na izolacijo učinkovin iz rastlinskega materiala in posledično izolacijo novih alkaloidov, sprožilo je razvoj eksperimentalne farmakologije ter kemijskih modifikacij izoliranih spojin.

### KLJUČNE BESEDE:

Izolacija morfina, opij, Sertürner, 1803–1805, 1817

### ABSTRACT

This year marks a 200th anniversary of the first isolation of morphine from opium conducted by Friedrich Wilhelm Adam Sertürner. He was working as a pharmacy assistant and later became a researcher whose discovery had a significant influence on the isolation of other alkaloids from plants. Sertürner gave an impetus to development of experimental pharmacology and improvement of isolation techniques, semi-synthetic and total synthetic chemistry, and structure-activity studies in the pharmaceutical chemistry. He tested the isolated compound in animals and humans, managed to convince the professional community of his discovery after more than ten years, and became the first morphine addict.

### KEY WORDS:

Isolation of morphine, opium, Sertürner, 1803-1805, 1817

dogodka. Poskušali bomo tudi potegniti vzporednice med takratnimi in današnjimi časi z ambicijo poiskati odgovore na hipotetično vprašanje, ali bi bilo v današnjih časih še mogoče odkriti morfin.

Nenavaden primer je enemu od avtorjev tega prispevka (prof. Krbavčiču) pred leti omogočil dostop do originalnega tipkopisa, posvečenega 150. obletnici rojstva Friedricha Wilhelma Adama Sertürnerja (v nadaljevanju Sertürner). Tipkopolis (1) mu je zaupala magistra Breda Bernot (slika 1)





*Slika 1: Breda Bernot\* na oknu lekarnе Raths-Apotheke v Hamelnu (slika je iz osebnega arhiva B. Bernot).*

*Figure 1: Breda Bernot in pharmacy Raths-Apotheke in Hameln (photo: personal archive of B. Bernot).*



*Slika 2: Lekarna Raths-Apotheke (slika je iz osebnega arhiva B. Bernot).*

*Figure 2: Pharmacy Raths-Apotheke (photo: personal archive of B. Bernot).*

\* Breda Požar Bernot (rojena 17. 07. 1921 v Narinu, občina Pivka) se je po italijanski okupaciji Istre in Primorske z družino preselila v Brežice. Po končani gimnaziji v Ljubljani je začela s študijem farmacije na Vseučilišču v Zagrebu. Zaradi vojne je študij delno prekinila in diplomirala 29. julija 1947. Takoj po diplomi je bila razporejena na delo v Ljubljano, v Lekarno Miklošič v zgradbi Zavoda za zdravstveno zavarovanje. Zaradi številnih ambulant zdravstvenega doma v tej stavbi je imela lekarna pomembno vlogo pri oskrbovanju pacientov z galenskimi in magistralnimi zdravili ter s takrat prihajajočimi gotovimi zdravili. Magistra Breda Bernot je svetovala pri izdelavi galenskih zdravil v laboratoriju, predvsem pa je bila priljubljena pri neposredni izdaji zdravil pacientom. V tej lekarni je delovala vse do upokojitve. Za zasluge v lekarništvu in za delo v društvu je na simpoziju Slovenskega farmacevtskega društva v Portorožu 2006 prejela Minařikovo priznanje. Od magistre Brede Bernot smo se poslovili 20. avgusta 2015 na ljubljanskih Žalah.

kot spomin na svoje delo v lekarni Raths-Apotheke v Hamelnu (slika 2), ki je še danes aktivna lekarna v rokah družine Kerstein, naslednikov Sertürnerja. Magistra Bernot, ki je bila zaposlena kot farmacevtka *receptarius* v Lekarni Miklošič v Ljubljani, je prišla v Raths-Apotheke na izpopolnjevalni študijski obisk v obdobju od 2. 1. 1957 do 1. 4. 1957. Njen obisk v tej lekarni, katere prvotni lastnik je bil Sertürner, tako povezuje našo farmacijo z odkriteljem morfina.

Avtor zgoraj omenjenega tipkopisa (1), dr. Günther Gustav Kerstein (1904–1979), je bil v petdesetih letih prejšnjega stoletja lastnik lekarnе Raths-Apotheke. To lekarno je Sertürner pridobil leta 1820. Lekarna je bila najprej nameščena v hiši mestnega sveta, ki jo je tudi ustanovil; od tod njeno ime (*die Rathausapotheke* oz. skrajšano *die Raths-Apotheke*). Na tak način so nastajale lekarnе tudi v drugih severnonemških mestih, medtem ko so se v južnonemških mestih imenovalе mestna lekarna oz. v nemščini *die Stadt-*

*sapotheke*. Sčasoma so te lekarne prešle v zasebno last lekarnarjev, pogosto pa so kot znamenje pomembnosti obdržale prejšnje ime.

Po Sertürnerjevi smrti je lekarno prevzel njegov sin Viktor Sertürner (1834–1887), ki je lekarno preselil v sosednjo stavbo. Viktor Sertürner gospodarsko ni bil posebno uspešen. Po njegovi smrti je bil od leta 1890 dalje lastnik te lekarne dr. Wilhelm Kerstein in od takrat do danes lekarno vodijo njegovi nasledniki.

Magistra Bernot se je v času svojega študijskega izpopolnjevanja priljubila lekarniški družini Kerstein ne le zaradi strokovnega znanja, temveč tudi zaradi svoje prisrčne osebnosti. Po vrnitvi v Ljubljano je do smrti vzdrževala pisne stike z njimi. O tem priča tudi spominski album, iz katerega sta sliki 1 in 2, ter podarjeni tekst (1) dr. Kersteina (originalni tipkopis) o Sertürnerjevem življenju in delu. Dr. Kerstein je imel poleg lekarniškega dela tudi predavateljsko mesto za zgodovino kemije in farmacije na Univerzi J. W. Goethe v Frankfurtu. Povzel je nekatere po družinskem izročilu še dostopne podatke in to strnil v opisu Sertürnerjevega dela (2), ki ga je magistra Bernot prevedla in v uredništvu magistre Marije Brenčič izdala kot publikacijo Sekcije seniorjev Slovenskega farmacevtskega društva (2005) (3). Bivanje magistre Bernot v nekdanji Sertürnerjevi lekarni in njene pisne vire (1, 2, 3) izkoriščamo, da bralcem približamo takratne razmere in predstavimo okoliščine odkritja morfina tudi z vidika današnjih razmer raziskovanja.

