

ACTA

PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

3.

2015

APHGAO 85, (043) 81–112. (2015)



A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7-9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

<i>Répásy Balázs, Endrei Dóra, Zemplényi Antal, Ágoston István, Hornyák Lajos, Nagy Zsolt, Csákvári Tímea, Vajda Réka, Boncz Imre: A generikus árverseny hatása a gyógyszerforgalomra és a társadalombiztosítási támogatás kiáramlásra Magyarországon</i>	83
<i>Török Tamás, Varga Erzsébet: A Verbascum sp. farmakognóziái vizsgálata</i>	89
<i>Budai Kinga Anna, Hankó Balázs, Antal István, Zelkó Romána: Funkcionális élelmiszerek típusai, előállítási módszerei és minőségbiztosításuk</i>	97

CONTENTS

<i>Répásy, B., Endrei, D., Zemplényi, A., Ágoston, I., Hornyák, L., Nagy Zs., Csákvári, T., Vajda, R., Boncz, I.:</i> The effect of generic price competition on drug consumption and health insurance pharmaceutical expenditures in Hungary	83
<i>Török T., Varga E.:</i> Pharmacognosy study of <i>Verbascum</i> species	89
<i>Budai, K.A., Hankó, B., Antal, I., Zelkó, R.:</i> Introduction of Functional Foods –Types, Manufacturing Methods and Quality Assurance	97

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

Felelős kiadó: Prof. Dr. Szőkő Éva

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 6000 Ft + 300 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 700 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

A generikus árverseny hatása a gyógyszerforgalomra és a társadalombiztosítási támogatás kiáramlásra Magyarországon

RÉPÁSY BALÁZS¹, ENDREI DÓRA^{1,2}, ZEMPLÉNYI ANTAL^{1,2}, ÁGOSTON ISTVÁN¹, HORNYÁK LAJOS^{1,3}, NAGY ZSOLT¹, CSÁKVÁRI TÍMEA¹, VAJDA RÉKA¹, BONCZ IMRE^{1*}

¹Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézet, Pécs (7621 Pécs, Mária utca 5-7.)

²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (7623 Pécs, Rákóczi út 2.)

³Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Klinikai Onkológiai Osztály (8200 Veszprém, Kórház utca 1.)

*Levelező szerző: Prof. Dr. Boncz Imre, PTE ETK Egészségbiztosítási Intézet, 7621 Pécs, Mária u. 5-7.; E-mail: imre.boncz@etk.pte.hu

Summary

RÉPÁSY, B., ENDREI, D., ZEMPLÉNYI, A., ÁGOSTON, I., HORNYÁK, L., NAGY ZS., CSÁKVÁRI, T., VAJDA, R., BONCZ, I.: *The effect of generic price competition on drug consumption and health insurance pharmaceutical expenditures in Hungary*

Aim: The aim of our study was to analyze the Hungarian montelukast sodium drug market. We examined the effect of the appearance of generic drugs on the price and turnover of the brand-name drug, Singulair.

Data and methods: Data derived from the nationwide pharmaceutical database of Hungarian National Health Insurance Fund Administration (2007-2014). We analyzed the turnover and price of the medicaments containing the active substance montelukast sodium. Accordingly our indicators were: consumer price, social insurance subsidy, patients' co-payment and days of treatment (DOT).

Results: First the generics started from a significantly lower price of 18 USD which was lower than the price of brand-name Singulair (32 USD). Then the prices of the generics started to diminish. While in 2007 the DOT was below 2 million, it increased over 10 million days by 2014. The increase of DOT was followed by the increase of health insurance subsidy until 2011. Then the amount of health insurance subsidy decreased from 10,5 million USD to 7 million USD in 2012. In 2013 and 2014 there was a further reduction, the amount of the health insurance subsidy decreased to 4,1 million USD in 2013, and in 2014 it was reduced to 2.2 million USD.

Conclusions: Following the introduction of generic drugs, the price of the medicaments containing montelukast sodium was significantly reduced, while the days on treatment (DOT) increased. The patients' access to drugs containing montelukast sodium increased significantly. The annual health insurance subsidy was significantly reduced as well.

Keywords: generic price competition, reimbursement, blind bid, drug market, access

Összefoglaló

Célkitűzés: Elemzésünk célja, a magyar montelukast gyógyszerpiac elemzése volt, ahol is vizsgáltuk a generikumok megjelenésének hatását az originális készítmény (Singulair) forgalmára és árára, követtük a generikus árversenyt 2011 és 2014 között.

Adatok és módszerek: Vizsgálatainkat az OEP publikus gyógyszerforgalmi adatbázisára alapoztuk, a 2007 és 2014 közötti időszakban vizsgáltuk a montelukast hatóanyagú gyógyszerek forgalmát és árát. Indikátoraink a következők voltak: a gyógyszer bruttó fogyasztói ára, társadalombiztosítási támogatás, beteg térítési díj és a terápiás napok száma (DOT).

Eredmények: Az induló generikumok bruttó fogyasztói árai az originális Singulair 8783 Ft-os áránál jóval alacsonyabbról, 5000 Ft közeléből indultak, majd tovább csökkentek. Míg 2007-ben a kezelési napok száma 2 millió alatt volt, 2014-re 10 millió fölé emelkedett. A DOT forgalom növekedését 2011-ig követte a kiáramló társadalombiztosítási támogatás növekedése. Majd 2011-ről 2012-re a társadalombiztosítási támogatás összege 2,85 Mrd Ft-ról 1,9 Mrd Ft-ra csökkent, 2013-ban és 2014-ben további csökkenés volt tapasztalható, a kiáramló TB támogatás összege 2013-ban 1,1 Mrd Ft-ra, 2014-ben 591 millió Ft-ra csökkent.

Következtetés: Az árverseny hatására csökkent a készítmények ára, nőtt a kezelési napok száma. Összességében jelentősen nőtt a betegek gyógyszerhez való hozzáférése. A társadalombiztosítási támogatás éves összege pedig szintén szignifikánsan csökkent.

Kulcsszavak: generikus árverseny, ártámogatás, vaklicit, gyógyszerpiac, hozzáférés.

Bevezetés

A Singulair elsősorban kombinációs terápiában javallt az asthma kezelésében olyan betegeknél, akiknél az inhalációs kortikoszteroidok és a β agonisták

nem biztosítják kielégítően az asthma klinikai kontrollját. A Singulair hatóanyaga montelukast, egy leukotrién-receptor-antagonista, amely gátolja az asthma gyulladáshoz vezető mediátorainak, a ciszteinil-leukotriének kötődését receptorukhoz. A monte-

lukast enyhíti a szezonális allergiás rhinitis tüneteit is. Az MSD Pharma Hungary Kft., 1998. január elsején kapta meg Magyarországon a forgalomba hozatali engedélyt. A szabadalmi védelem lejártja után, 2011. októberétől számos montelukast generikum jelent meg a magyar gyógyszerpiacon.

A generikumok az eredeti (originális) gyógyszerrel megegyező hatóanyagú, az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) által egyenértékűnek minősített gyógyszerek, egymással helyettesíthetőek. A generikus gyógyszerek árába nem kell beépíteni a hatóanyag kifejlesztésének és a klinikai vizsgálatok költségének jelentős részét, emiatt jóval alacsonyabb áron is piacra kerülnek. Az általunk vizsgált gyógyszerek árának legnagyobb részét az Egészségbiztosítási Alapból fizetett társadalombiztosítási ártámogatás teszi ki, ezért az állam érdekelt az árak leszorításában és a versenyhelyzet kialakításában. A gyógyszerekre fordított kiadások leszorításának jelentőségét számos európai országban felismerték, a generikus helyettesítés és ösztönzés egy gazdaságpolitikai stratégia része [1, 2, 3, 4].

A gyógyszerek befogadásának és támogatásának hazai alapelveit a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet [5] deklarálja. Az árverseny lebonyolítása és vaklicit eljárás lefolytatása az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) hatásköre. A referencia ársávba tartozó generikus gyógyszerek azonos mértékű támogatást kapnak. Ha egy gyógyszer napi terápiás költsége (NTK) a referenciagyógyszer napi terápiás költségét 15%-al nem haladja meg, a támogatás mértéke megegyezik a referencia gyógyszer támogatásával. Ha az NTK különbség meghaladja a 15%-ot, a gyógyszer 15%-kal kevesebb támogatást kap. Ha az adott gyógyszer és a referenciagyógyszer NTK különbsége meghaladja a 100%-ot, az adott gyógyszer kiesik a támogatásból. A vaklicit eljárás erőteljesen növeli az árcsökkentés hatékonyságát, ekkor ugyanis a gyógyszergyárak képviselői nem látják konkurenseik ajánlatait.

Elemzésünk célja, a magyar montelukast gyógyszerpiac vizsgálata volt. Munkánk során vizsgáltuk a generikumok megjelenésének hatását a Singulair forgalmára és árára, követtük a generikus árversenyt 2011 és 2014 között.

Adatok és módszerek

Vizsgálatainkat az OEP publikus gyógyszerforgalmi adatbázisára alapoztuk, 2007-től figyeltük a montelukast hatóanyagú originális készítmény il-

letve generikus gyógyszerek forgalmát és árát (*1. táblázat*). Az elemzésben szereplő adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár gyógyszerforgalmi adatbázisából származnak, mely adatbázis a gyógyszerforgalmat prezentálja, azonban nem tartalmazza a fekvőbeteg intézmények felé történő támogatás-kiáramlást ('kórházi gyógyszerek'). Retrospektív vizsgálatunkhoz havi bontásban gyűjtöttük le a szükséges gyógyszerforgalmi adatokat, majd ezeket aggregáltuk éves szinten.

A generikus verseny vizsgálatát az árverseny elemzésével kezdtük, megvizsgálva az originális készítmény és a generikus készítmények árának változását 2011-2014. között (*1. ábra*). Folytatásként a DOT forgalmat vizsgáltuk. A gyógyszerek forgalmát az OEP adatbázis DOT-ban adja meg, ez a terápiás napok száma (Days of Treatment). A DOT egyenesen arányos a gyógyszer kiszerezésével, hatásereőségével és dobozforgalmával, fordítottan arányos a DDD-vel, a Defined Daily Dose-al, azaz a WHO által meghatározott, adott hatóanyagra vonatkozó napi dózissal (*2. ábra*).

Következő lépésben a montelukast molekula tartalmú készítmények kiváltásához kapcsolódó költségeket vizsgáltuk 2010-2014. között, vagyis a társadalombiztosítási támogatást, a beteg térítési díjat és a kvázi térítési díjat (*3. ábra*). Végezetül az originális gyógyszer és a generikus készítmények közötti piaci részesedést elemeztük. Itt a következő indikátorokat alkalmaztuk: kezelési napok száma (DOT), társadalombiztosítási támogatás és térítési díj (*4. ábra*).

Mivel tehát az OEP adatbázis csak a támogatott gyógyszerforgalmat tartalmazza, a teljes áras vagy támogatás nélkül kiváltott készítmények forgalmára nem volt rálátásunk. A magyar egészségügyi rendszer felépítésének [6, 7, 8] és finanszírozási jellemzőinek [9, 10, 11, 12, 13] részletesebb bemutatása máshol megtalálható.

Eredmények

A montelukast generikumok 2011 októberétől jelentek meg Magyarországon. Az induló bruttó fogyasztói áraik az originális Singulair 8783 Ft-os áránál jóval alacsonyabbról, 5000 Ft közeléből indultak (például: Montelukast Teva: 5226 Ft, Montelukast Sandoz: 5231 Ft, Eonic: 4643 Ft). A Singulair ára a generikumok megjelenése után egy évvel esett vissza, több mint 50%-al (ld. *1. ábra*). 2013 áprilisára a Singulair ára 8783 Ft-ról a harmadára, 2686 Ft-ra csökkent. Mindemellett a generikumok ára 3 év alatt 5000 Ft közeléből 1500

I. táblázat

A montelukast piac szereplői

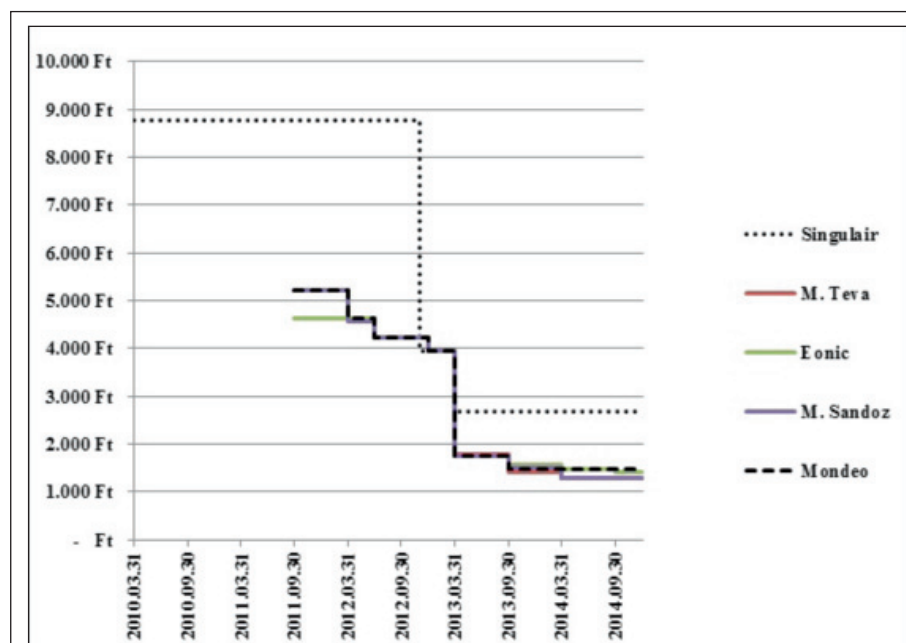
10mg filmtabletta	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Forgalomba hozatali engedély kiadása	OEP támogatásba vétel	OEP ártámogatás megszűnése (2014. októberéig nézve)
Singulair (originális)	MSD Pharma Hungary Kft.	1998.01.01.	--	2012. április-2012. november 30-ig, ill. 2014. május 1-től.
Montelukast Teva	TEVA Gyógyszergyár Zrt.	2009.05.22.	2011. október	támogatott
Eonic	Richter Gedeon Nyrt.	2009.11.05.	2011. október	támogatott
Miralust	Adamed Pharma SA	2010.07.15.	2011. december	2014. október
MontEP	ExtractumPharma Zrt.	2010.07.29.	2011. november	támogatott
Montelukast Sandoz	Sandoz Hungária Kft.	2010.09.30.	2011. október	támogatott
Montelukast Mylan	Generics UK Ltd.	2010.10.20.	2013. május	támogatott
Vizendo	GlaxoSmithKline Kft.	2010.10.21.	2011. október	támogatott
Montexal	Valeant Pharma Magyarország Kft.	2010.11.15.	2011. november	2013. december
Montelukast Stada	Stada Arzneimittel AG	2010.11.30.	2012. április	támogatott
Mokast	Zentiva k.s.	2010.12.08.	2011. december	2014. január
Montelukast Orion	Orion Corporation	2011.01.20.	2011. november	támogatott
Monalux	Krka d.d.	2011.02.09.	2011. október	támogatott
Mondeo	Actavis Group PTC ehf.	2011.04.04.	2011. december	2014. október
Revimont	Sager Pharma Kft.	2012.01.10.	2012. április	támogatott

Ft alá csökkent. 2014 végén a Montelukast Teva teljes ára 1278 Ft volt, a Montelukast Sandoz: 1279 Ft volt, az Eonic 1409 Ft-os áron volt elérhető.