## 2 SERTÜRNER IN OKOLIŠČINE IZOLACIJE MORFINA

Sertürner se je rodil 19. 6. 1783 v kraju Schloß Neuhaus, ki je danes del Paderborna. Umril je 20. 2. 1841 zaradi uremije. Pri petnajstih letih je v enem letu (1798) izgubil očeta in kmalu zatem še botra ter tako ostal brez sredstev za preživljanje. Zato se je leta 1799 zaposlil pri tamkajšnjem provizorju, lekarnarju Franzu Antonu Cramerju, v knežješkofijski lekarni v Paderbornu. Začel je kot učenec (*discipulus*) brez ustrezne predhodne izobrazbe, ko je bil star šestnajst let. Ob koncu šolanja je kot pomočnik pristopil k izpitu za samostojnega lekarniškega delavca (*laboratorius*) pri deželnem zdravniku (*physicus*) dr. Schiffrerju. Z izbranimi pohvalami mu je ta leta 1803 izstavil spričevalo in Sertürner je potem še pet let delal v Paderbornu, do leta 1808. Ko so knežješkofijsko lekarno ukinili, je nadaljeval lekarniško prakso v lekarni v mestu Einbeck

na Spodnjem Saškem. Leta 1809 je opravil še lekarniški izpit, vendar zaradi spremenjenih zakonov po koncu Napoleonove vladavine ni mogel obdržati koncesije. Leta 1820 mu je uspelo kupiti lekarno v mestu Hameln ob Wezeri, kjer je delal do smrti. Pri rutinskih delih v lekarni mu je veliko pomagala žena Leonore von Rettberg, s katero se je poročil leta 1821. Njegov provizor v Hamelnu je bil vsa leta lekarnar Carl Firnhaber, ki ga je razbremenil pri lekarniškem delu in mu omogočal poglobljeno raziskovalno delo (1, 2, 4).

Danes bi lahko rekli, da se je Sertürner izobraževal »ob delu«. Pri tem je bil uspešen, saj je prehodil pot od učenca do lekarnarja. Žal takratna akademska stroka, predvsem zdravniški krogi, izobraževanja »ob delu« ni priznavala. Odsotnost akademske izobrazbe mu je ves čas povzročala težave in mu grenila življenje, kar se je odražalo tudi na njegovem psihičnem počutju.

Med trdim delom lekarniškega pomočnika se je srečal s težavo odmerjanja pri izdelavi pripravkov iz opija. Sertürner in tudi mnogi drugi so poskušali najti rešitev za spremenljivo in nepredvidljivo moč opijeve tinkture, opijevih trituracij in takratnih drugih pripravkov iz opija. Znano je, da so opij v tistih časih pogosto ponarejali in da je bil odvisno od geografskega izvora ter načina nabiranja različno učinkovit zaradi razlik v vsebnosti učinkovine (*principium somniferum*) pri različnih dobavah opija (5).

Sertürner se je kot zagnan mladenič lotil iskanja in izolacije *principium somniferum* iz opija. Pri delu je uporabljal skromno opremo, ki je bila na voljo v lekarni, delal pa je v času, ko je bila lekarna zaprta. Najbolj pomembno pa je bilo, da je imel za raziskovalno delo proste roke in ga lastnik lekarne pri delu ni oviral (1).

Če dogajanje predstavimo v luči današnjega časa: Sertürner (mladi raziskovalec brez mentorja) se je samoiniciativno lotil raziskovalnega projekta, ki je na začetku kazal značilnosti aplikativnega projekta brez predvidljivih posledic in gospodarskih učinkov. Raziskoval je v svojem prostem času in brezplačno. Ni imel napisane niti odobrene vsebine raziskovalnega projekta, nihče tudi ni recenziral njegove ideje, ki bi jo, gledano skozi današnjo optiko, z veliko verjetnostjo zavrnili zaradi čisto banalnih dejstev: izvajalec projekta ni imel mentorja, ustrezne izobrazbe niti ustrezne opreme. Tudi vsebinski zadržki recenzentov bi bili najbrž uničujoči za projekt, ker Sertürner na začetku svojega iskanja *principium somniferum* ni vedel, da bo imel njegov produkt alkalne lastnosti. V tem delu njegova raziskava že posega v področje temeljnih raziskav, ker je odkril, da so v opiju alkalne spojine z močnim biološkim delovanjem. Odkritje je kasneje pripeljalo do izolacij še številnih novih alka-

loidov iz drugih rastlin. Če bi v »projektu« navedel, da bo izoliral alkalne komponente, bi ga recenzenti gladko zavrnili, ker je v tistih časih splošno veljalo mnenje Carla Scheeleja, da so v rastlinah samo kisle ali nevtralne spojine. Scheele je namreč pred tem iz rastlin izoliral citronsko, jabolčno, oksalno in galno kislino, kar naj bi bil zadosten dokaz, da so v rastlinah samo kisline. Vidimo torej, da je bilo Sertürnerjevo delo »čisto« raziskovanje, ki bi ga zelo težko delili na temeljno oziroma aplikativno. Rezultati so bili tako praktično uporabni kot temeljni, ker so pomenili prelom s starimi pogledi.

Današnji kriteriji za prijavljanje raziskovalnih projektov bi torej mladega Sertürnerja ustavili že na samem začetku. Takratne razmere k sreči niso bile tako strukturirane in tako podrobno opredeljene kot danes. Žal pa so obstajali drugi razlogi, ki bi lahko mladega Sertürnerja onemogočili že na začetku, če bi širša okolica vedela za njegovo početje. Na slednje sklepamo preko kasnejših dogodkov, ko mu zdravniška stroka dolgo časa ni dala priznanja za njegovo odkritje, niti se ni zavedala pomena odkritih alkalnih spojin v rastlinah. Zato je bila dejanska prehojena pot mladega Sertürnerja povsem logična: raziskave so potekale v odsotnosti vedenja strokovne javnosti ter v manj poznanem oz. nepoznanem kraju na obrobju glavnih znanstvenih in raziskovalnih tokov. Sertürner je imel samo močno voljo, motivacijo in jasen cilj, ki ga je želel doseči. Sproti je logično reševal težave ovrednotenja delnih in končnih rezultatov ter, kar je glavno, imel je proste roke pri delu. Tako je odkritje *principium somniferum* leta 1805 prišlo povsem nepričakovano iz majhnega nemškega mesta Paderborn v Vestfaliji po sedmih letih raziskovalnega dela. Zaradi obrobnosti Paderborna je odkritje ostalo nepoznano širši stroki še dvanajst let.

Raziskovalci so že v Sertürnerjevih časih o svojih dosežkih poročali v znanstvenih revijah. Tudi takrat je veljalo, da objava dosežka v manj poznani reviji in v nacionalnem jeziku (nemščina) ne pomeni kaj dosti. Opisano se je zgodilo tudi Sertürnerju. Svoje poskuse je opisal v dveh pismih, ki ju je leta 1805 poslal uredniku Johannu Bartholomäusu Trommsdorffu, ki je takrat izdajal farmacevtsko revijo *Journal der Pharmazie*. Leta 1806 je v 14. zvezku izšlo poročilo z naslovom *Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen vom Herrn Sertürner in Paderborn* (Opis čiste makove (opijeve) kisline in kemijske raziskave opija s posebnim poudarkom na v njem novo odkrito snov in s pripadajočimi opombami gospoda Sertürnerja iz Paderborna) (2).

Trommsdorff je bil do Sertürnerjevih prispevkov zadržan in je v uvodu k članku svetoval ponovitve poskusov z večjo količino opija. Sertürner je svetovane ponovitve razumel kot nezaupanje in se na to mnenje ni takoj odzval, a je ob svojem lekarniškem delu nadaljeval s poskusi. Skupno jih je izvedel več kot 57, ponovno pa se je oglasil šele deset let kasneje, ko je že delal v Ratsapotheke v Einbecku (2). Morda bi bilo danes povsem drugače, ker bi imel »današnji« Sertürner svojo domačo spletno stran, kjer bi objavil svoje odkritje in verjetno bi ga kmalu opazili.

Ob odkritju morfina, ko je Sertürner leta 1805 že imel v rokah izolirani morfin, se je torej na prizorišču pojavil dvom urednika. Kaj je botrovalo nezaupljivosti Trommsdorffa, ne vemo. Njegova reakcija pa na Sertürnerja ni delovala najbolj spodbudno, saj se je zavil v molk kar za deset let. Danes lahko razmišljamo tudi, da Sertürnerjeva odločitev da, s pismom uredniku revije strokovno javnost seznaniti s svojim odkritjem, ni bila prava pot, ker je bila revija lokalnega dosega, nemščina pa takrat ni bila jezik znanstvene elite Evrope.

Če pogledamo, kaj se je v tistih časih dogajalo v širših okvirih, ne moremo mimo Charlesa Derosneja, ki je bil lekarnar in kemik v Parizu. Tudi on se je ukvarjal z opijem. V svojih raziskavah se je leta 1803 z ekstrakcijo opija z etanolom in z obarjanjem z vodno raztopino amonijevega karbonata dokopal do zmesi alkaloidov opija. Dobljena zmes je dajala alkalno reakcijo, kar je Derosne zmotno pripisal onečiščenju z amonijakom. Njegovi naporji za odstranitev te »nečistote« niso bili uspešni, ker pa je tudi sam razmišljal v skladu s takratnim vedenjem, da so v rastlinskem materialu le kisle ali nevtralne spojine, je zaradi alkalne reakcije izolata opustil nadaljnje delo. Derosne, ki je svoje raziskave objavil v Parizu v francoščini, za razliko od Sertürnerja, učinkov svojega izolata ni biološko vrednotil (1, 6). Gledano širše je bilo morda celo pozitivno, da Sertürner, ki je leta 1803 začel svoje raziskave v knežješkofijski lekarni v Paderbornu, objav Derosneja ni poznal.

Ker so Sertürnerju oporekali primat pri odkritju morfina (pripisovali so ga Derosneju), je veliko kasneje Pierre Robiquet na *Ecole Supérieure de Paris* na prošnjo francoskega fizika in naravoslovca Josepha Louisa Gay-Lussaca podrobno raziskal Derosnejev izolat in ugotovil, da je vseboval nar-kotin, danes bolj znan pod imenom noskapin (slika 3) (6). S tem je odkritje morfina dokončno pripadlo Sertürnerju, leto odkritja pa je postalo 1805. Za razumevanje pomembnosti tega dogodka se je pomembno spomniti, da v takratnem svetu nizke komunikacijske intenzitete raziskovalca sploh nista vedela drug za drugega. Opozoriti pa moramo še na nekaj: znanstvene elite so bile takrat locirane v pre-

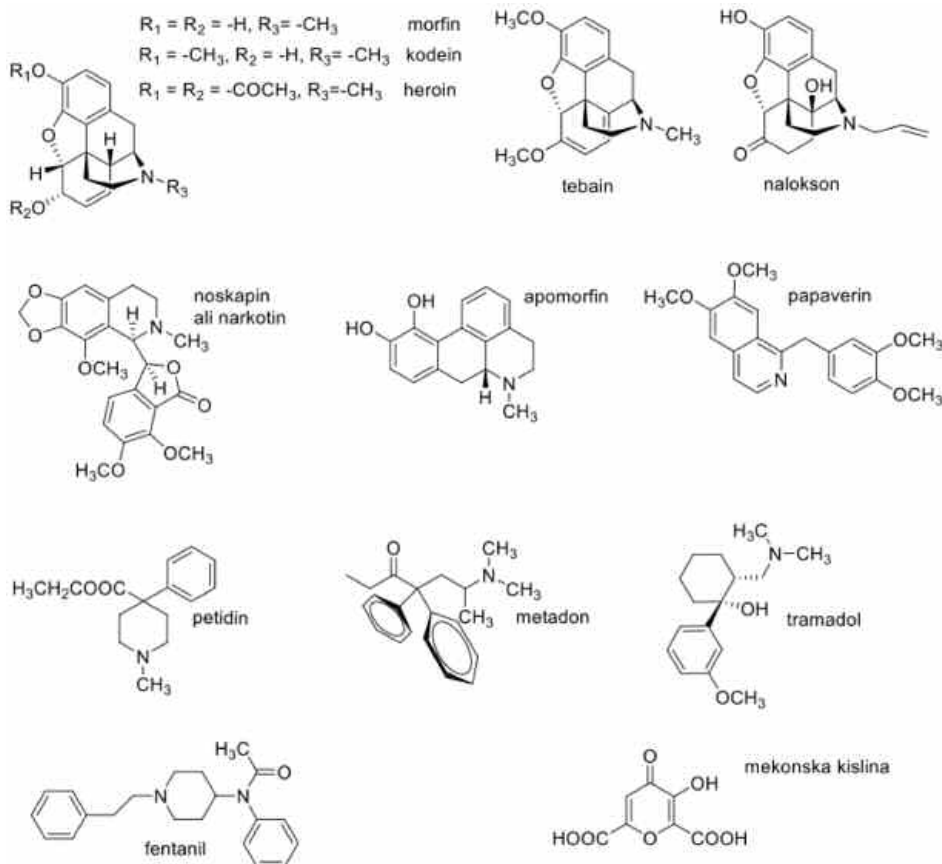
stolnicah Evrope, med katerimi sta bila Pariz in francoščina pred drugimi, in lekarniški asistent v lekarni v Paderbornu ni bil del te elite.

### 3 SERTÜRNERJEVA IZOLACIJA MORFINA IN NJEGOVO VREDNOTENJE

Sertürner je uspel najprej iz opija izolirati dotlej neznano kislino, ki jo je poimenoval opijska kislina. Danes jo imenujemo mekonska kislina ali 3-hidroksi-4-okso-4H-piran-2,6-dikarboksilna kislina (slika 3). To odkritje se je skladalo s Scheelejevim nazorom, da so v rastlinah kisle ali nevtralne snovi. Na tej stopnji pa je Sertürner napravil odločilen pre-

boj. S poskusom na psu je ugotovil, da mekonska kislina ne deluje uspavalno, kar je pomenilo, da je ta kislina le ena izmed sestavin opija, ni pa nosilka uspavalnega delovanja (2).