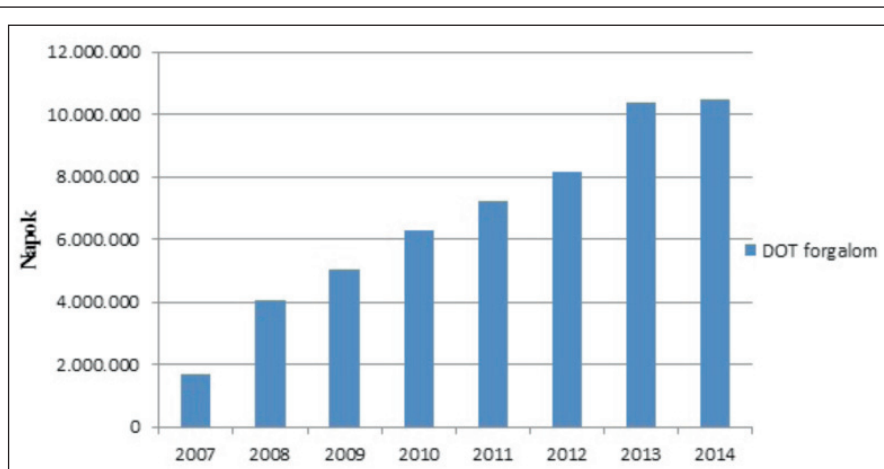
A 2. ábráról látható, hogy a montelukast gyógyszerpiac folyamatosan bővült Magyarországon. Míg 2007-ben a kezelési napok száma 2 millió alatt volt, 2013-ra 10 millió fölé emelkedett. 2014-ben

további 1%-os bővülés volt tapasztalható a montelukast hatóanyagú támogatott gyógyszerek DOT forgalmában.

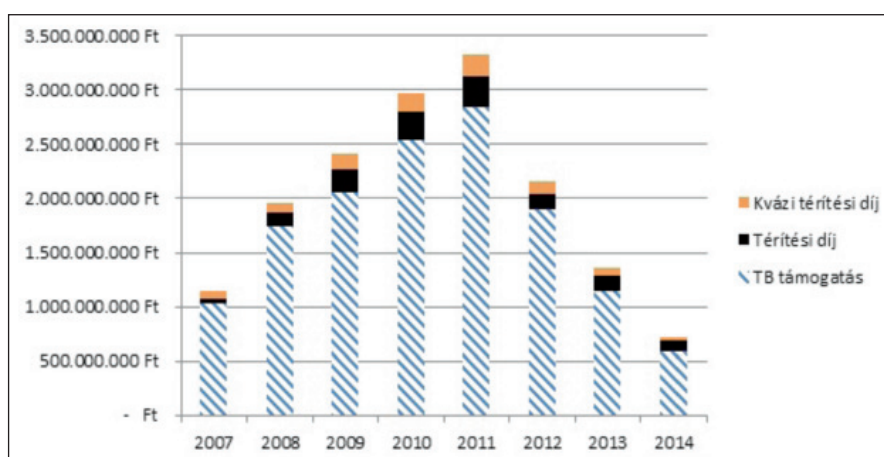
A DOT forgalom növekedését 2011-ig követte a kiáramló társadalombiztosítási támogatás növekedése (3. ábra). 2011-ről 2012-re a társadalombiztosítási támogatás összege 2,85 Mrd Ft-ról 1,9 Mrd Ft-ra csökkent, ez 33%-os visszaesés. 2013-ban és 2014-ben további csökkenés volt tapasztalható, a kiáramló TB támogatás összege 2013-ban 1,1 Mrd Ft-ra, 2014-ben 591 millió Ft-ra csökkent. Ez három év összességében 79%-os megtakarítást jelent az E. Alapnak. A térítési- és kvázi térítési díjak a növekvő forgalom miatt folyamatosan nőttek 2012-ig, 2012-ben viszont a térítési díj 277 millió Ft-ról 133 millió Ft-ra (52%-al), a közgyógy-ellátottak közgyógy keretéből fizetett kvázi térítési díj 204 millió Ft-ról 127 millió Ft-ra (38%-al) csökkent. 2013-ban a térítési díj 146 millió Ft-ra nőtt, ez 10%-os növekedést



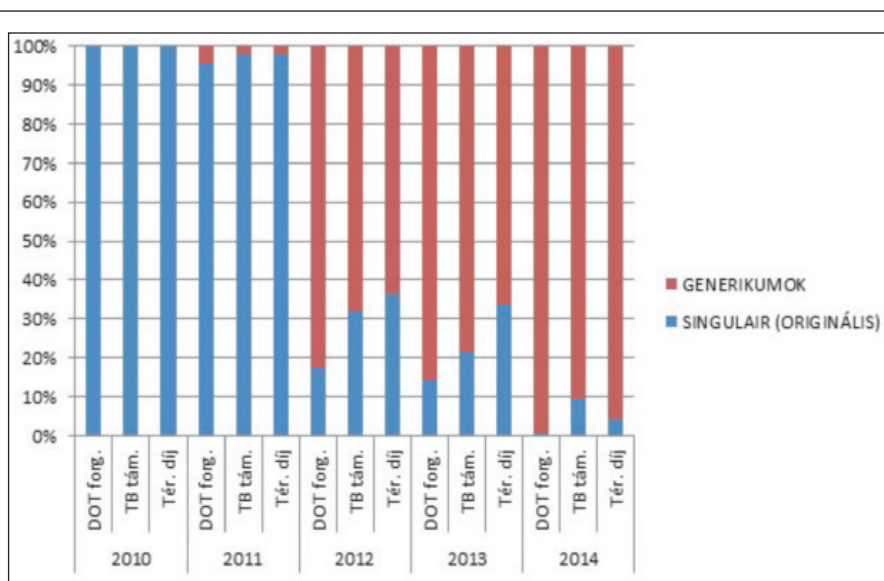
1. ábra: A Singulair és négy fő generikuma bruttó fogyasztói ár átváltozásai 2010 és 2014 között



2. ábra: A montelukast hatóanyagú készítmények együttes DOT forgalma 2007-től 2014-ig.



3. ábra: A montelukast hatóanyagú készítményekre kifizetett társadalombiztosítási támogatás, térítési díj és kvázi térítési díj alakulása 2007-től.



4. ábra: A montelukast generikumok piaci térnyerése 2010-2014.

jelent, a kvázi térítési díj 71 millió Ft-ra csökkent, ez további 44%-os visszaesés. 2014-ben a térítési díj és a kvázi térítési díj is jelentősen visszaesett. Előbbi 146 millió Ft-ról 98 millió Ft-ra (32%-al), utóbbi 71 millió Ft-ról 28 millió Ft-ra (61%-al). Mindezek alapján elmondható, hogy 2012-től a gazdaságpolitika által forszírozott generikus árverseny hatására a növekvő DOT forgalom ellenére is nagymértékű visszaesés volt tapasztalható a kiáramló TB támogatás összegében.

A 4. ábrán a kezelési napok, a társadalombiztosítási támogatás és a térítési díj megoszlása látható a Singulair és generikumai között. 2011-ben a Singulair DOT forgalma 6,9 millió nap volt (ez a teljes montelukast forgalomra nézve 96%), a generikumoknál ez a szám 316 ezer nap volt (4%). Az arány 2013-ra a Singulair-ra nézve 14%-ra csökkent 1,5 millió nappal (többi montelukast 8,9 millió nap, 86%). 2014-ben a Singulair piaci részesedése DOT forgalom tekintetében 1% alatti volt, 77000 nap volt.

A társadalombiztosítási támogatás megoszlása a kezelési napokhoz hasonló tendenciát mutat. A gyógyszerkasszából montelukast gyógyszerekre kifizetett TB támogatás 2011-ben 2,85 Mrd Ft volt, ennek 98%-át a Singulair kapta. 2013-ra ez az összeg 1,1 Mrd Ft-ra csökkent és 21,5%-ot tett ki a Singulair piaci részesedéséből. 2014 május 1-jétől a Singulair nem támogatott, a

tavalyi év első négy hónapja alatt Singulair-ra 54,7 millió Ft társadalombiztosítási támogatás került kifizetésre, ez az egész éves támogatás 9%-a.

Az előzőekhez hasonlóan a térítési díj súlypontja is áthelyeződött a generikumokra. 2011-ben a térítési díj összege 277 millió Ft volt, ebből 272 millió Ft-ot Singulair-ra fizettek ki a betegek (98%). 2014-ben a térítési díj támogatott montelukast készítményekre összesen 98,8 millió Ft volt, ebből Singulair-ra 4,1 millió Ft-ot adtak ki a betegek (4%).

Megbeszélés

A vizsgált időszakban a montelukast piac DOT forgalom alapján folyamatosan növekedett (2. ábra). A növekedés a generikumok megjelenése előtt jelentős volt, ez alapján elmondható, hogy a generikumok egy növekvő termékéletút-fázisban szálltak be a versenybe. A piaci verseny és a hozzá tartozó promóciós tevékenység összeadódva az árak csökkenésével tovább javíthatta a montelukast hatóanyagú készítmények hozzáférhetőségét. A kiáramló társadalombiztosítási támogatás összege 2011-ben érte el a csúcst (2,85 Mrd Ft), 2012-től jelentősen csökkent, 2014-re 591 millió Ft-ra (3. ábra). Az E. Alap montelukast terápiára fordított kiadásai összességében 2,26 Mrd Ft-tal csökkentek. A visszaesés a jelentős árcsökkentésnek is köszönhető, amelyet a gyógyszergyárak az OEP 2012-ben bevezetett vaklicit-eljárásai következtében szenvedhettek el. Becsléseink szerint a DOT forgalom növekedés alapján és 2011-es árak mellett 3,8 Mrd Ft lehetett volna a bruttó fogyasztói árbevétel. Az árcsökkentésnek köszönhetően ez az érték csak 2,2 Mrd Ft volt. Ezek alapján 1,6 Mrd Ft bevételkieséssel kellett számolniuk a gyógyszergyáraknak 2012-ben. Az évente kétszer megtartott vaklicitekkel a betegek is sokat spóroltak 2012-től. A növekvő DOT forgalom ellenére 2012-ben jelentősen, 277 millió Ft-ról 133 millió Ft-ra (52%-al) csökkent a betegek által fizetett térítési díj, 2013-ban pedig a 8,2 millió Ft-ról 10,4 millió Ft-ra (27%-al) növekvő DOT forgalomhoz képest a térítési díj csak 133 millió Ft-ról 146 millió Ft-ra (10%-al) nőtt.

A generikumok térnyerése mindhárom vizsgált indikátor (DOT forgalom, társadalombiztosítási támogatás, térítési díj) alapján szembeötlő volt. A piaci fölény megszerzéséhez hozzájárult a jelentős árkülönbség a Singulair és a generikus készítmények között. Érdekes adat, hogy a Singulair 2012 áprilisától 2012. november végéig kiesett a támogatásból, és piaci részesedését a támogatás vissza-

szerezése után már nem tudta visszanyerni. A Singulair 2014 májusa óta ismét nem támogatott Magyarországon. 2011 októberében jelentek meg a generikumok, azonban a Singulair ára csak jóval később, 2012 novemberében csökkent, vagyis úgy tűnik, később reagáltak a piaci kihívásra. Vélemelmezhetjük, hogy ha a Singulair ára a generikumok belépésével egy időben csökken, akkor a betegek talán nem feltétlenül pártoltak volna el az originális készítménytől. Másrészről sok esetben az originális gyógyszergyárak még emelik is az áraikat a szabadalmi védettség lejárta előtt [14]. A nemzetközi tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy a generikumok megjelenése átlagosan mintegy 20%-al csökkenti az originális gyógyszer árát az első két évben [15]. A generikus versenytársak száma az árcsökkentő hatást fokozza [16].

A generikus árverseny jelentősége különösen kiemelkedő olyan országokban, ahol a lakosság egészségi állapota szerényebb [17, 18], ugyanakkor az egészségügyre fordítható kiadások forrászúke miatt alacsonyabbak [19, 20, 21, 22]. A generikus programok révén elért társadalombiztosítási támogatás megtakarítás ugyanis akár a kezeléshez hozzájutó betegszám növelésére, akár más, innovatív terápiás megoldások társadalombiztosítási támogatására is fordítható. A magyarországi gyógyszerkiadások mértéke és az alkalmazott ártámogatási, kockázatmegosztási technikák figyelembe vételével a generikus árverseny hazánkban az egészségpolitikai döntéshozatalban jövőben is fontos szerephez jut [23, 24, 25].

IRODALOM

1. Vogler *et al.*: Rational use of medicines in Europe, ÖBIG, 2-3 (2010).
2. Komáromi T., Ligeti I., Püspöki M., Harnos A.: Kiadáscsökkentő gyógyszerár szabályozó eszközök nemzetközi vizsgálata, IME Egészség-gazdaságtani Különszám, 11-13 (2011).
3. The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries—an overview Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2012;1(2):93-100
4. Hornyák L., Nagy Zs., Tólos Zs., Endrei D., Ágoston I., Csákvári T., Boncz I.: Acta Pharm Hung. 84(2), 83-87 (2014).
5. 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról
6. Gaal, P., Szigeti, S., Csere, M., Gaskins, M., Panteli, D.: Health Syst. Transit. 13(5), 1-266 (2011).
7. Kaló, Z., Bodrogi, J., Boncz, I., Dózsa, C., Jóna, G., Kövi, R., Pásztélyi, Z., Sinkovits, B.: Value Health Regional. 2(2), 264-266 (2013).