Povsem logičen je bil nadaljnji korak. Sertürner je vso pozornost posvetil matičnici, ki je ostala po odstranitvi mekonske kisline. Iz nje je po naalkaljenju z amonijakom izoliral trdno snov, ki je kristalizirala iz raztopine v etanolu. Ugotovil je, da izolirana snov ni topna v vodi, dobro pa se topi v očetni kislini. Z dobljenimi kristali mu je tokrat uspelo uspavati psa, ki se je kmalu prebudil, bruhal in je bil potem še dolgo nemiren. Temni, aromatično dišeči filtrat, ki je ostal po odstranitvi trdne snovi, ni imel nikakršnega učinka: poskusna miš je preživela aplikacijo filtrata brez škode (2). Sertürnerja lahko zato upravičeno proglasimo tudi za začetnika farmacevtske kemije.



Slika 3: Strukture mekonske kisline, alkaloidov iz opija (morfin, kodein, noskapin, papaverin in tebain), polsinteznih derivatov morfina (heroin in apomorfín), antagonista morfina (nalokson) in sinteznih analgetikov (petidin, metadon, fentanil in tramadol).

Figure 3: Structures of meconic acid, alkaloids from opium (morphine, codeine, noscapine, papaverine and thebaine), semi-synthetic derivatives of morphine (heroin and apomorphine) morphine antagonist (naloxone) and synthetic analgesics (pethidine, methadone, fentanyl, tramadol).

Sertürner je nadaljeval preizkušanje delovanja morfina na sebi, potem ko so mu prijatelji, ki so sprva sodelovali v preizkušanju, zaradi neugodnih in močnih učinkov odpovedali sodelovanje (7). Žal Sertürner v tej stopnji svojih raziskav ni vedel, da izolirana snov povzročča zasvojenost. Danes bi ga v skladu z današnjo zakonodajo najbrž celo kazensko preganjali zaradi posedovanja, uporabe, pridelave oziroma izdelave prepovedanih drog. Iz tako različnih pristopov v obdobju dvestotih let lahko zaključimo, da mora biti vsako odkritje umeščeno v svoj zgodovinski okvir in okoliščine (čas in prostor), ki odkritje spremljajo. Mnogo odkritij, ki so prehitevala svoj čas, niso sprejeli in pravilno ovrednotili ali pa so bila celo smrtno nevarna za odkritelje. Šele leta 1816 je Sertürner o izolaciji *principium somniferum*, kakor je odkrito snov sam imenoval, poročal v reviji *Gilbert's Annalen der Physik*, kjer je opisal tudi samopreizkus delovanja izolirane snovi. S prijatelji je zaužil v približno 45 minutah trikrat po pol grana (1 gran je približno 60 mg) v razredčenem etanolu raztopljenega morfina, skupno vsak 1,5 grana, torej skoraj 90 mg. Pred uspavanjem so se komaj rešili z zaužitjem močnega kisa, ki je takrat veljal za protistrup pri zastrupitvi z opijem. Rešilo jih je bruhanje, ki so ga blažili z magnezijevim karbonatom. Nato so za več ur zaspali. Morda jih je rešila tudi kakšna primes v izoliranem alkaloidu, npr. noskapin. Od tega trenutka dalje ni bilo več nobenega dvoma: *principium somniferum* oz. morfin je bil odkrit (8).

Danes vemo, da odmerek 200 mg morfina povzroči smrt pri odraslem človeku, ki se še ni srečal z njim. Pri preobčutljivih ljudeh je lahko dovolj že 60 mg, odvisniki pa po daljšem času lahko prenesejo tudi 3 g na dan (7).

Članek v *Gilbert's Annalen der Physik* je opazil Gay-Lussac, takratni urednik revije *Annales de chimie et de physique*, ki je takoj spoznal pomembnost odkritja. Kot zanimivost povejmo, da se je bolj kot na pomembnost odkritja »alkalne in učinkovite« spojine v rastlinskem materialu, osredotočil na vprašanje, zakaj je bilo odkritje toliko časa spregledano, in na novost, da spojina tvori kristalno sol s kislino. Zaradi njegove ocene o pomembnosti odkritja je že spomladi leta 1817 poskrbel za prevod dela v francoščino in objavo v *Annales de chimie et de physique* (3). S tem je vest o odkritju morfina postala dostopna vsej strokovni javnosti in zato letos zaznamujemo dvestoletnico od priznanja odkritja morfina.

Sertürner je iz opija izolirano snov z izrazitim uspavalnim učinkom imenoval *Morphium* (*Morpheus* je bil grški bog spanja). Nekoliko kasneje je Gay-Lussac na osnovi odkritja morfina predlagal za alkalne snovi rastlinskega porekla enotno končnico *-in* (slovenščina) oz. *ine* (angleščina) in je

Sertuernerjev morfij preimenoval v morfin. Že leta 1819 (leto po objavi) je nemški kemik Wilhelm Meissner predlagal za vse snovi z alkalno lastnostjo, izolirane iz rastlinskih virov, skupno ime alkaloidi (9). Morfin je torej prvi alkaloid, izoliran iz rastlinskega materiala.

Na tem mestu se ponovno srečamo z vlogo urednika, ki je bila za Sertürnerja in za razvoj naravoslovnih znanosti tokrat ugodnejša, čeprav bi lahko iz reakcije Gay-Lussaca sklepali, da se takrat še ni v celoti zavedal pomembnosti Sertürnerjevega odkritja. Taka situacija je po svoje razumljiva, ker pomembna odkritja dobijo praviloma svojo vrednost in pomen šele v letih, ki sledijo odkritju. Spoznanje o prisotnosti alkaloidov, alkalnih spojin v rastlinah, ki tvorijo kristalne soli s kisljinami in imajo raznovrstne in navadno močne fiziološke učinke, je sprožilo plaz izolacij drugih alkaloidov, kar je ena najpomembnejših posledic Sertürnerjevega odkritja.

Sertürner je s to objavo izšel iz anonimnosti majhnega nemškega mesteca in med prvimi ga je v Nemčiji leta 1817 s priznanjem počastila *Sozietät für Gesammte Mineralogie*, ki ga je imenovala za zunanjega rednega člana z naslednjo utemeljitvijo: »Na osnovi Vaših posebnih zaslug na področju kemijskih znanosti Vam podpisano društvo podeljuje zunanje izredno članstvo«. Povejmo še, da je bil podpisnik priznanja takratni predsednik društva Johann Wolfgang von Goethe, bolj znan kot pesnik, pisatelj, dramatik a tudi znanstvenik in državnik v Weinmaru. Prav Goethe je dosegel, da je filozofska fakulteta v Jeni Sertürnerju, ki sicer ni imel formalne akademske izobrazbe, podelila častni naziv *dr. phil. honoris causa* (2).

Temu priznanju je sledilo še več drugih (v mestih Marburg, Berlin, St. Petersburg, Passau in Pariz), žal pa tudi nasprotniki in zavistneži med nemškimi in francoskimi znanstveniki niso mirovali. Ti so dolgo menili, da primat pri odkritju morfina pripada Derosneju ali Seguinu. Oba sta sicer izolirala nekatere sestavine opija, a nista spoznala njihovih alkalnih lastnosti, niti nista imela dokaza o uspavalnem delovanju svojih produktov (6). Kot smo že omenili, so za Derosnejev izolat kasneje ugotovili, da sploh ni vseboval morfina, temveč alkaloid noskapin.

Ko je bil led prebit in ko so razpolagali z izoliranim morfinom, se je nadaljnji razvoj usmeril v optimiziranje postopkov in doseganje večje čistote. Že leta 1831 je dr. William Gregory, profesor, zdravnik in kemik v Edinburgu, ugotovil, da je bil tudi Sertürnerjev morfin kljub čiščenju kontaminiran z noskapinom. Zato je izboljšal postopek izolacije, ki je tokrat dal zelo čist morfin (10).

Istega leta (1831) in štirinajst let po mednarodni objavi so člani *Institute de France* ugotovili, da je bilo Sertürnerjevo

odkritje tako pomembno, da so mu podelil Montyonovo denarno nagrado (2000 takratnih frankov) za odkritja v naravoslovju z utemeljitvijo: »Za prepoznanje alkalne narave morfina in tudi za odprtje poti, ki je privedla do velikih medicinskih odkritij.« Na tem mestu bi lahko to vest zaključili, vendar bomo za celovitejši vpogled v takratno dogajanje dodali še nekaj stavkov, ki kažejo na nacionalno (ali politično) komponento dogajanja. Dodatek bo morda koga od bralcev napeljal na iskanje vzporednic z današnjim dogajanjem v svetu. Skratka, leta 1831 so nagradili Sertürnerja z 2000 franki, dve leti pred tem (1829) pa dva Francoza, ki sta uporabila Sertürnerjevo metodo za izolacijo kinina iz skorje kininovca, s približno petkrat višjo denarno nagrado (4, 11). Avtorja članka meniva, da je to lep primer, da je dvesto let prekratek čas za večje spremembe v človeških glavah.

## 4 VPLIV ODKRITJA MORFINA NA ŠIRŠEM PODROČJU NARAVOSLOVNIH IN MEDICINSKIH ZNANOSTI

Odkritje morfina, njegove alkalne narave in njegovega delovanja je odprlo pot novim velikim odkritjem na naravoslovnem in medicinskem področju. Sertürner je spremljal odmeve na svoje dosežke v javnosti od leta 1803, ko je začel s poskusi v Paderbornu, do leta 1817, ko je dočkal mednarodno publikacijo z objavo v *Annales de chimie et de la physique*. Njegov dosežek ni samo odpravil ozkega in omejevalnega Scheelejevega gledanja, kakšne snovi so v rastlinah, temveč je odprl tudi razvoj novega ekstraktivnega pridobivanja rastlinskih učinkovin in posledično njihovega farmakološkega vrednotenja ter tako spodbudil razvoj eksperimentalne farmakologije.

Njegovo odkritje je pospešilo razvoj racionalne in optimizirane izolacije alkaloidov v povečanem merilu in s tem omogočilo nastanek farmacevtske industrije in industrijskega pridobivanja učinkovin iz rastlinskih virov. Iz lekarniških laboratorijev so se na primer razvili: Pelletierjeva in Caventoujeva tovarna alkaloidov kininovca v Parizu, Merckovo podjetje v Darmstadt, ki je začelo industrijsko pridobivanje alkaloidov iz uspavalnega maka (*Papaver somniferum* L.) in za njima še številna druga podjetja. Za industrijsko pridobivanje alkaloidov je bilo odkritje racionalne ekstrakcije morfina po zaslugi prof. Gregoryja ključnega pomena (10). Zaradi posebne lastnosti morfina, ki v molekuli združuje tako alkalne lastnosti terciarnega dušika v izokinolinskem delu kot kisle lastnosti fenolne hidroksilne skupine v aro-

matskem obroču, je pri izolaciji razumljiva zahteva po zelo natančnem doseganju pH, pri katerem pride do optimalnega obarjanja alkaloida iz vodne raztopine (5).

Leta 1832 je Pierre-Jean Robiquet iz opija izoliral alkaloid kodein (slika 3), ki ga je v opiju do 2 %. Kodein ima uporabno delovanje kot antitusik. Danes ga zaradi majhne vsebnosti v opiju pridobivamo polsintezno iz morfina ali iz tebaina. V letu 2013 je bila poraba kodeina na svetovni ravni okoli 249 ton (12). Leta 1849 je George Merck, sin ustanovitelja družbe Merck, iz matičnice izoliral še papaverin (slika 3). Njegovo spazmolizno delovanje so odkrili veliko kasneje, šele na začetku dvajsetega stoletja (6, 13).

Ko se je morfin pojavil v dovolj čisti obliki in v večjih količinah, se je začelo obdobje kemijskih modifikacij morfina, čeprav njegove strukture takrat sploh še niso poznali. Govorimo lahko o začetku farmacevtske kemije, predvsem področja, ki se ukvarja z raziskovanjem povezav med spremembo strukture učinkovine in njenim farmakološkim delovanjem. Tako je leta 1853 Henry How z Univerze v Glasgowu segreval morfin z različnimi alkiljodidi v etanolu s ciljem pridobiti kodein. Cilja ni dosegel, izdelal pa je prve polsintezne analoge morfina. Pri tej reakciji je prišlo do kvaternizacije na dušiku morfina, produkti pa so imeli kurariformno delovanje. Podobno so obdelali tudi druge takrat znane alkaloidne, ki so prav tako v poskusih pokazali kurariformno delovanje, npr. delo Alexandra Cruma Browna (Univerza v Edinburgu) leta 1869. Istega leta sta Augustus Mathiessen in Charles Alder Wright s segrevanjem morfina s klorovodikovo kislino pripravila apomorfina (slika 3), ki ima močno centralno povzročeno emetično delovanje. Strukturo apomorfina so ugotovili šele leta 1902 (14).

Pomembno je bilo tudi leto 1874, ko je angleški kemik in zdravnik Charles Romley Alder Wright sintetiziral diacetilmorfin (slika 3) (14). Takratno odkritje ni bilo deležno večje pozornosti. Morda je bilo odkritje bolj posledica pojava acetanhidrida, ki so ga začeli v industrijskem merilu uporabljati kor reagent za acetiliranje. Z acetanhidridom je povezana tudi sinteza acetilsalicilne kisline, ki so jo začeli proizvajati v podjetju Bayer.