8. *Gulacsi, L., Boncz, I., Drummond, M.*: Int. J. Technol. Assess. Health Care. 20(3), 337-341 (2004).
9. *Boncz, I., Nagy, J., Sebestyén, A., Korosi, L.*: Eur. J. Health Econ. 5(3), 252-258 (2004).
10. *Ágh, T., Mészáros, Á.*: Acta Pharm. Hung. 80(2),75-80 (2010).
11. *Boncz, I., Dozsa, C., Kalo, Z., Nagy, L., Borcsek, B., Brandtmüller, A., Betlehem, J., Sebestyén, A., Gulacsi, L.*: Eur. J. Health Econ. 7(S1), 4-6 (2006).
12. *Kriszbacher, I., Koppan, M., Bodis, J.*: N. Engl. J. Med. 353(4), 429-30 (2005).
13. *Gulacsi, L., Vas, G., Pinter, I., Kriszbacher, I.*: Int. J. Technol. Assess. Health Care. 25(1),109-110 (2009).
14. AARP Public Policy Insitute: Rx Price Watch Report: Retail Prices for Widely Used Brand Name Drugs Increase Considerably Prior to Generic Competition
15. *Henry Grabowski & John M. Vernon.*: ABrand Loyalty, Entry and Price Competition In Pharmaceuticals After the 1984 Drug Act,@ 35 J. of Law & Econ. 331-50 (Oct. 1992).
16. *Richard E. Caves, et al.*: APatent Expiration, Entry, and Competition in the U.S. Pharmaceutical Industry@ (Brookings Papers on Economic Activity, Microeconomics, Martin Neil Baily & Clifford Winston, eds., Brookings Institution, Washington, DC 1991).
17. *Boncz I, Vajda R, Agoston I, Endrei D, Sebestyén A.*: Eur J Health Econ. 15(S1): 137-141 (2014).
18. *Cs. Horváth Z., Sebestyén A., Osterle A., Endrei D., Betlehem J., Oláh A., Imre L., Bagosi G., Boncz I.*: Eur J Health Econ. 15(S1), 131-135 (2014).
19. *Endrei D., Zemplényi A., Molics B., Ágoston I., Boncz I.*: Health Policy. (2-3), 152-156 (2014).
20. *Boncz I, Sebestyén A, Pinter I, Betlehem J, Kriszbacher I, Csere T, Mangel L, Bodis J.*: J Clin Oncol. 25(28), 4501-4502 (2007).
21. *Boncz I, Sebestyén A.*: Lancet. 368(9539), 917-918 (2006).
22. *Boncz I, Kaló Z, Mohamed Ibrahim MIB, Greenberg D.*: Value Health Regional. 2(2), 169-170 (2013).
23. *Inotai A., Kaló Z.*: Acta Pharm Hung. 82(1), 43-52 (2012).
24. *Inotai A., Merész G., Kaló Z.*: Acta Pharm Hung. 80(4), 162-72 (2010).
25. *Kaló Z., Holtorf, A.P., Alfonso-Cristancho R., Shen J., Ágh T., Inotai A., Brixner, D.*: Value Health. 18(2), 346-51 (2015).

Érkezett: 2015. június 9.

A *Verbascum* sp. farmakognóziái vizsgálata

TÖRÖK TAMÁS, VARGA ERZSÉBET*

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Farmakognózia és Fitoterápia Tanszék, Gheorghe Marincescu u. 38., Marosvásárhely, Románia

Levelezési cím: e-mail: verzsebet@yahoo.com

Summary

TÖRÖK T., VARGA E.: **Pharmacognosy study of *Verbascum* species**

The mullein (*Verbascum phlomoides* L., *V. thapsus* L., *V. thapsiforme* Schrad., *V. speciosum* L.) is a medicinal herb known and used for a long time, especially in traditional Turkish medicine. The aims of our study were to identify the species and study the plant's major active substances both qualitatively and quantitatively, comparing it to data found in scientific literature. The plants were identified as probable hybrids of *V. phlomoides* and *V. thapsiforme*. Microscopic analysis of the flowers showed no major difference between the specimens. The diameter of both stomata and pollen we observed was around 15-20 μm . Important flavonoids like rutin and quercetin were identified. Dosage resulted in a 0.135% total flavonoid aglycone content (expressed as hypericin) and a 1.3% total flavonoid glycoside content (expressed as rutoside). Thin layer chromatography from saponines revealed two spots. A hemolytic index of 13095 was also determined. Repeating the dosage experiment a year later resulted in significantly lower flavonoid aglycone and glycoside content (0.006% and 0.95% respectively) as well as a hemolytic index of approximately 4000.

Keywords: *Verbascum*, flavonoid, saponine, hemolysis

Összefoglaló

Az ökörfarkkóró (*Verbascum phlomoides* L., *V. thapsus* L., *V. thapsiforme* Schrad., *V. speciosum* L.) régről ismert és használt gyógynövény, kiemelten a török népgyógyászatban. Jelen dolgozat célja a szakadáti (Săcădat, Maros megye, Románia) spontán flórában található *Verbascum* sp. azonosítása, illetve a jelentősebb hatóanyagok jelenlétének minőségi és mennyiségi vizsgálata, felhasználva a szakirodalomban fellelhető adatokat. Az általunk bejárt területen a *V. phlomoides* és a *V. thapsiforme*, vagy annak közeli hibridjei találhatóak. A különböző egyedek virágai a mikroszkópiában nem mutattak különbséget. A sztómák és pollen szemcsék átmérője egyaránt 15-20 μm . A flavonoidok minőségi meghatározásánál sikerült azonosítani a rutin és quercetin aglikonokat. A flavonoid aglikonok értékmérésénél 0,135% hipericinben kifejezett flavonoid aglikon tartalmat és a flavonoid glikozidok értékmérésénél 1,3% rutozidban kifejezett flavonoidot kaptunk. A szaponinok vékonyréteg kromatográfiával két élelnebb foltot mutattak és a hemolitikus index megállapításánál 13095-ös értéket számoltunk. Egy év eltelte után jelentősen alacsonyabb flavonoid aglikon és glikozid szintet mérünk (0,006% illetve 0,95%), a hemolitikus index 4000 körülire csökkent.

Kulcsszavak: *Verbascum*, flavonoid, szaponin, hemolízis

Bevezetés

Az ökörfarkkórót már az ókorban is gyógynövényként tartották számon. Dioszkuridész disznóhájjal készült kenőcsét gutaütöttek kezelésére, levét gyümölcsök tartósítására használták. Melius J. Péter 8 fajt ír le Herbáriumában. Abban az időben vese- és hólyagkőoldóként ismerték, továbbá hurutban is alkalmazták. Melius szerint külsőleg „torokfájást, nyelvcsap-leesést gyógyít”.

Jelen dolgozat célja a szakadáti (Săcădat, Maros megye, Románia) spontán flórában található *Verbascum* sp. azonosítása, illetve a fent említett hatásokért felelős jelentősebb hatóanyagok vizsgálata, felhasználva a szakirodalomban fellelhető adatokat. A droggént szolgáló nyersanyagot 2013 nya-

rán gyűjtöttük. A kísérleteket a mikroszkópiás vizsgálatokkal kezdtük, tépetet készítve a X. Román Gyógyszerkönyv leírása szerint. A flavonoidok vizsgálata vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, az értékmérés a X. Román Gyógyszerkönyv *Crataegi folium cum flore* és *Cynarae folium* monográfiákban előírtak alapján történt. A szaponinok vizsgálata szintén a X. Román Gyógyszerkönyv szerint történt, a vékonyréteg kromatográfiás meghatározás a *Primulae rhizoma cum radicibus* monográfia szerint, illetve a hemolitikus index kísérletes megállapításával. A kísérletekhez segítségül szolgált az egyetem gyógynövénykertjében termesztett *V. phleuxosum*.

A *Verbascum* nemzetség képviselői számos, gyógyászati szempontból is jelentős hatóanyagot



1. ábra: Virágzó ökörfarkkóró (saját fotó)

tartalmaznak. Közülük kiemelendők a *nyálkaanyagok* (3%), triterpén *szaponinok* (ilvensziszaponin A), *iridoidok* (aukubin, ajugol, szinuatol), *flavonoidok* (apigenin, luteolin és glikozidja, kaempferol), feniletán glikozidok (verbaszkozid, forszitozid B, leukoszeptozid B), fenilpropanoidok, fenolkarbonsavak és karotenoidok (krocetin). A szaponinok geninje az 5 gyűrűs, triterpénvázis verbaszkogénin; az össz-szaponin tartalom 0,04% körüli [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

A Magyar Gyógyszerkönyv szerint a drog össz-flavonoid tartalma rutozidban kifejezve legalább 1% kell legyen [8].

A virágdrog jelentős nyálkaanyag tartalmának köszönhetően a köhögéscsillapítás az egyik legrégebbi alkalmazási területe [10].

Köptető hatásának erősítése érdekében előnyös társítani más szaponintartalmú droggal, például édesgyökér (*Glycyrrhiza glabra* L.) gyökerével. A *Species pectorales* egyik összetevője, mely martilaput, útifüvet, mentát, édesköményt és mályvalevelet is tartalmaz [3].

Egérkísérletekkel sikerült igazolni a *V. mucronatum* Lam. teljes herbájából és a *V. lasianthum* Boiss. ex Bentham virágaiból készült kivonatok gyulladáscsökkentő hatását. A hatásért felelős fő hatóanyagok az aukubin, ilvensziszaponin A és a verbaszkozid [4, 6].

A drog antioxidáns hatása elsősorban a flavonoidoknak és más fenolszármazékoknak (például verbaszkozid, forszitozid B, leukoszeptozid B) köszönhető [5, 11, 12].

A *V. cheiranthifolium* Boiss. leveleiről megállapították, hogy úgy az össz-flavonoid, mint az össz-fenolszármazék tartalmuk magasabb, mint a virágoké [13].

A gyulladáscsökkentő hatással általában fájdalomcsillapító hatás is társul [4, 6].

Több Törökországban honos faj féregűző hatását *in vivo* (egéren végzett) vizsgálatok segítségével bizonyították. A helyi népgyógyászat használatok hasmenésében és dizentériájában alkalmazza a drogot [14, 15].

A *V. xanthophoeniceum* Griseb. föld feletti részeinek kivonátban található fontosabb feniletán glikozid komponensek *in vitro* acetilkolinészteráz gátló hatásának bizonyultak [5].

Kísérleti rész

A vizsgálatokhoz az ökörfarkkóró szíromlevelei kerültek begyűjtésre, porzókkal együtt. A gyűjtés 2013 júliusában történt, Szakadát (Maros megye) mellett, Marosvásárhelytől nagyjából 60 km-re. A domboldal körülbelül 700-800 méterrel van a tengerszint fölött, rendszerint sok napsütés és szél éri. A gyűjtés 11 és 13 óra között történt, nem teljes napsütésben; a drog másnap délig a szabadban volt szárítva, leszámítva az éjszakát. Hazaszállítás után az egyetem gyógynövénykertjéhez tartozó padláson folytatódott a szárítás szeptember végéig. A mikroszkópos vizsgálat után a maradék drogot porítottuk és barna, jól záró üvegben tároltuk, sötét helyen.

Anyagok és módszerek

Makroszkópiás vizsgálatok

Ezen vizsgálatok célja a Szakadát-on talált ökörfarkkóró fajának, esetleg fajainak a meghatározása volt.

Gyűjtéskor digitális fotók készültek mindenik egyedről. Különbségeket kerestünk egyes egyedek virágai, levelei között, mely feltételeznék több, egymástól elkülöníthető faj jelenlétét a gyűjtési területen.

Mikroszkópiás vizsgálatok

A begyűjtött virágok alapos szárítás után kerültek feldolgozásra. A száraz virágokat klorálhidráttal derítettük vízfürdőn, többször átmostuk desztillált vízzel, majd mindenik egyedről egy-egy tépetet (szín és fonák) készítve glicerinbe ágyaztuk a X. Román Gyógyszerkönyv leírása szerint. Ezután került sor a mikroszkópos vizsgálatra, ahol összehasonlításként a már említett *V. phleuxosum* virágait használtuk.

Flavonoidok minőségi vizsgálata

Mivel farmakológiai hatás és alkalmazás szempontjából a flavonoidok fontos összetevői a Verbasci flosnak, érdemesnek tartottuk ezen vegyületcsoport kimutatását.

A drog metanolos kivonatát (6) futtattuk vékonyréteg kromatográfiás lemezen. Különböző futtató elegyek segítségével vizsgáltuk a flavonoidok jelenlétét, 365nm-es UV fény alatt.

A használt kifejlesztő-szerek a következők voltak:

I. etil acetát : hangyasav : ecetsav : víz (100:11:11:27)

II. etil acetát : ecetsav : víz (66:15:20)

III. kloroform : etil acetát (60:40)

Réteg: Kieselgel G60 F 254

Etalonok: rutin (1), klorogénsav (2), kvercetin (3), kávésav (4), kaempferol (5)

Előhívó: NEU (1% difenilboriloximetilén metanolban) reagens

Flavonoid tartalom mérése

A X. Román Gyógyszerkönyv két monográfiája szerint is elvégeztük a flavonoidok értékmérését. Az aglikon tartalom megállapításához a *Crataegi folium cum flore* monográfia szerint jártunk el, az eredmény hiperozid glikozidban van kifejezve. A teljes flavonoid glikozid mennyiség méréséhez a *Cynarae folium* monográfiát követtük, az eredményt rutozidban fejeztük ki.

Crataegi folium cum flore

0,6 g droghoz 1 ml 0,5%-os meténamin (R) oldatot adtunk, majd kiegészítettük 20 ml acetonnal (R) és 2 ml 25%-os sósav (R) oldattal savanyítottuk. Az így nyert elegyet 30 percen át főztük, visszafolyós hűtővel gátolva a gőzök elszökését. A főzetet vattán keresztül szűrtük 100 ml-es mérőlombikba, majd a vattát visszatettük a főzésnél használt lombikba és 20 ml acetonnal újabb 10 percig főztük, utána szűrtük és még egyszer megismételtük az előző lépést. A lombikban egyesített szűrleteket acetonnal egészítettük ki 100 ml-re. Ebből az oldatból 20 ml pipettáztunk elválasztó tölcserbe, hozzáadtunk 20 ml vizet és 15 ml etil acetátot (R) és özszeráztuk. A fázisok szétválása után a felső, etil acetátos fázist egy másik elválasztó tölcserbe engedték, majd az alsó vizes-acetonos fázist visszatöltöttük az első tölcserbe és újabb 10 ml etil acetátot adtunk hozzá. Ezt a lépést háromszor ismételtük meg.

A második tölcserben egyesített etil acetátos fázisokat háromszor mostuk 50 ml vízzel, majd egy 50 ml-es mérőlombikban egészítettük ki. Ennek az oldatnak 10 ml-éhez 1 ml 2%-os alumínium-klorid (R) oldatot adtunk (az oldószer 5% ecetsav (R) metanolban (R) oldva), majd mérőlombikban 25 ml-re egészítettük ki az előző oldószerrel. 30 perc után mértük az abszorbanciát 425 nm-en. A viszonyító oldat az első kivonat 10 ml-ének ecetsavas metanollal 25 ml-re való kiegészítésével készült [16].

Cynarae folium

1 g drogot 100 ml 50%-os alkohollal 30 percig vízfürdőn főztük, visszafolyós hűtővel. A forró főzetet vattán keresztül szűrtük, majd lehűlés után kiegészítettük 100 ml-re az előbbi oldószerrel. Ebből az oldatból 10 ml-t metanollal (R) hígítottunk 25 ml-re, 2-3 percig ráztuk, majd 10 percet pihentettük. Szűrőkor az első részt elöntöttük, a maradékból 5 ml-hez 5 ml 10%-os nátrium-acetátot (R) és 3 ml 2,5%-os alumínium-klorid oldatot adtunk, özszeráztuk, majd metanollal egészítettük ki 25 ml-re. 15 perc után 430 nm-en mértük az oldat abszorbanciáját. A viszonyító oldat 5 ml szűrletből és 8 ml vízből készült, 25 ml-re kiegészítve metanollal [16].

Szaponinok kimutatása

Az általunk vizsgált második hatóanyagcsoport, mely az ökörfarkkóró virágának úgy népgyógyászati, mint modern felhasználása szempontjából fontos.