Triindvajset let kasneje (1897) sta v Bayerju diacetilmorfin »ponovno« sintetizirala kemika Albert Eichengrün in Felix Hoffman, ki sta delala pod vodstvom Heinricha Dreserja. Slednji je vodil farmakološko preizkušanje. Želeli so napraviti kodeinu podobno učinkovino oziroma z acetiliranjem povečati biološko uporabnost morfina. To jim je tudi uspelo, ker je bil dobljeni diacetilmorfin (heroin) peroralno dvakrat učinkovitejši od morfina. Glede na raziskave Heinricha Dreserja so diacetilmorfin označili kot analgetik. Od 1898 do 1910 ga je Bayer tržil pod imenom Heroin. Šele leta 1913



so ugotovili, da povzroča odvisnost, zato so prenehali z njegovo proizvodnjo. Kot zanimivost povejmo, da so do leta 1912 prodajali heroin v ZDA v tabletah brez recepta (pakiranje sto tablet s po 30 mg heroina) kot antitusik za ceno 1 \$ (6, 14).

V zgodovini morfina sta pomembna še dva časovna mejnika: leta 1923 so odkrili strukturo morfina (John Masson Gulland in Robert Robinson, Univerza Sv. Andreja, Škotska) in leta 1950 so to strukturo potrdili s totalno sintezo tega alkaloida (Marshall Gates in Gilg Tschudi, Univerza Rochester, New York).

S tem pa razvoj analgetikov z močnim delovanjem še zdaleč ni bil končan. Dodati moramo še alkaloid tebain (slika 3), ki so ga izolirali iz iranskega maka (*Papaver bracteatum* Lindl.) leta 1832 (Tribouméry). Naravni tebain nima pomembnejših farmakoloških učinkov, je pa zelo primeren alkaloid za nadaljnje kemijske spremembe in za pripravo številnih farmakološko pomembnih učinkovin. V letu 2012 so v te namene izolirali 146 ton tebaina (12). Nadaljnji razvoj analgetikov z močnim delovanjem se je iz naravnih alkaloidov in njihovih kemijskih modifikacij prevesil na področje sinteznih spojin, ki v svoji strukturi posnemajo posamezne strukturne elemente morfina, za katere so ugotovili, da so bistveni za analgetično delovanje (6).

Preden nadaljujemo s predstavitvijo dogodkov iz zadnjega obdobja pretečenih dvestotih let, moramo omeniti še pomembno odkritje leta 1853. Do takrat so bili morfin in njegovi pripravki namenjeni izključno peroralni uporabi. Za lajšanje bolečin je bil morfin v obliki različnih soli sorazmerno drago peroralno zdravilo, ki pa so ga znali zelo natančno odmerjati. Velik napredek je bil prehod iz peroralne aplikacije na parenteralno. Zasluge za to ima zdravnik Alexander Wood, ki je leta 1853 uvedel uporabo podkožne injekcijske brizgalke (15). Po injiciranju raztopine soli morfina se pokaže takojšnje protibolečinsko delovanje, kar je pomenilo velik napredek v kirurgiji in interni medicini. Temna stran tega napredka je bilo približno 40.000 odvisnikov kot posledica intenzivne parenteralne uporabe morfina med državljansko vojno v Ameriki (1861–1865) (16, 17).

## 5 RAZVOJ ANALGETIKOV Z MOČNIM DELOVANJEM V DVAJSETEM STOLETJU

Sertürnerjeva izolacija morfina, možnost pridobivanja večjih količin čistega alkaloida in kemijske modifikacije molekule

morfina so postopoma vodile v globlje razumevanje pomena posameznih strukturnih delov kompleksne molekule alkaloida. Razvoj kemije je omogočil pripravo spojin, ki imajo v svojih, praviloma preprostejših, strukturah za analgetično delovanje odgovorne strukturne elemente molekule morfina (6, 13). Raziskave sta v glavnem poganjala dva pomembna dejavnika. Želeli so dobiti učinkovite analgetike, ki ne bi povzročali zasvojenosti, hkrati pa novi analgetiki ne bi bili odvisni od rastlinskih virov.

Tik pred začetkom druge svetovne vojne (1937) so v Nemčiji v Farbwerke Hoechst sintetizirali spojino z oznako Hoechst 10820 s potencialnim analgetičnim delovanjem. Učinkovino danes poznamo pod imenom metadon (slika 3). Patent za spojino so vložili 11. 9. 1941, po vojni pa so zavezniki (ZDA) zaplenili vso dokumentacijo in leta 1947 se je učinkovina pojavila pod imenom metadon. V ZDA so ga uporabljali kot analgetik (Eli Lilly and Company) pod zaščitenim imenom Dolophine (6).

Leta 1939 je Otto Eisleb pri iskanju novih sinteznih antiholinergikov sintetiziral petidin. Otto Schaumann (IG Farben) je nato ugotovil, da spojina ni antiholinergik, temveč deluje kot analgetik. Po vojni so sledile še nove sintezne generacije analgetikov z močnim delovanjem, na primer anilidopiperidinski analgetik fentanil (Paul Janssen: sinteza leta 1959, uporaba leta 1960 kot intravenozni anestetik; slika 3), cikloheksanski analgetik tramadol (sinteza leta 1962, uporaba leta 1977; slika 3) in drugi (6).

Ker so bile zastrupitve z morfinom (prevelik odmerik in zloraba) dokaj pogoste, so intenzivno iskali tudi v smeri učinkovin, ki bi imele morfinu nasprotno delovanje pri učinkih na dihalni center. Z modifikacijo molekule (6, 13, 18, 19) so našli prve učinkovite antagoniste morfina, npr. nalokson (slika 3). Nalokson je pripravil je Jack Fishman leta 1961 (New York). Učinkovina po parenteralni aplikaciji takoj odstrani depresijo dihalnega centra, ki jo povzroča morfin (6, 19). Deluje kot čisti morfinski antagonist.

Naslednji in najbrž zadnji velik korak pri razvoju ter razumevanju delovanja analgetikov z močnim delovanjem so bila odkritja v letih 1970 do 1975, da v našem telesu obstajajo endogeni receptorji za morfin in njegove derivate (13). Še več, ugotovili so, da so ti receptorji namenjeni endogenim snovem (peptidom) z analgetičnimi in drugimi učinki. Odkritje endogenih opioidov (endorfinov in enkefalinov) in njihova pomembnost pri uravnavanju širokega spektra fizioloških funkcij sta morfin, njegove derivate in sintezne analoge postavila v popolnoma nov položaj. Morfin, njegovi polysintezni derivati oziroma sintezni močni analgetiki so naenkrat postali učinkovine, ki bolj ali manj učinkovito posnemajo fiziološke endorfine in enkefaline. Oboji



so peptidni prenašalci živčnih impulzov, ki delujejo v kompleksnem enkefalinergičnem delu centralnega živčnega sistema in na periferiji (13, 20).