Az azonosítás vékonyréteg kromatográfiával, a *Primulae rhizoma cum radicibus* monográfiában leírtak alapján történt. 1 g porított drogot híg alkoholban főztünk 15 percig, visszafolyós hűtővel. A főzetet kihűlés után szűrtük, majd a szűrletből vett mintából (1) foltokat helyeztünk a lemezre.

– Kifejlesztőszer: n-butanol : ecetsav : víz (50:10:40)

– Réteg: Kieselgel G60 F 254

– Etalon: *Primulae rhizoma cum radicibus* drogvonata (2) elkészítve a X. Román Gyógyszerkönyv szerint

– Előhívó: kénsavas ánizsaldehid (X.R.Gy.)

Hemolítikus index megállapítása

A vizsgálat a X. Román Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiája szerint történt.

Az etalon oldatot 20 mg szaponin 100 ml 7,4-es pH-ra beállított izotóniás oldatban (X. Román Gyógyszerkönyv) való feloldásával készítettük. A 2%-os vörös vértest szuszpenzió nátrium-citrát oldatra (X. Román Gyógyszerkönyv) levett borjú (2013), illetve berbécs (2014) vérből készült. 10 ml citrára levett vért 20 ml izotóniás oldattal ráztunk össze, majd előírás szerint centrifugáltuk. A felülúszó elöntése után visszamaradt, ép vörös vértestet tartalmazó alsó fázist újra összeráztuk izotóniás oldattal és centrifugáltuk, addig ismételve a fenti lépést, míg a felülúszó kitisztult, vagyis eltávolítottunk minden sérült vörös vértestet. A visszamaradt alsó fázisból 2 ml-t hígítottunk 100 ml-re, izotóniás oldattal [16].

A minta oldat elkészítéséhez a porított drogot 25 ml víz : metanol (1:1) eleggyel (X. Román Gyógyszerkönyv) főztük 35 percig, visszafolyós hűtővel. A kihúlt kivonatot a fenti eleggyel kiegészítettük 25 ml-re, majd ebből az oldatból 5 ml-t porcelán tégelyben párologtattunk el. A visszamaradt szárazanyagot izotóniás oldattal mostuk mérőlombikba és 25 ml-re egészítettük ki. A kísérletet különböző (0,1 g, 0,2 g és 0,6 g) mennyiségű droggal végeztük el a megfelelő felbontás elérése érdekében. A használt szaponin etalon borjú vérhez adva 30000-es hemolítikus indexnek felel meg. 2014-ben berbécs vérrrel ismételtük meg a kísérletet, amely már kisebb szaponin mennyiség hozzáadásával hemolizált [16].

Eredmények

Makroszkópiás vizsgálatok

A vadon élő speciesteket a Flora segítségével [9] határoztuk meg és feltételezhető, hogy a spontán flórában az általam bejárt területen a *V. phlomoides*, vagy ennek és a *V. thapsiforme* közeli hibridjei találhatóak. A vizsgált területen 2013-ban viszonylag kevés egyedeket találtunk, az előző évinél jóval hűvösebb nyár miatt. A Verbasci flost a lefényképezett egyedekről gyűjtöttük be.

A szakadáti egyedek közül számos elágazó száru volt, de az egyenes szárúak sem különböztek más jegyekben ezektől. Mivel az egyetemen más fajt természetnek, csak a virágokat volt érdemes összehasonlítani. A szakadáti példányok levelei vékonyabbak, erezetük kiugróbb. A *V. phlexuosum* vastagabb, sötétebb, bársonyosabb leveleket fejleszt.

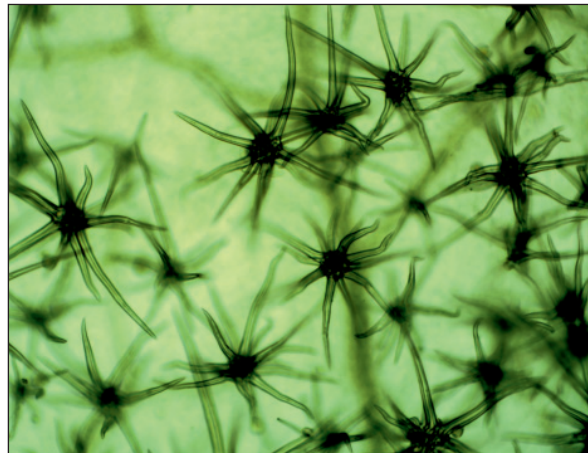
A vizsgált területen egy fajta ökörfarkkóró található, mely nagy valószínűséggel egy *V. phlo-*

moides-hez közel álló hibrid, esetleg *V. thapsiforme*-ra utaló jegyekkel. A virágok, illetve a növény szárának elágazása nem alkalmazható megkülönböztetésre, viszont a levelek jelentősen különbözhetnek egyes fajok között.

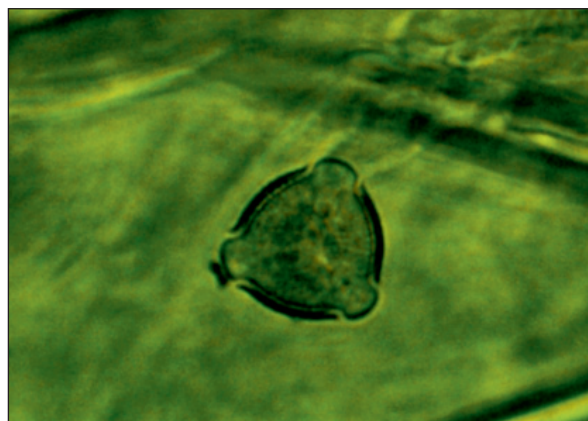
Mikroszkópiás vizsgálatok

Minden egyed virága külön-külön lett megvizsgálva, színén és fonákján egyaránt. A vizsgálathoz 82M CMOS kamerával felszerelt MICROS MCX 50 LED típusú mikroszkópot használtunk, míg a képeket Microvisible Image Analysing Software segítségével dolgoztuk fel. A különböző egyedek virágai (beleértve a természetett növényekét is) a mikroszkópiában nem mutattak különbséget. A sztómák és pollen szemcsék átmérője egyaránt 15-20 μm . A szírom sárga, a magas festéktartalomnak köszönhetően.

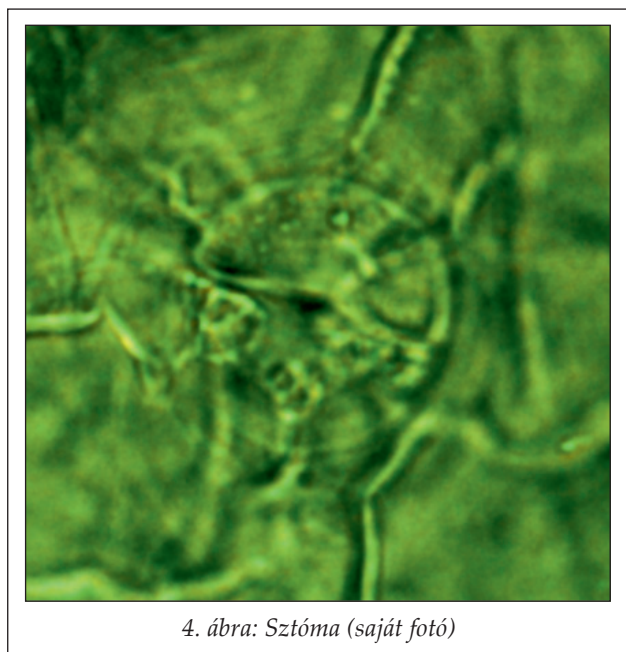
Nagy számban találhatóak emeletes fedőszőrök, egyenként, elszórtan, illetve tömegesen is, egy-



2. ábra: Csillag alakú fedőszőrök (saját fotó)



3. ábra: Pollen szemcse (saját fotó)



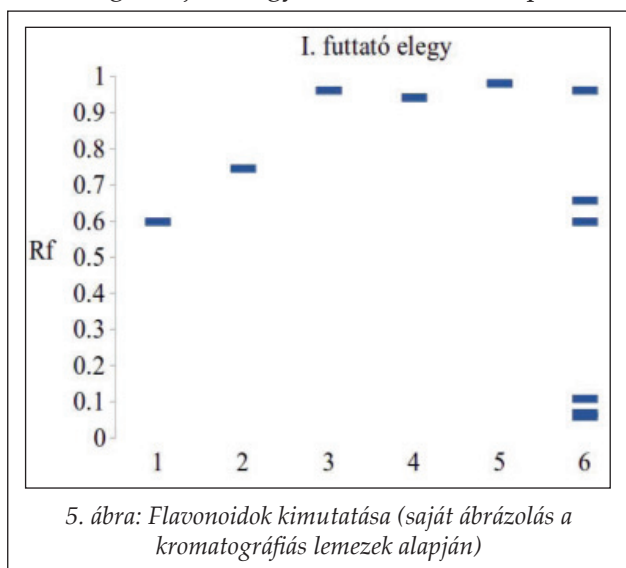
4. ábra: Sztóma (saját fotó)

mást átfedve. Mikroszkóp alatt vizsgálva ezek a képletek a legjellemzőbbek az ökörfarkkóróra, nagyon könnyen felismerhetők (2. ábra).

Számos mirigyszőr figyelhető meg a szirmok színén és fonákján is. Az epidermis sejtek a pártacimpákon kanyargós falúak, másutt egyenes lefutásúak. A pollenszemek tetraéder alakúak, 3 kilépesi hellyel (3. ábra).

Megfelelő fényviszonyok mellett láthatóvá válnak a paracitikus szerkezetű sztómák is (4. ábra).

Sikerült azonosítani a legfontosabb szöveti képződményeket, melyek a nemzetségre jellemzőek. A rendelkezésre álló optikai mikroszkópos módszerrel nem lehet az egyes fajokat megkülönböztetni, a szakadáti és egyetemen termesztett egyedek virágai teljesen egyformák mikroszkóp alatt.



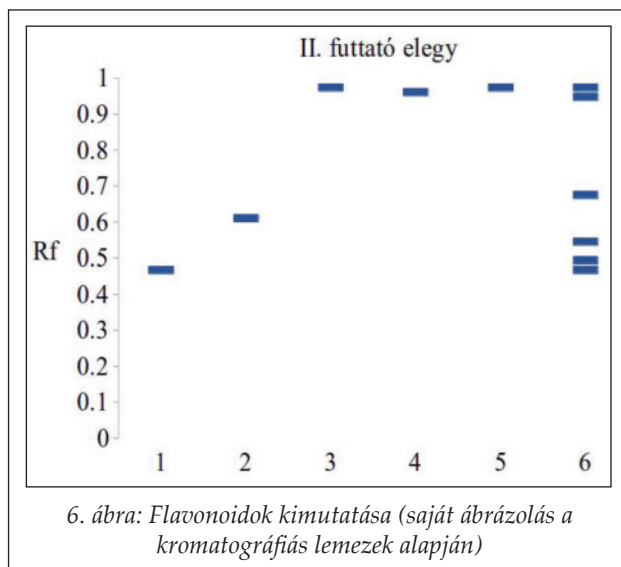
5. ábra: Flavonoidok kimutatása (saját ábrázolás a kromatográfiás lemezek alapján)

Flavonoidok minőségi vizsgálata

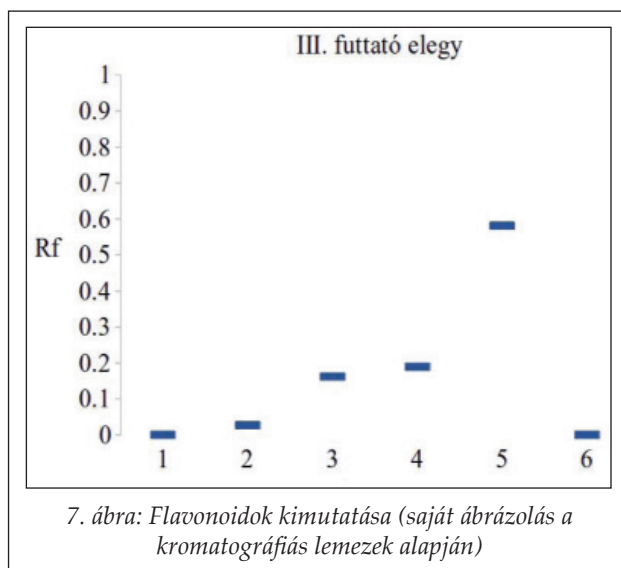
A kifejlesztőszerek lipofilitásának változtatásával igyekeztünk egymástól elkülöníteni a különböző flavonoid frakciókat. Megfigyelhető, hogy az utolsó, erősen lipofil eleggyel látványosan csökkent az etalonok Rf-je, a drog kivonatából származó foltok pedig nem is különültek el. Külön-külön tárgyaljuk a három futtatásból levont következtetéseket.

I. futtatás: A rutin narancs színű foltja a fedés ellenére is látszik, illetve a front alatt látható a kvercetin zöldes színe. A klorogénsavnak megfelelő magasságban nincs élénk kék folt, így feltételezhető az anyag hiánya. A kávésav és kaempferol jelenlétét nem lehet ezzel az eleggyel egyértelműen igazolni (5. ábra).

II. futtatás: A második eleggyel kifejlesztett lemezen a rutin foltja kissé eltolódott, de jelen van.



6. ábra: Flavonoidok kimutatása (saját ábrázolás a kromatográfiás lemezek alapján)

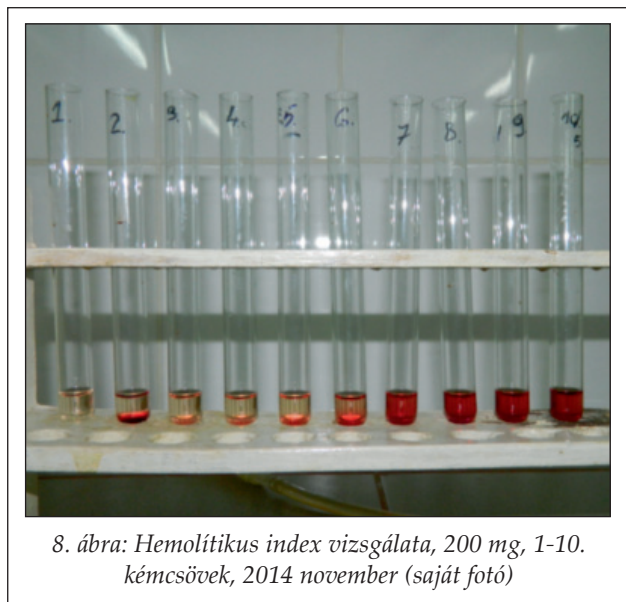


7. ábra: Flavonoidok kimutatása (saját ábrázolás a kromatográfiás lemezek alapján)

I. táblázat

A Verbasci flos flavonoid tartalma

Flavonoid típus	Drog mennyisége (g)	Végső oldat koncentrációja (μg drog/ml)	Értékmérés hónapja	Abszorbancia	Drog flavonoid tartalma (%)
aglikon (hiperozid glikozidban kifejezve)	0,6	1,3	2013. nov.	0,650	0,135
			2014. dec.	0,030	0,006
glikozid (rutozidban kifejezve)	1,0	260,0	2013. nov.	0,320	1,300
			2014. dec.	0,235	0,950



8. ábra: Hemolítikus index vizsgálata, 200 mg, 1-10. kémcsövek, 2014 november (saját fotó)

Halványan látható volt a kvercetin narancs színű foltja is. A drogkivonat legalacsonyabb R_f-fel rendelkező frakciói az első lemezhez képest tovább vándoroltak az enyhén hidrofílebb kifejlesztő elegynek köszönhetően (6. ábra).