Najprej so bili znani le trije tipi receptorjev za endorfine, MOR-m, KOR-k in DOR-d, ki se jim je kasneje pridružil še četrti, NOR (21, 22). Pri posameznih tipih receptorjev so našli tudi podtippe. Nato so se raziskave nadaljevale po popolnoma novih smernicah in danes iščemo selektivne agoniste oziroma antagoniste za posamezen tip oz. podtip receptorja. Od omenjenih raziskav si obetamo »čistejše« farmakološke učinke oziroma analgetično delovanje brez povzročanja zasvojenosti.

Kljub vsemu pa je morfin po dvestotih letih še vedno uporabna in učinkovita zdravilna učinkovina (12), kar pomeni, da se je Sertürner s svojim odkritjem neizbrisno zapisal v zgodovino. Malo je takih odkritij, ki za seboj v nadaljnjem razvoju povzročijo spremembe na tako širokem področju: od farmacevtske kemije, farmakologije do odkritja mehanizma delovanja ter razumevanja procesov regulacije

## 6 DOGODKI, POVEZANI Z MORFINOM V NAŠIH OKOLJIH

Med obema vojnama je bil pri nas zaradi čistote zelo cenjen makedonski opij, zlasti s področij Velesa in Kavadarja. To je posebej veljalo za opij, pridobljen z zarezovanjem nezrelih makovih glavic. Na zraku posušeni mleček se oblikovali v hlebčke in ga previdno sušili. Na sliki 4 je pribor za pridobivanje mlečka makovih glavic iz Vrgočevega učbenika *Uputa u farmakognoziju* (5). Kemijski praktikum farmacevtsko-biokemijske fakultete v Zagrebu je v šestdesetih letih prejšnjega stoletja nudil študentom farmacije enkratno izkušnjo separacije alkaloidov makedonskega opija na osnovi Gregoryjevega postopka.

Manj znano je, da je potekalo pridobivanja morfina iz opija tudi v Sloveniji. V Kemični tovarni v Hrastniku, ki jo je ustanovil Tržačan Jurij Gossleth leta 1860, so na začetku izdelovali zlasti anorganske kemikalije. Leta 1931 so nemški lastniki odprli obrat Alka in do leta 1939 so v njem pridobili okoli 1200 kg alkaloidov opija. Proizvajali so med drugim pantopon, morfin in iz slednjega polysintezno kodein ter apomorfin. Po vojni so od jeseni 1945 do leta 1946 iz makedonskega opija v Hrastniku ponovno pridobivali alkaloidne opija. Vemo, da so od 1. do 15. oktobra 1945 izdelali 3900 g morfina (baze) in 6690 g kodeina (baze). Delovali so pod imenom Državna tovarna alkaloidov Hrastnik vse



Slika 4: Pribor za zbiranje posušenega mlečka z makovih glavic (5).  
Figure 4: Tools for collecting opium (5).

do leta 1950, ko so vso tehnologijo obrata Alka oddali tovarni Alkaloid v Skopju (22). Kasneje je predelavo opija v celoti prevzel Alkaloid.

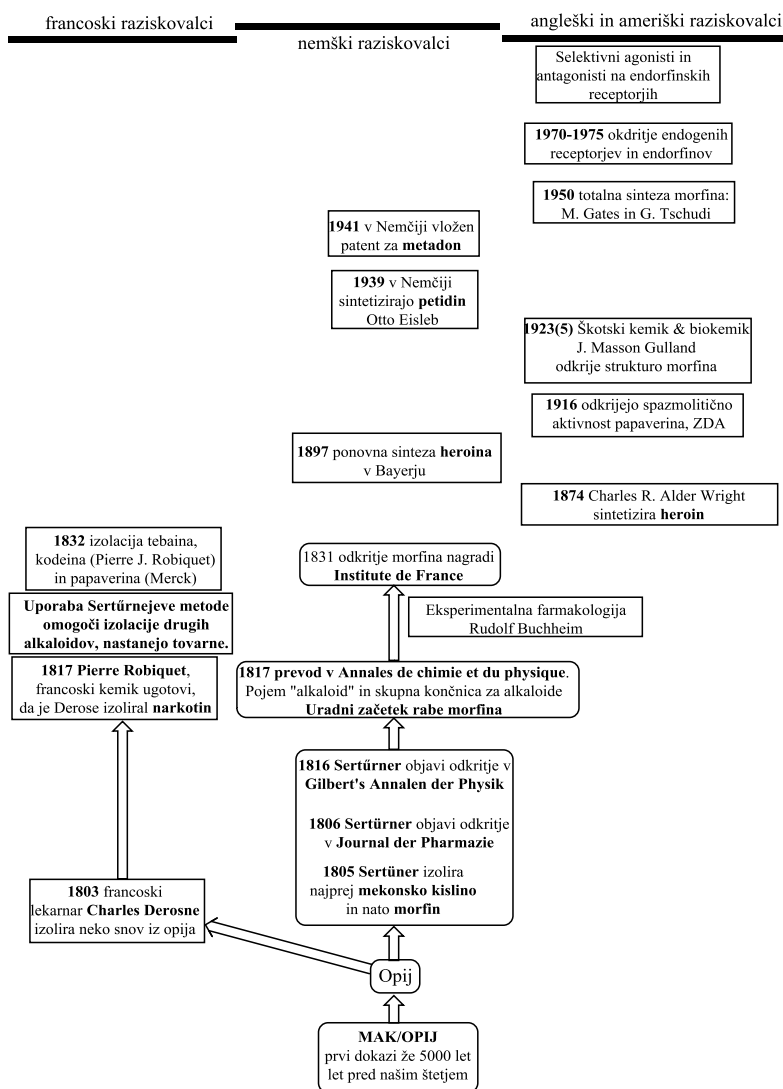
## 7 SKLEP

Sertürnerjevo odkritje morfina je v pretečenih dvestotih letih neizbrisno zaznamovalo velik del naravoslovnih, medicinskih in z medicino povezanih področij. Prehojena razvojna pot je pripeljala do tolikšnega števila novih odkritij (slika 5), da podobne primere na drugih področjih znanosti težko najdemo. Poleg tega je morfin danes še vedno v uporabi, njegov diacetilirani derivat heroin pa kraljuje med prepovedanimi drogami. Odkritje morfina ni ostalo v ozkih farmacevtskih in medicinskih okvirih, temveč se je dotaknilo tudi drugih področij naravoslovnih znanosti.