III. futtatás: A harmadik eleggyel sikerült kizárni a kaempferolt. A drognál megjelenő vékony világoskék folt feltehetően kis mennyiségű kávésav jelenlétére utal (7. ábra).

Sikerült kimutatni a rutin és kvercetin aglikonokat, illetve kizárni a kaempferolt és klorogénsavat. A kávésav a szakirodalom szerint megtalálható a virágban, de az alkalmazott módszerrel nem lehetett egyértelműen kimutatni, mindössze feltételezhető a kis mennyiségben való jelenléte.

Flavonoid tartalom mérése

Az első, illetve az egy év elteltével megismételt mérések összesített eredményét az I. táblázatban foglaltuk össze.

A szárítást követő, viszonylag rövid tárolás után (3 hónap) a flavonoid tartalom összeegyeztethető a szakirodalomban leírt adatokkal. További egy év tárolás után a drogban levő szabad

flavonoid aglikonok szinte teljesen elbomlottak, a glikozidoknak megközelítőleg egy harmada bomlott el.

Szaponinok kimutatása

Előhívás után a vizsgált drog esetében két élénkebb, illetve egy halványabb, elmosódott folt volt megfigyelhető. A viszonyításként használt *Primulae rhizoma cum radicibus*-nál mindössze egy folt volt látható. Tiszta standard nélkül nem volt lehetőség a szaponinok azonosítására, de a módszerrel sikerült kimutatni legalább két frakciót.

Hemolítikus index megállapítása

A mérések eredményei a II. táblázatban lettek összefoglalva. A szaponin etalon a 11. kémcsőben okozott teljes hemolízist; a 0,6 és 0,2 g drogot vizsgáló sorozatnál az első, illetve a harmadik kémcsőben lett teljes a hemolízis, 13750-es indexet eredményezve. Az utólag végzett, 0,1 g-os mintasorozat a várt 6. kémcső helyett a 7-ben hemolizált teljesen; az eredmény 11785-ös hemolítikus index. Az egy év múlva megismételt mérések eredménye alapján a drogban levő szaponinok hemolítikus indexe 4000 körülire csökkent. Ebben az esetben az etalon már a 7. kémcsőben teljes hemolízist váltott ki, mivel berbécsvért használtunk (8. ábra).

Annak ellenére, hogy az ökörfarkkóró nem rendelkezik magas szaponin tartalommal, a hemolízis jelentősnek mondható, nagyságrendileg összehasonlítható szaponinban gazdag fajokkal, például a szappanfűvel. Az első vizsgálat után egy évvel a szaponinok aktivitása megközelítőleg a harmadára csökkent.

Általános következtetések

Ismerve a gyűjtési területre jellemző éghajlati viszonyokat megállapítható volt, hogy pusztán a bőséges napfény és meleg nyár nem kedvez a dús vi-

II. táblázat

A hemolitikus index meghatározásánál kapott eredmények összegzése

Drog mennyisége (mg)	Végső oldat koncentrációja (mg drog/ml)	Vizsgálat hónapja	Hemolizáló kémcső	Hemolizáló koncentráció (mg drog/ml)	Hemolitikus index
100	0,8	2013. nov.	7.	0,28	11785
		2014. nov.	13.	0,52	4038
200	1,6	2013. nov.	3.	0,24	13750
		2014. nov.	7.	0,56	3750
600	4,8	2013. nov.	1.	0,24	13750

rágzat fejlődésének. A növényeken különböző kártevők nyomait találtuk, például a tölevélrózsa leveleit csigák rágták meg.

A makroszkópiás vizsgálat alapján *Verbascum phlomoides*, vagy annak közeli hibridje terem az említett területen. Mikroszkópos vizsgálattal nem sikerült olyan jellegzetes különbségeket találni, amelyek segítenének egyes fajok azonosításánál, vagy egymástól való elkülönítésükénél [17].

A drog a szárítás és tárolás körülményeire nagyon érzékeny, könnyen barnul, hosszú időn át nem tárolható.

Rövid tárolás után még számos flavonoid frakciót sikerült elválasztani vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, közülük három azonosítható volt standardok segítségével. A drog össz-flavonoid tartalma a nem optimális tárolási körülmények ellenére is elérte a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv által előírt minimális értéket. Hosszabb tárolás után a flavonoidok jelentős része elbomlott, e tényt úgy a minőségi, mint a mennyiségi vizsgálatok igazolták.

A szaponin tartalom nem jelentős, csak 2-3 frakció jelenlétét sikerül kimutatni, ennek ellenére a szaponinoknak tulajdonítható hemolízis jelentős. A hemolitikus index az elvárásoknak megfelelően a tárolás során nagymértékben csökkent, de még egy év után sem volt elhanyagolható.

2015. április 16-án, ezen dolgozattal az Erdélyi Múzeum-Egyesület, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztálya dr. Kopp Elemér Pályadíj-

ban részesítette Török Tamás V. éves gyógyszerészhallgatót.

IRODALOM

- Schönfelder, I., Schönfelder P.: Der neue Kosmos Heilpflanzen führer, Franckh-Kosmos Verlags-GmbH & Co., Stuttgart, 2001, 160.
- Szabó A., Péntek J.: Ezerjófű, Kriterion Könyvkiadó, Bukarest, 1976, 155.
- Rácz G., Rácz-Kotilla E., Laza A.: Gyógynövényismeret, Ceres Könyvkiadó, Bukarest, 1984, 262.
- Akdemir, Z., Kahramana, C., Tatli, I.I. et al: J Ethnopharmacol, 136(3), 436-443 (2011).
- Georgiev, M., Alipieva, K., Orhan I. et al: Food Chemistry, 128(1), 100-105 (2011).
- Küpel, E., Tatli, I.I., Akdemir Z.S. et al: J Ethnopharmacol, 110(3), 444-450 (2007).
- Rácz G., Rácz-Kotilla E., Szabó L.Gy.: A fitoterápia és az alternatív medicina alapjai, Galenus kiadó, Budapest, 2012, 413-415.
- Bernáth J.: Gyógy- és aromanövények, Mezőgazda kiadó, Budapest, 2000, 578-580.
- Hussain, H., Aziz, S., Miana G.A., et al: Biochem System Ecol, 37, 124-126 (2009).
- Węglarz Z., Geszprych A.: Folia Horticulturae, 14(2), 153-162 (2002).
- Alipieva, K., Korkina, L., Orhan, I.E. et al: Biotechnology Advances, 32(6), 1065-1076 (2014).
- Tepe, B., Sokmen, M., Akpulat, H.A., et al: Food Chemistry 98, 9-13 (2006).
- Dalar, A., Konczak, I.: J Herbal Med 2, 126-135 (2012).
- Kozan, E., Çankaya, I.T., Kahraman C., et al: Experimental Parasitology 129(2), 211-214 (2011).
- Altundag, E., Öztürk, M.: Procedia Social and Behavioral Sciences 19: 756-777 (2011).

***Farmacopeea Română ediția a X-a, Editura Medicală, Bukarest, 2011

***Flora Republicii Populare Române, Editura Academiei Republicii Populare Române, Bukarest, 1960, 402-430

Érkezett: 2015. július 27.

Funkcionális élelmiszerek típusai, előállítási módszerei és minőségbiztosításuk

BUDAI KINGA ANNA¹, HANKÓ BALÁZS¹, ANTAL ISTVÁN², ZELKÓ ROMÁNA^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, H-1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7-9.

²Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, H-1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7.

*Levelezési cím: zelko.romana@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

BUDAI, K.A., HANKÓ, B., ANTAL, I., ZELKÓ, R.: **Introduction of Functional Foods –Types, Manufacturing Methods and Quality Assurance**

Because of the beneficial effects to health functional foods are important elements of health promotion. The positive effect of the functional components should be based on scientific evidence-based. In addition to the traditional food processing technology new technologies have appeared, e.g. microencapsulation, edible coatings and orodispersible films, nano-technology, vacuum impregnation. In the present study, probiotics and the structure, the production and the impact of prebiotic functional cereals are discussed in more detail. In addition to their numerous advantages in connection with the safe application, several questions arise because of inadequate quality control measures prior to coming onto the market.

Keywords: functional food, microencapsulation, probiotics, cereals

Összefoglalás

A funkcionális élelmiszerek jótékony hatásai miatt az egészségmegőrzés fontos alkotóelemei. A funkcionális komponens validált pozitív hatásának tudományos evidencián kell alapulnia. Gyártásuk során a hagyományos élelmiszertechnológiák mellett új technológiák is megjelentek így, pl. mikrokapszulázás, ehető bevonatok és szájban diszpergálódó filmek, nanotechnológia, vákuumos impregnálás. Ebben a közleményben a probiotikumok és a prebiotikus hatású funkcionális gabonapelyhek felépítését, hatását és készítését tárgyaljuk részletesebben. Számos előnyös tulajdonságuk mellett, biztonságos alkalmazásukkal kapcsolatban több kérdés vetődik fel, a piacra kerülésüket megelőző hiányos minőségbiztosítási lépések miatt.

Kulcsszavak: funkcionális élelmiszer, mikrokapszulázás, probiotikumok, gabonapelyhek

Bevezetés

A tudatos életmódhoz hozzátartozik az egészséges, változatos táplálkozás és a fizikai aktivitás. Egyre több olyan irányzat jelenik meg, amelynek fókuszában az egészségmegőrzés áll. Így a funkcionális élelmiszerek és az étrend-kiegészítők forgalma világszerte nő, és a növényi eredetű termékek népszerűsége, a „természetes, tehát biztonságos” hibás elv miatt az elmúlt időszakban tovább növekedett.

Európában az *European Commission's Concerted Action on The Functional Food Science in Europe* (FUFOSE) projekt (1999) egy tudományos keretrendszert hozott létre a funkcionális élelmiszerekkel kapcsolatban, amelyben meghatározták a fogalmát és újakat is fejlesztettek. A funkcionális élelmiszereknek, a megfelelő táplálkozás-élettani hatásokon kívül, egy vagy több cél-funkcióra pozitív hatásai vannak, egészségvédőek és betegségmegelőzőek. Ezek kizárólag élelmiszer formájában

forgalmazhatók, nem tabletták, kapszulák stb. Fontos, hogy a funkcionális komponensek élettani hatását tudományosan bizonyítsák. Az Egyesült Nemzetek FAO/WHO Codex Alimentarius, az Európa Tanács és a nemzeti szabályozók törvényekben határozták meg, hogy az egészség fejlesztéséről szóló állítás a csomagoláson nem lehet félrevezető, és a hivatalos tudományos álláspont által alátámasztottnak kell lennie. Előnyös hatás lehet a vérnyomás vagy a koleszterinszint csökkentése. A funkcionális élelmiszerek közé tartoznak a magas vitamintartalmú gabonapelyhek, aminosavakkal dúsított müzli szeletek és kekszek, probiotikus kultúrával fermentált tejtermékek és joghurtok, prebiotikus, inulinnal édesített termékek, szívbarát vajak, margarinok, sajtkrémek, omega-3 zsírsavakban gazdag tojások, energia- és sportitalok, rostokkal dúsított élelmiszerek, gyógyteák, stb.

Kizárólag a funkcionális élelmiszerekre vonatkozó jogi előírás a forgalmazást és előállítást illetően nincs. Természetesen a hagyományos élelmi-

szerekre vonatkozó előírások, vagy az új élelmiszerekre vonatkozó Európai Parlament és Tanács 258/97/EK rendelete ezekre is vonatkoznak [1, 2].

Az étrend-kiegészítők olyan élelmiszerek, amelyek koncentráltan tartalmazznak tápanyagokat vagy egyéb táplálkozási vagy élettani hatással rendelkező anyagokat, egyenként vagy kombináltan. A tápanyagok alatt vitaminok vagy ásványi anyagok értendők. Az élettani hatással rendelkező anyagok nincsenek pontosan meghatározva, lehetnek ásványok, növények és növényi részek, növényi és állati eredetű kivonatok, izolált tiszta hatóanyagok, akár szintetikus vegyületek is. Megjelenési formájuk kapszula, pasztilla, tabletta, port/szirupot tartalmazó tasak, folyadékot tartalmazó ampulla, csepegtető üveg, vagy más hasonló forma, amely por illetve folyadék kis mennyiségben történő adagolására alkalmas [3].

A 2004 előtti eljárásrendtől (engedélyeztetés) eltérően az étrend-kiegészítőkre vonatkozó 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet szerint az étrend-kiegészítők gyártójának, forgalmazójának csak a termék bejelentése (notifikáció) az alapvető kötelezettsége az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetbe (OGYÉI) integrálódott Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézetnél (OÉTI) legkésőbb a piacra helyezés napján. A 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet mellékletei tartalmazzák az étrend-kiegészítőkben felhasználható vitaminokat és ásványi anyagokat, és ezek kémiai megnevezését, de nem adják meg a maximális mennyiségüket, a minimális mennyiségekre pedig csak utalnak (a napi ajánlott bevitel 15%-a). A maximális napi mennyiség megállapításához figyelembe kell venni a vitaminok és ásványi anyagok legfelső, biztonságos szintjét, egyéb élelmiszerekből – akár funkcionális élelmiszerekből – való bevitelét, és a népesség számára ajánlott napi beviteli értéket (RDA).

A 258/97/EK új élelmiszerekre vonatkozó rendelet szerint, ha a funkcionális élelmiszerekben és étrend-kiegészítőben olyan összetevőt kívánnak alkalmazni, amely 1997. május 15-e előtt sem élelmiszerben, sem étrend-kiegészítőben nem volt jelen, azt engedélyeztetni kell [4, 5]. A 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendeletben leírt élettani hatással rendelkező anyagok – így a növényi hatóanyagok – biztonságosságának megítéléséhez széleskörű élettani, táplálkozás-biokémiai, botanikai, farmakológiai ismeretanyagra van szükség. A különböző negatív listák – veszélyes étrend-kiegészítők, forgalomba hozattaltól eltiltott étrend-kiegészítők listája, alkalmazásra nem javasolt gyógynövények

listája – megtalálhatók az OGYÉI (OÉTI) honlapján [3, 4].

Látható, hogy sem a funkcionális élelmiszerek, sem az étrend-kiegészítők forgalmazása nem kötött engedélyhez, minőségükre nincsen hatósági vizsgálat.

A közlemény bemutatja a funkcionális élelmiszerek egyre nagyobb térnyerését a tudományos kutatásban és a piacon egyaránt. Célja a funkcionális élelmiszerek típusának, előállításának, minőség-biztosításának összefoglalása.

A funkcionális élelmiszerek fejlesztése

Egyre növekvő igény van arra, hogy az élelmiszerek ne csak az éhséget csillapítsák, hanem fizikai és mentális jólétet is biztosítsanak a fogyasztójának. A diétának és az életvitelnek befolyása van egyes betegségek kialakulására, ide tartozik többek között a koszorúér betegség, a rák egyes típusai, a 2-es típusú diabetesz, az elhízás, az osteoporózis és a fogágybetegség. Így ezek az élelmiszerek növelhetik a minőségi életelek számát, és csökkenthetik az egészségügyi kiadásokat.

A funkcionális élelmiszerek pozitív hatásainak bizonyítása során különböző modellrendszerek statisztikailag validált adatait, retrospektív és prospektív epidemiológiai tanulmányokat, és beavatkozással járó emberi vizsgálatokat kell figyelembe venni. A gyógyszeripar is érdeklődött e terület iránt, mert a készítmények fejlesztésének költsége és ideje rövidebb, mint a gyógyszerek esetében, és van tapasztalatuk a klinikai vizsgálatok szervezésében. Azonban a gyógyszeripar nem volt kompetens a minőségi élelmiszerek gyártásában, és nem is vetett lábat itt [6, 7].

A funkcionális élelmiszerek tervezése azon alapul, hogy tudományos alapokra támaszkodva meghatározzák a célfunkciókat, és azok lehetséges módosításait az élelmiszer komponens(ek) által. Azonban tudományos megalapozottságuk eltér a gyógyszerektől. A fő különbség az, hogy a táplálkozási tanulmányoknál a cél a szokásos étrendbe beépített élelmiszer hatásának vizsgálata a szervezetre, míg a gyógyszerek klinikai vizsgálatainál az előny-kockázat arányt kell megbecsülni. A kutatások a validált markerek változásán alapulnak, amelyek demonstrálják a célfunkciókban történt előnyös változásokat a termék folyamatos fogyasztása után. Végezetül a szervezet és a funkcionális élelmiszer hosszú távú interakciójából származó következményeket ellenőrizni is kell.

A hatás meghatározásához az igazolt markere-

1. táblázat

A főbb funkcionális élelmiszer kategóriák

Funkcionális élelmiszer típus	Definíció	Példa
Megerősített (dúsított) termék	Az élelmiszer egy hozzáadott tápanyaggal van dúsítva.	Gyümölcslevek C vitamin hozzáadásával
Gazdagított termék	Az élelmiszerhez olyan új tápanyag vagy komponens van hozzáadva, mely normál esetben nem található meg benne.	Margarin növényi szterol észterrel, probiotikummal, prebiotikummal
Megváltoztatott termék	Olyan élelmiszer, amelyből egy káros összetevőt eltávolítottak, lecsökkentettek vagy helyettesítettek egy egészségre jótékony hatású komponenssel.	Rostok, mint zsírmentesítők húсокban vagy jégkrémekben
Javított termék	Olyan élelmiszer, amelyben a komponensek természetesen javítottak köszönhetően a speciális etetésnek, növekedési körülményeknek vagy genetikai módosításnak.	Tojások megnövelt Omega-3 tartalommal, amelyet a csirkék módosított táplálásával értek el

ket mérni szükséges, amelyek lehetnek egy eseményhez kapcsolódó indikátorok vagy egy folyamatba közvetlenül beletartozó esemény faktorai. Ha egy betegség kockázatához is kötődnek, meg egyeznek a „surrogate (=helyettes) markerekkel”. A „surrogate markerek” olyan biológiai jelzések, amelyek előre jelezhetik egy krónikus betegség kialakulását. A markereknek validálnak, reprodukálhatónak, specifikusnak és szenzitívnek kell lenniük. Lehetnek biokémiai, élettani, akár pszichológiai természetűek is. A jelzéseket nehéz azonosítani. Összefüggésben kell lenniük a szérumban, a székletben, a vizeletben vagy a szövetekben mért élelmiszer komponens vagy annak metabolitjának koncentrációjával, vagy egy endogén molekula szintjével, amelyet ez az összetevő befolyásol. A funkcionális komponens hatása egyéni érzékenységtől és a genetikai polimorfizmustól is függ.

A funkcionális élelmiszereknek két típusú fejlesztésük van. Az 'A típus': megnövelt funkcióval rendelkezik, amely a normál növekedésre, fejlődésre és egyéb testfunkciókra gyakorolt hatásain kívül többlet fiziológiai, biológiai és pszichológiai szereppel is bír. Tehát ez a kategória pozitív hatással van az egészségre, de nincs kapcsolatban betegséggel vagy patológiai állapottal. Ide sorolhatók pl. bizonyos emészthetetlen oligoszacharidok, amelyek segítik a jótékony baktériumflóra növekedését a bélben. A 'B típus': a kórállapotok, betegségek kialakulásának kockázatát redukálja; például a várandós nők folsav bevitele csökkenti a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulását az újszülöttekben.

A funkcionális élelmiszerek előállítása egy komplex feladat, mert új alapanyagokat tartalmazhatnak – beleértve a biotechnológiai előállított

takat –, és új technológiákkal – pl. nanotechnológia – is készülhetnek. Mindezek mellett a biztonságosságra is ügyelni kell. Számos kihívással kell szembenézni:

1. Új élelmiszer komponens előállítása, mely megnövekedett funkcionalitással rendelkezik. Például genetikai módosítás, enzimek és élő mikroorganizmusok használata bioreaktorként.
2. A funkcionális komponens optimalizálása az élelmiszerben, amely által biztosíthatjuk annak megfelelő raktározását, hatását, biohasznosíthatóságát, stb. Erre alkalmas technológiák pl. a membrán-permeabilitást módosító folyamatok fejlesztése, a nagy hidrosztatikai nyomás és a nagy intenzitású elektromos erőtér impulzus alkalmazása a probiotikumok előkészítésénél.
3. A hatékony monitorozásra is szükség van, pl. a probiotikus funkció esetében a mikrobiális életképesség és hatékonyság vizsgálatára. Fontos a változásokat jelző érzékeny markerek fejlesztése, és az élelmiszer komponensekkel való interakció figyelése, különösen fermentáció esetén [2, 8].

A hagyományos technológiák alkalmazása a funkcionális élelmiszerek készítésében

Homogenizálás

A keverék előállítása egy széleskörűen használt olcsó technológia; egyszerűen hozzáadják az aktív komponenst az élelmiszerhez. Eredményesen alkalmaznak az A, D, egyes B vitaminok (tiamin, riboflavin, niacin), jód és vas pótlására. A jódosított mellett a múlt század közepétől a B vitaminokkal dúsított zabpelyhek, gabonafélék is elterjedtek.

A margarinokhoz vitaminokat (A, D) adtak, később fitoszterollal gazdagították őket, amely a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknek jótékony. A búza folsavval való dúsítása az Amerikai kontinensen terjedt el. Az aktív élelmiszer komponensek listája (vitaminok, probiotikumok, bioaktív peptidok, antioxidánsok...) szinte végtelen, és megjelenési formájuk is igen változékony [7].

Földművelési és állattenyésztési technológiák

Ha a mezőgazdaság és az állattenyésztés fejlesztése nem tudja biztosítani a termékek tápanyagtartalmát érintő javulást, akkor szóba jöhet alternatívaként a biotechnológia. A biotechnológia molekuláris biológiai eszközöket és genetikai módosításokat alkalmazhat. A legismertebb dúsított termék az ún. Arany Rizs volt, amelynek második generációja (Arany Rizs 2) már 37 μ g/g teljes karotinoid tartalommal bírt. A klinikai vizsgálatok szerint az Arany Rizs 2 az A vitamin hatékony forrása a béta-karotin retinollá történő átalakulásával. Az A vitaminnal kívül foláttal vagy E vitaminnal is gazdagították a különböző terményeket.

Az állattenyésztés során az állatok takarmánya is befolyásolja a későbbiekben az adott jószágból készült élelmiszer minőségét. Például kecskéknél különböző forrásból (szójabab, repce és napraforgó) származó olajat adtak, és az általuk adott tejben a táplálásuktól függően különböző mennyiségben volt található a linolsav [7].

Specifikus technológiák, amelyek megelőzik a fiziológiailag aktív komponens értékcsökkenését

Mikrokapszulázás

Mikrokapszulázás során kisebb szemcsék, folyadék- vagy gázcseppecskék körül alakítanak ki héjjellegű bevonatot, például a szabályozott hatóanyag-felszabadulás céljából. A mikrokapszulák általában 0,5-2000 μ m méretűek és szabályos alakúak, a héjat egy vagy több polimer réteg építi fel. A polimer mátrixba ágyazva az aktív anyagot olyan mikrokörnyezetet hozhatunk létre, amelyben a külső és belső fázis révén elkerülhetők az interakciók. Az élelmiszeriparban gyakran alkalmazzák a mikrokapszulázást, különösen a kiemelt minőségű élelmiszerek és gyógyhatású táplálékok előállításában. Több kapszulázási technológia közül a bioaktív molekula struktúrája és kompatibi-

litása, továbbá a környezet tulajdonsága alapján választják ki a megfelelőt. Az első számú követelmény, hogy megvédjük a molekulát a biológiai degradációtól. A mikrokapszulázási eljárásokat két nagy csoportba oszthatjuk, az egyik módszer esetén kémiai változás történik (pl. határfelületi polimerizáció), a másik során fizikai folyamatok mennek végbe (pl. pH változtatásával előidézett koacerváció) [9].

A védelem hatékonysága a molekula méretétől, szerkezetétől és a vivőanyagtól is függ. Továbbá tervezhető, hogy az aktív komponens a gastrointestinalis traktus mely részén szabaduljon és szívódjon fel. Számos makromolekulát - pl. keményítő hidrokolloid, tejsavó fehérje, zselatin, maltrodextrin – vizsgáltak porlasztva szárítással mikrokapszulázás során. Ennél az eljárásnál az oldószer elpárologtatásával érhető el a bevonó anyag megszilárdulása a maganyag felületén. Naringerin és kvercetin cellulóz-acetát-ftalát gyomorsav rezisztens polimer bevonattal és kioldást növelő duzzadó vagy felületaktív anyaggal vontak be. Így alacsony pH-n ellenálló, de a bélrendszerben felszabaduló részecskéket kaptak.

A leggyakrabban bevont bioaktív molekulák a szénhidrátok, proteinek és lipidek (zsírsavak, foszfolipidek, karotinoidok, zsírolékony vitaminok). A lipidek alacsony oldékonyságán javít a kapszulázás. A fehérjék esetében egyes molekuláknak egy adott bélszakaszon kell felszabadulniuk a megfelelő hatáshoz, míg másoknak főleg a gyomorban kell hidrolizálniuk. A mikrokapszulázandó szénhidrátok közé a rostok tartoznak, ezek aktív komponensei az oldható, nem emészthető, probiotikus hatású poli- és oligoszacharidok. A probiotikumok védelmére a tejtermékekben a *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* fajt mesterséges szezámolaj emulzióval vonták be. Az algináttal való többrétegű bevonást is tanulmányozták. Az algináttal történő dermedés (in situ gélesedés) mikro- és nanokapszulák előállítására egyaránt felhasználható. Ennek alapja az alginátot felépítő egyik kopolimer, a guluronsavak közötti kalcium hatására kialakuló híd. A mikrokapszulázásnak a probiotikum életidejének megnövelésén túl a funkcionalitás megtartását vagy növelését is biztosítani szükséges. Ennek elérése érdekében a bevonatban is hatékonyságot fokozó molekulákat kell elhelyezni, pl. glikoproteineket. Azonban ezeket a molekulákat is védeni kell savas körülményektől és az emésztő enzimektől, amely a jövő kihívása [7, 9].

A funkcionális élelmiszerek esetében is fontos a

hatóanyagok fizikai kémiai jellemzése, különösen az oldódási tulajdonságok megismerése. Vízben rosszul oldódó hatóanyagoknál, mint pl. az apigenin hasznosnak bizonyult az oldódás elősegítése pl. ciklodextrinek alkalmazásával, illetve nanohordozó előállításával [35, 36].

Ehető filmek és bevonatok

Az ehető filmeket és bevonatokat a nedvesség át-eresztése, gázcsere vagy oxidációs folyamatok megakadályozására alkalmazzák. A hidrofil poliszacharidokhoz és proteinekhez, amelyek az oxigén és szén-dioxid ellen barrier funkcióval rendelkeznek, hidrofób lipideket adva, a nedvesség ellen is védelmet nyújtanak film formájában. Glicerint és lecint segítségével emulgeálható az olajos fázis a vízben. A mechanikai és át-eresztő tulajdonságok a komponensek arányaival változtathatók [10].

Kétféle fő eljárással készíthetőek, az egyik a „nedves folyamat”, amely során a biopolimereket szolubilizálják vagy diszpergálják az oldószerben, amelyet később elpárologtatnak. A másik a „száraz eljárás”, amely néhány protein és poliszacharid termoplastikus (hőre lágyuló) tulajdonságán alapul.

A filmek előnye, hogy védelmet nyújtanak, növelik az eltarthatósági időt és csökkentik a patogének növekedését az élelmiszer felületén. Az ehető filmek képesek gyorsan oldódni, illetve diszpergálódni a szájüregben, így elősegítik az értékes anyagok felszívódását.

Több tanulmány is készült ebben a témában. Például tejfehérjét tartalmazó filmbe nagy koncentrációjú kalcium és E vitamin építhető be. Ha a filmhez oregánó vagy rozmaryn kivonatot adtak, az lassította a lipidoxidációt, viszont nem csökkentette a mikroorganizmusok növekedését. Tonhal zselatinból és két típusú murta (*Ugni molinae* Turcz) levél kivonatából készült film megfelelő barriernek bizonyult a pára és az UV fény ellen. Ha ehhez hozzáadjuk a Soloyo Chico ökotípus extraktumát, akkor a polifenoloknak köszönhetően az antioxidáns képesség nő, viszont a mechanikai tulajdonságok romlanak a polifenolok és proteinek interakciója miatt. A vitaminok, ásványi anyagok, zsírsavak filmbe való homogenizálását is ki-

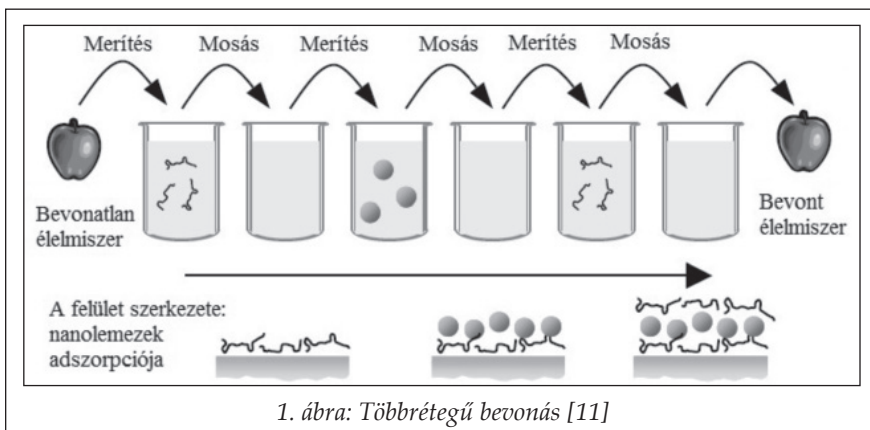
fejlesztették. Aszkorbinsavat alkalmaztak alginát és gellan alapú bevonatban, így meghosszabbították az eltarthatóságot. A kitozán tartalmú bevonat a kalciumnak és E vitaminnak adott védelmet, így a gyümölcsök (pl. eper) bevonattal védett hatóanyag-tartalma szignifikánsan nőtt. A probiotikumok körében is vizsgálták hatékonyságukat, alginát és gellan tartalmú filmek bifidobaktériumot tartalmazhatnak, amellyel akár frissen vágott almát és papayát is eredményesen be lehet vonni [7].