V tem vzorcu vidimo delno vzporednico s Sertürnerjem. Njegovo delo ni bilo ključno vezano in posvečeno samo izolaciji morfina iz opija, ukvarjal se je tudi s številnimi drugimi težavami tedanjega časa. Njegova razmišljanja so bila pred takratnim časom in jih zato njegovi sodobniki niso sprejeli. Vemo na primer, da je raziskoval možnost pridobivanja dietiletra iz etanola in žveplove(VI) kisline. Kot prvi je predpostavil, da je kolera infekcijska bolezen, ki jo povzročajo mikroorganizmi. Žal si je v obeh primerih nakopal negodovanje drugih »strokovnjakov« in njegovih idej niso sprejeli, njegove članke pa so zavračali, čeprav se je v

omenjenih primerih kasneje izkazalo, da je imel prav. Zaradi teh »strokovnih« zavračanj je v zadnjem obdobju življenja trpel za kronično depresijo, svoje pa je prispevala tudi odvisnost od morfina. Verjetno je bilo njegovo časovno omejeno in uspešno ter s priznanjem nagrajeno raziskovanje na področju načrtovanja ročnega strelnega orožja, razvoja nabojev in drugega streliva, le kompenzacija za zavračanje njegovih prej omenjenih dosežkov. Če na koncu strmemo vse napisano, nam pretečena dvestoletna razvojna pot ponudi še nekaj zanimivih zaključkov.

Brez dvoma so bili francoski raziskovalci (lekarnarji in kemiki) v tedanji Franciji pomemben del znanstvene elite. Vendar je preboj (izolacija morfina) prišel iz Nemčije (Paderborn). V Nemčiji so napravili tudi prve sintezne analgetike (petidin in metadon). To bi lahko bila potrditev, da so imeli v Nemčiji dobro razvito kemijo. V začetku dvajsetega stoletja, zlasti pa po vojni, se je raziskovalno polje premaknilo na anglosaško (angleško) področje, hkrati pa so začele izginjati nacionalne meje med raziskovalci. Znanost je postala ena sama, globalna znanost.



Slika 5: Glavni mejniki v dvesto let trajajoči razvojni poti od izolacije morfina do danes. Dosežki so razvrščeni po času in po nacionalnosti raziskovalcev.

Figure 5: The most important mile stones during the last 200 years from isolation of morphine to present. The contributions are presented according to time and nationality of the researchers.

Čisto na koncu se vprašajmo, ali bi Sertürner dandanes lahko odkril morfin. Raziskava bi morala najbrž potekati v okviru raziskovalnega projekta, kjer bi takoj nastopilo več težav: Sertürner ne bi mogel sodelovati v raziskavi, ker ni imel ustrezne izobrazbe, ker ni imel mentorja (če bi ga obravnavali kot mladega raziskovalca), ker do takrat še ni ničesar objavil in ker ni imel primernih sredstev za raziskovanje. Poleg tega bi tako aplikativni kot temeljni projekt zelo verjetno naletela na neodobranje recenzentov, ker v prvem primeru ne bi kazal možne gospodarske učinkovitosti, v drugem pa bi bilo težko prepričati recenzente o obstoju alkalnih spojin v rastlinskem materialu. Sertürner se je takrat z zagnanostjo podal v reševanje težav odmerjanja pripravkov opija, vse drugo se je pojavljalo sproti in če ni bilo rešitev, jih je pač moral odkriti. Sreča, ki jo je imel pri delu, je bila v tem, da je imel proste roke pri raziskovanju in možnost nemotenega dela. Nekateri svetovni korporacije danes že nudijo podobne raziskovalne razmere svojim raziskovalcem.

## 8 LITERATURA

1. Kerstein W. *Tipkopis: F. W. Sertürner zum 150. Geburtstag. Hammeln 1933. Zapuščina strokovnih dokumentov pokojne Brede Bernot, mag. farm.*
2. Kerstein G. *Über den Zeitpunkt der Entdeckung des Morphiums durch Sertürner. Dtsch. Apotheker-Ztg 1954; 94: 986.*
3. Bernot B. *Članek o Sertürnerju ob 200. obletnici odkritja morfina. SFD, Sekcija seniorjev; 2005: 1-11.*
4. Lockemann G. *Friedrich Wilhelm Sertürner, the Discoverer of Morphine. J Chem Educ 1951; 28: 277-279.*
5. Vrgoč A. *Uputa u farmakognoziju. Tiskara Dragutina Spulera u Samoboru; 1931: 163, 167-168.*
6. Sneader W. *Drug Discovery, A history. John Wiley & Sons; 2005: 88-105, 114-150.*
7. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Int Ed. McGraw-Hill; 1996: 537.*
8. Müller-Hester H. *Morphium. Die Lebensgeschichte seines Entdeckers, Köln, 1953. Zapuščina strokovnih dokumentov Brede Bernot, mag. farm.*
9. Christoph F. *Die Entdeckung des Morphins vor 200 Jahren. Das »principium somniferum«. Österreichische Apotheker-Zeitung 2004; 58: 1004-1006.*
10. Gregory W. *Über eine neue Methode zur Abscheidung der Morphium aus dem Opium. Justus Liebigs Annalen der Chemie Ann 1833; 7: 261-264.*
11. Delepine M. *Joseph Pelletier and Joseph Caventou. Journal of Chemical Education 1951; 28: 454-461.*
12. *International Narcotic Control Board. Narcotic Drugs Estimated World Requirements for 2015, Statistics for 2013. United Nations; 2015.*
13. Fries DS. *Opioid Analgetics. In: Lemke TL, Williams DA, Roche VF et al. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 652-678.*
14. Sneader W. *The discovery of heroin. The Lancet 1998; 352: 1697-1699.*
15. Schmitz K. *Zur Erfindungsgeschichte der subkutanen Injektionen. Archiv für Geschichte der Medizin 1925; 16: 217-220.*
16. Wehner CC. *Did the Civil War create a lot of Morphine Addicts? <http://www.soldierstudies.org/blog/2013/03/did-the-u-s-civil-war-create-a-lot-of-morphine-addicts/>. Dostop: 26-11-2017.*
17. Courtwright DT. *Opiate addiction as a consequence of the civil war. Civil War History 1978; 24: 101-111.*
18. Foldes FF. *The Human Pharmacology of Clinical Use of Narcotic Antagonists. Med Clin North Am 1964; 48: 421-443.*
19. Martin WR. *History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists. Br J Clin Pharm 1979; 7: 273S-279S.*
20. Hilal-Dandan R, L., Brunton LL. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, Int Ed. McGraw-Hill; 2008: 349-350.*
21. Trescot AM, Datta S, Lee M et al. *Opioid Pharmacology. Pain Physician 2008; 11(2 Suppl): S133-153.*
22. Pathan H, Williams J. *Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain 2012; 6(1): 11-16.*
23. Premru L. *Pričevanja o Leku. Lek, 2002; 12-13.*