Nanotechnológia

A nanotechnológia alapvetően a koloidális méretű, elsősorban a 100 nm-nél kisebb részecskék előállítását és az aktív anyagok lehetőség szerint célzott szállítását tűzi ki célul. A funkcionális komponensek többek között koloid asszociációval is beárazhatjuk – felületaktív anyagok által képzett micellák, egy vagy többrétegű vezikulák vagy folyadékkristályok képzésével.

A 100 és 500 nm közötti cseppeket tartalmazó emulziókat nano-emulzióknak nevezzük. A belső fázisban eloszlott anyagok védve vannak a kémiai bomlástól. Az összetett emulziók (O/V/O, V/O/V) is alkalmas hordozórendszerek lehetnek. Ezzel a technológiával elválaszthatunk két vízoldékony molekulát, amelyek azonos fázisban inkompatibilisek. A többrétegű emulziók esetében egy hidrofób magot több, nanométer vastagságú, ellentétes töltésű polielektrolit rétegek burkolnak jelentősen növelve a stabilitást. Ezzel módosítható az összetevő felszívódásának helye: pl. a pH változás hatására egyes polielektrolitok elveszítik a töltésüket, így csökken az elektrosztatikus vonzóerő és a stabilitás.

A hidrofób politejsav (PLA) és a hidrofil polietilén-glikol (PEG) kopolimerből előnyös tulajdonságú nanorészecskék keletkeznek. A PEG



1. ábra: Többrétegű bevonás [11]

megelőzi a PLA láncok agglomerációját, így a részecskék 200 nm-es tartomány alatt maradnak. Továbbá kevésbé lesz negatív a felület, ami azért fontos, mert a felület töltése befolyásolja a nanorészecske és az élelmiszer más összetevői közötti kölcsönhatásokat.

Ehető filmek is előállíthatók nanolemezekből, ebben az esetben kettő vagy több nanoméretű réteg van összekötve. A kötés kialakulásának hajtóereje itt is általában elektrosztatikus vonzóerő, de lehet hidrogén-kötés, hidrofób interakció is. A bevonatok készülhetnek biopolimerekből (fehérjék, poliszacharidok, lipidek), és a barrier funkció növelésére adalékanyagokat adnak, pl. polioloikat, emulzió cseppeket, felületaktív anyag micelláit, rostokat és makrorészecskéket. A nanolemezeket többnyire az élelmiszer felszínéhez kapcsolják. A filmet úgy készítik, hogy az adszorbeáló anyagok oldataiba merítik a bevonandó élelmiszert (1. ábra), vagy permetezéssel eloszlatják rajta.

Az élelmiszerek tartósítására alkalmazható a természetes eredetű, nem toxikus, pozitív töltésű kitozán poliszacharid. Protonált aminocsoportjainak köszönhetően hozzákapcsolódik a baktérium és a gomba sejtek negatív felületéhez, így antimikrobiális és antifungális hatású [11].

Vákuumos impregnálás (VI)

A vákuumos impregnálás a folyadék porózus szerkezetbe való bevitelének módja. A fiziológiailag aktív komponenst anélkül viszik bele a termékbe, hogy megbontanák annak integritását.

A zöldségek és gyümölcsök ásványi anyagokkal, vitaminokkal vagy más egyéb komponensek oldataival való impregnálása alkalmas e termékek gazdagításához. Számos módszer létezik, például kalcium és cukor oldatával, kalcium és/vagy cink nagy fruktóz tartalmú kukoricaoldatával és E vitaminnal is vákuumban impregnáltak gyümölcsöket. Almalevet, tejet és szárított gyümölcsöket VI technológiával probiotikumokkal dúsítottak. Epret szukróz oldattal impregnáltak, és az abból készült dzsemben az antocianin stabilitása megnőtt a szukrózt nem tartalmazóhoz képest [7, 12].

Nutrigenomika: egyedileg megtervezett funkcionális élelmiszerek

A nutrigenomika az élelmiszerek és az étrend-kiegészítők kölcsönhatásait kutatja az egyéni genommal, és ennek hatásait az adott fenotípusra. Így egyedi tanácsokat adhat a táplálkozást illető-

en, továbbá speciális élelmiszerek fejlesztését teszi lehetővé a populáció egy részének vagy akár egyéneknek is. A fejlesztés lépései Ferguson szerint: a rendellenesség genetikai komponensének azonosítása; a genetikai komponens összehasonlítása más, a betegséget okozó tényezőkkel; a hatáshoz kapcsolódó gének azonosítása; e gének funkcionális variánsainak meghatározása; és e variánsok az étrenddel vagy más környezeti faktoral való interakciója [13]. A nutrigenomika fogalma még nem egy körülhatárolt terület, és jogi és etikai kérdéseket is felvet. Jelenleg kevés klinikai adat áll rendelkezésre e technológiáról.

A Mikrotápanyag és Genomika Projekt vizsgálta a tudományos bizonyítékon alapuló, kívánatos tápanyagbevitt a különböző genetikai csoportokra nézve és egyéni szinten is. A mikrotápanyagoknak komplex biológiai hatásuk van. A kutatás meghatározó lépése a „mikrotápanyag gének” alléljainak karakterizálása a humán populációban. A leginkább tanulmányozott példa a metilén tetrahidrofolát redukáz (MTHFR). Megfigyelték, hogy a riboflavin pótlás (az MTHFR kofaktora) javítja a vérnyomást, különösen a kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkben, akiknek MTHFR 677 C>T polimorfizmusuk van [14].

A kivi és az avokádó vizes kivonatának alacsony citotoxikus hatása és magas gyulladáscsökkentő hatása van Chron gén specifikus próbán. Nem vizes extraktumok esetében is nagy a gyulladáscsökkentő hatás, azonban a citotoxicitás is nőtt. A krónikus bélrendszeri gyulladásra hajlamos fenotípus védelmére tanulmányozták a kurkuma, rutin élelmiszer komponenseket és a zöld teát. Az élelmiszerek és a genom közötti interakció függ a bevitt mikrotápanyag (pl. E vitamin, kalcium, folsav) mennyiségétől.

Meggyőző bizonyítékot találtak arra, hogy néhány génben az egy pontos nukleotid polimorfizmus befolyásolja a tápanyagra adott biológiai választ. Azonban az egy pontos polimorfizmusok jelentősége a komplex betegségek kialakulásában kicsi. További információkra van szükség a polimorfizmusok és DNS átírási hibák körében [7].

Fontosabb funkcionális élelmiszer típusok

Probiotikumok

A probiotikumok élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben fogyasztva jótékony hatással vannak a bélműködésre és az emésztésre, helyreállítva a mikroflóra egyensúlyát. A tejsav

baktérium és a bifidobaktérium a legismertebbek és leginkább tanulmányozottabbak, ugyanis ezek a bél normálfloájához tartoznak, és alkalmazásuknak már hagyománya van az élelmiszeriparban [6].

A probiotikumok megtapadnak a bél epitéliumán, és helyreállítják az intesztinális mikroflóra egyensúlyát, megelőzve így a patogének elterjedését. Az alábbi válaszokat váltják ki: segítik az immunológiai és nem immunológiai védekezést a bélben, a bifidobaktérium aktiválja a nem specifikus sejt immunválaszt, pl. makrofágokat, NK-sejteket, γ -interferon és IgA antitestek termelést is. Gátolják a patogének adhézióját és aktivációját különböző metabolitok termelésével (pl. szerves savak, hidrogén-peroxid, bakteriocin, konjugálatlan epesók), vagy a vas felvételével, amely így elérhetetlen lesz a káros baktériumok számára. Továbbá módosítják a bélmukóza permeabilitását. Főleg a bélrendszerei gyulladások prevenciójára alkalmasak. Némely tanulmány szerint a probiotikus baktériumok gyógyítanak egyes betegségeket, pl. akut rotavírus okozta hasmenést gyerekekben, élelmiszer okozta allergiát, medence radioterápia utáni bélpanaszokat, amelyek esetenként a vastagbélrák fejlődésével kapcsolatosak. A vastagbél flórájában lévő mikrobák β -glukuronidázt, β -glukozidázt, nitroreduktázt és ureázt termelnek, amelyek a prokarcinogéneket karcinogénekké alakítják. A probiotikumok képesek ezeknek az enzimeknek a szintjét csökkenteni. A mikroorganizmusok a koleszterin szintet is csökkentik, ugyanis olyan szerves savakat termelnek – húgysav, orotsav, hidroximetilglutársav -, amelyek gátolják a koleszterin szintézist. Továbbá a probiotikus tejtermékek kevesebb reziduális laktózt, és több szabad aminosavat és fontos vitaminokat tartalmaznak, mint a nem erjesztett tej. Főleg L(+)-tejsav van bennük, amelyet a szervezet könnyebben metabolizál, mint a D(-)-tejsavat, így megelőzhető a metabolikus acidózis egy éves kor alatt. A bifidobaktérium és a tejsav baktérium folsavat, niacint, tiamint, riboflavint, piridoxint, K vitamint is szintetizál [15].

Fermentálás

A funkcionális élelmiszerek mikrobiális rendszeréhez a probiotikumokon kívül azok a mikroorganizmusok (pl. *Streptococcus thermophilus*) is hozzátartoznak, amelyek funkcionális élelmiszer komponenseket hoznak létre. Emellett a nem kívánatos baktériumokat el kell távolítani az élelmi-

szerből. Ennek egyik lehetősége egy kompetitív mikroflóra használata (beletartoznak a probiotikus mikrobák), hasonlóan a bélben lévő helyzethez.

A nem kívánatos mikroba populáció inaktiválása történhet termikus úton (pl. pasztörizálás, hősterilizálás) és más alternatív módszerrel. Alkalmazhatunk vizet, gőzt, elektromos, fény vagy mikrohullámú energiát, ultrahangot vagy forró levegőt, mint hő transzfert. A nem termikus technológiák (pl. magas hidrosztatikai nyomás vagy nagy intenzitású elektromos impulzusok alkalmazása) egyre nagyobb térre nyerne. Ezek finoman bánnak az alapanyaggal megőrizve annak minőségét, fizikai-kémiai tulajdonságait és funkcionalitását. Némely folyamat metabolikus válaszhoz és a bioszintetikus képesség növekedéséhez vezet a mikroorganizmus populációban. A túlélő mechanizmusokat és stressz válaszokat monitorozni kell az élelmiszer feldolgozás során. Azonban hasznos metabolitokat is szintetizálhatnak. Például a mérsékelt hidrosztatikai nyomás alkalmazásával a *Lactobacillus plantarum* több tejsavat termelt, mint a nem kezelt kultúrába.

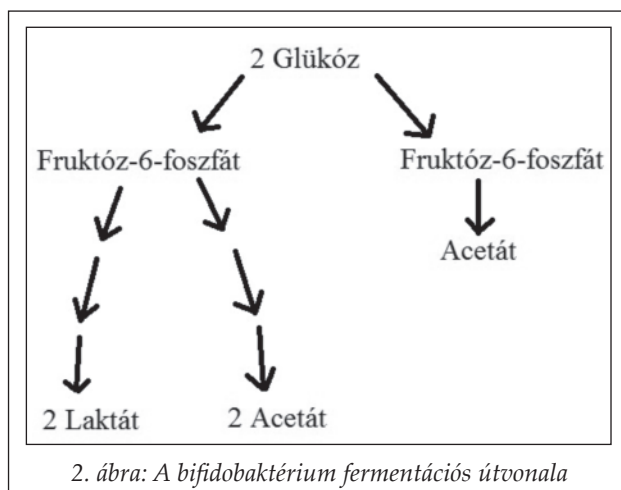
A fermentáció egy hagyományos technológia, melynek célja a probiotikumok és más összetevők létrehozása. Ezen kívül növeli az emészthetőséget, a minőséget, a biztonságosságot, a fizikai-kémiai tulajdonságait a készítménynek, viszont negatívan érinti a mikroorganizmusok túlélőképességét, mert a maximális produktivitást igényli tőlük. Ez a fermentált termékekben gyenge túlélőképességhez vezethet. Így a cél optimalizálni az életképességet a produktivitás javításával együtt.

A gyártók starterkultúrákat (fagyasztott, liofilizált vagy aktív) alkalmaznak oltóanyagként. A probiotikus mikroorganizmusokat fagyasztva szárított formában állíthatják elő. A fagyasztva szárítás során a szukróz, maltóz és szorbitol krio-protectorokként javítják a sejtek túlélőképességét. Hátránya, hogy drága technológia [16]. A probiotikus organizmusokat a kellő egészségügyi hatás érdekében nagy sejtszámban kell fogyasztani (10^8 - 10^{10} CFU/ml [CFU: colony forming unit - telepkepző egység]), ezért a termék gyártása során a sejtek életben maradását biztosítani kell. A sejtszámot a hordozó élelmiszer, és majd az emésztőrendszerbe jutva a gyomorsav, az enzimek, a cukrok és epesavak jelenléte is befolyásolja. A starterek fermentációja során toxikus melléktermékek is keletkezhetnek. A környezeti stressz kivédésére a sejteket valamilyen szubletális stressznek teszik ki (pl. éhezés, hő, magas sókoncentráció, epesavak, oxi-

datív stressz, alacsony pH), és úgy inkubálják. Ezen kívül protektáns anyagokat (pl. betain) is adhatnak melléjük, vagy mikrokapszulázással védhetik őket. Leggyakrabban membrán bioreaktor rendszerben, illetve sejtszűrés rendszerben fermentálnak.

A sejtek védelme érdekében lehetséges a polimer rendszerben történő fizikai csapdázás, kikötés vagy mikrokapszulázás. A sejtszűrés során hővel történő emulzifikációval (pl. karragenan, gellán), illetve ionotrópos gélképzéssel (alginát, kitozán) cseppekbe zárják a sejteket. A megfelelő közegben inkubálva így nagy sejtszám érhető el, jobban védett a fermentáció a fertőzésekkel, bakteriofágoktól és a kimosódástól. Mikrokapszulázással vízben nem oldódó, száraz, kisméretű (<100 μm) kapszulákkal lehet a bifidobaktériumokat az élelmiszerekbe juttatni [17]. Az alginátba mikrokapszulázott kultúrák jóval védettebbek a gyomorsavval és az epesavakkal szemben, és szabályozottan szabadul fel belőlük a bioaktív anyag. Számos mikrokapszulázási eljárást alkalmazhatunk, pl. porlasztásos bevonást, porlasztásos szárítást, extrúziót, emulzió készítést, gél-részecske technológiát (ami magába foglalja a porlasztásos fagyasztást). Ha a bioaktív anyag folyadék formájában lehet, a legtöbb technika a porlasztáson alapul. A porlasztva fagyasztás során az olvadt mátrix tartalmazza a szórófejen bepermetezett bioaktív anyagot. A hideg levegőt az edénybe injektálják, és a gél szemcsék megszilárdulnak. A megszilárdult szemcsébe magába zárja a szilárd anyagot, és finom cseppecskék keletkeznek. A porlasztásos bevonásnál a szilárd maganyagot egy speciális berendezésben mozgásban tartják, és a folyékony bevonó anyaggal több felől permetezik rá a rétegeket. A probiotikumokat érdemes más anyagokkal együtt mikrokapszulázni, pl. antioxidánsokkal, bakteriocin polipeptidekkel. A bakteriocinek az antimikrobiális hatást erősítik, különösen ha a hasmenés elleni védekezés a cél [18, 19].

Az elsőként leírt és izolált Bifidobaktérium egy Gram-pozitív, nem spóráképző, nem mozgékony és kataláz-negatív anaerob baktérium (mérsékelten oxigén-toleráns a *Bifidobacterium lactis* faj). A humán fajok többek között megtalálhatók a székletben. Növekedésükhöz a pH 6-7 és 37-41°C az ideális. Osztódásukat a glikoprotein komponens κ -kazein stimulálja, mely megtalálható az emberi vastagbélben, és kisebb mennyiségben az anyatejben. A tejben lassú a növekedése, ezért hosszú ideig kell fermentálni, és valamilyen promotor összetevőt alkalmazni, pl. élesztő kivonatot. A fejlődés



dését segítik a vitaminok és a hidrolizált proteinek. A bifidobaktériumok ecetsavat és tejsavat termelnek anélkül, hogy szén-dioxid is keletkezne, kivéve a glukonát bontását. A heterofermentáció során 2 mól fruktóz-6-foszfátból 3 mól acetát és 2 mól laktát keletkezik (2. ábra).

A másik ismert baktérium a *Lactobacillus* – *Bacillus acidophilus* -, egy Gram-pozitív, nem spóráképző, ostor nélküli pálcika vagy coccobacillus. Fejlődéséhez pH 6-7 és 37-41°C az optimális. Anaerob vagy aerotoleráns, glukózból tejsavat erjeszt, vagy heterofermentációs úton ekvimoláris mennyiségű tejsavat, szén-dioxidot és etanolt [20].

Prebiotikumok

A prebiotikumok olyan emészthetetlen élelmiszer összetevők, amelyek stimulálják a bélbaktériumok növekedését vagy aktivitását. Ha egy élelmiszer pro- és prebiotikumot is tartalmaz, szinbiotikumnak hívják őket.

A legismertebbek a frukto-oligoszacharidok, az inulin, az izomalto-oligoszacharidok, a polidextróz, laktulóz és a rezisztens keményítő. Mivel növelik a telítettséget, és csökkentik az éhségérzetet, az elhízás ellen is hatékonyak. Az inulin, az oligofruktóz és a nem emészthető, fermentálható fruktánok a prebiotikus hatás mellett növelik a kalcium felszívódást, és javítják a csont ásványi anyag tartalmát és a csontsűrűséget. Továbbá befolyásolják a vércukorszintet, és csökkentik a szérum koleszterin és lipidek szintjét [6].

A prebiotikumokat is lehet mikrokapszulázással védeni. Azonban a pre- és probiotikumok együttes mikrokapszulázásának hatékonyságát még nem bizonyították, hogy jobb lenne, mint pl. a mikroorganizmusok glukózzal való bezárása [18].

Funkcionális gabonapelyhek

Főleg zabból és árpából állnak, rost és emészthetetlen szénhidrát források, így segítik a bélműködést. Továbbá a probiotikus mikroorganizmusok fermentálható szubsztrátjai és növekedésüket elősegítő faktorok, tehát probiotikumként is viselkednek. Tartalmazhatnak vízdoldható rostokat – β -glükán, arabinoxilán -, galakto- és frukto-oligoszacharidokat, rezisztens keményítőt. Egészségre gyakorolt pozitív hatásai, hogy csökkentik a koleszterin- és vércukorszintet, továbbá a rák, diabétesz, szívbetegségek, elhízás megelőzésében is szerepük van. A gabonapelyhek kapszulázási alapanyagokként is felhasználhatóak a probiotikumok stabilitásának megőrzése végett [6, 21].

A probiotikumoknak komplex tápanyagokra van szükségük, és a gabonapelyhek megfelelő közeget biztosíthatnak számukra. A rostokon és szabad cukrokon kívül esszenciális vitaminokat és ásványi anyagokat tartalmaznak, még nagyobb mennyiségben, mint a tej. Viszont esszenciális aminosavakban (pl. treonin, lizin, triptofán) szegényebbek a tejtermékekénél. A növényi proteinek emészthetősége is alacsonyabb, köszönhetően a fitinsav, tannin és polifenol tartalomnak, amelyek megkötik őket.

Fontos, hogy a probiotikumok megfelelő számban maradjanak a termékben tárolás során. A mikroorganizmusok túlélését a gabonapelyhekben a tejsav, az ecetsav (tehát a pH), a hidrogén-peroxid és a bakteriocin befolyásolják. A lassan bomló energiaforrások, mint az arginin, fruktóz, citromsav, almasav, növelik az élettartamot. Az élelmszer 3.5 és 4.5 közötti pH-ja és nagy pufferkapacitása megvédi a probiotikumokat a savas gyomortól. A tejsavas fermentáció további pozitív hatása, hogy csökkenti a fitinsav és tannin tartalmát, így javítja a fehérjék felhasználhatóságát. A fermentált termékekben a vitamin (tiamin, riboflavin) és ásványi anyag tartalom is magasabb. A termékek ízvilágukat a tejsavas fermentációnak – tejsav, ecetsav -, és egyéb aromás anyagoknak – alkoholok, aldehidek – köszönhetik. A gabonák fermentációjakor a legfontosabb kovászban lévő élesztőbaktériumot, a *L. sanfrancisco*-t, *Sacharomyces exiguus*-szal vagy *Candida milleri*-vel keverik a megfelelő organoleptikus hatás elérése érdekében [22].

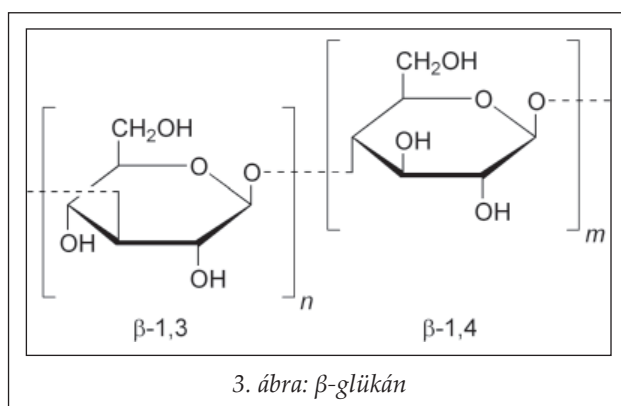
Egy vizsgálatban az őrlés során keletkezett zabkorpá frakció prebiotikus potenciálját összehasonlították más szénhidrát-forrásokkal, teljes zabliszttel, glükózzal és frukto-oligoszachariddal (FOS).

A mikroorganizmusokat emberi széklettel történő beoltással nyerték. A fermentáció anaerob körülmények között zajlott. Az anaerobok és a *Clostridium* mennyisége csökkent a korpával és a FOS-okkal készült közegben, míg a teljes zablisztben és a glükózban nőtt. Ezzel ellentétesen a bifidobaktériumok és laktobacillusok száma nőtt a korpában. A vajsav – a kolonociták tápanyaga - és a propionsav – a máj energiaforrása - képzése is több volt a zabkorpában. Tehát a kevert, székletből nyert bélbaktériumok számára a zabkorpá megfelelő prebiotikum volt [23].

Látható, hogy a gabonaszemek legértékesebb részei az őrlés melléktermékeként keletkező külső rész, a korpá és a csíra. Az itt található élelmi rostok fontos komponensek, egy részük hasznos zsírsavakra (pl. a fent említett vajsav és propionsav) metabolizálódik a gyomor-bél traktusban. A vízdoldható rostok kategóriájába a β -glükán és az arabinoxilán (AX) tartozik. Ezek lassítják a bélmozgást és a gyomorürülést, csökkentik a glükóz és szterol felszívódását, így mérséklék a koleszterin- és poszt-pandriális glükózsintet. Az oldhatatlan rostok lignint, cellulózt, hemicellulózt és az arabinoxilán egy másik típusát jelentik.

A β -glükán (3. ábra) egy nem szerteágazó 1-4 és 1-3 kötéssel kapcsolódó glükopiranoz egységekből álló poliszacharid. Főleg a belső aleuron sejtfalban és a szubaleuron endospermium sejtfalban koncentrálnak. Az arabinoxilán és a lignin potenciális forrásai a perikarpium, a maghéj és a magkezdeményből [22].

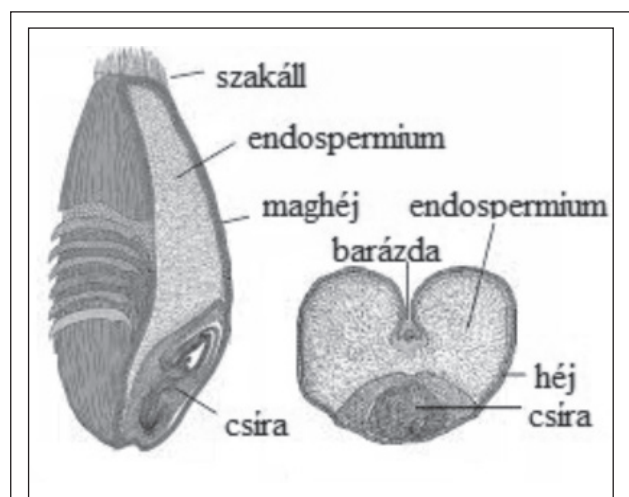
Az oligoszacharidok (laktulóz, frukto-oligoszacharidok, transzgalakto-oligoszacharidok) elválaszthatók a növényekből, és enzimatikusan (pl. α -amiláz segítségével keményítőtől) is kinyerhetők. Extrakciójuk még nem teljesen megoldott, ugyanis ezek más makromolekulákhoz (proteinek) is kapcsolódnak. A glutén (az endospermiumban található) szeparációjakor alkalmazott



mosásnál a vízdoldható oligoszacharidok visszamaradnak a keményítő iszapban. A centrifugálás vagy vibráció után a visszamaradt csirizből egy színes, rostos anyagot nyernek, a salak keményítőt. Ennek a maradványnak a cellulázzal való kezelésével oligoszacharidokat nyerhetünk. Az oligoszacharidok szeparációja mind a csirából – előzetes olajos extrakcióval – mind pedig az aleuron rétegből a 80%-os alkoholban történő oldhatóságon alapul. Az anyagok tisztítása cellulóz oszlopos kromatográfiát, gélszűrést és nagy teljesítményű folyadék kromatográfiát igényel [22].

A gabonafélék korpájában antioxidáns fenol komponensek (fenolsav, flavonoidok, proantocianidok) is találhatóak. A ferulasav az oldhatatlan élelmi rostok képzésében is részt vesz az arabinoxilánok keresztkötése révén. Az első és a második hámozási lépéskor eltávolított rétegekben volt a legmagasabb a fenoltartalom, ezért megkülönböztethetünk egy antioxidánsokban (ferulasav, vanilinsav, p-kumarinsav, kávésav) gazdag részt. A hengeres őrlés a legjobb technológia a fenolokban gazdag korpa előállítására [24].

Tehát a biológiailag hasznos komponensek a felület intenzív tisztításával, hámozással és őrléssel nyerhetők ki, mely során megkapjuk az alábbi részeket: külső és belső perikarpium, magháj, aleuron sejtek (növények raktározó szövetekben lévő, tartaléktápanyagként funkcionáló fehérjeszemek), csíra és keményítőben gazdag endospermium. A PeriTec (Satake) és a Tkac eljárással egyedileg nyerhetjük ki a különböző növényi részeket. Mindkettő egy őrlés előtti felület-tisztítási eljárás, mechanikus, malmi hámozás, ahol a gépben koptatás és dörzsölés is történik [22, 25].



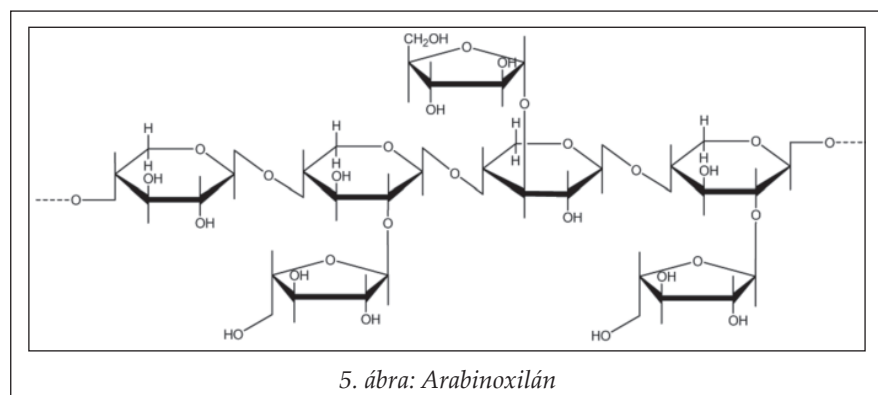
4. ábra: Gabonaszem felépítése [34]

A gabonák őrlése, mikronizálása és mikrokapszulázása

A száraz őrléssel a gabonaszem (4. ábra) anatómiai részeit viszonylag tisztán el lehet különíteni. Az őrlésbe beletartozik a liszt fő alkotójának (a keményítőben gazdag endospermium) szétválasztása, és finomítás utáni a korpának (perikarpium, magháj, mag epidermisz és aleuron réteg), és gyakran a csirának az endospermiumtól történő eltávolítása. A korpa és a csíra gazdag fehérjékben, élelmi rostokban, B vitaminokban, ásványi anyagokban és lipidekben, jótékony hatásuk jól dokumentált. Azonban a perifériás rétegek hozzáférhetősége az erős sejtfal struktúra miatt rossz, és közel helyezkednek el a szennyező mikroorganizmusokhoz, mikotoxinokhoz, peszticid maradványokhoz és nehézfémekhez. Ezért monitorozni szükséges az elválasztási folyamatot. A kvantitatív módszer biokémiai markerek mérésén alapul. Ezek a ferulasav (külső perikarpiumból), az alkil-rezorcínok (középső rétegből), p-kumarinsav (aleuron sejtfalból), fitinsav (aleuron sejt-komponens), keményítő (endospermiumból) és búzacsíra agglutinin (csirából). Ennél gyorsabb eljárás a spektroszkópia alkalmazása.

A liszt külső rétegek részeivel történő gazdagítása során a korpa részleges eltávolítását dörzsöléssel (hántolás), koptatással és őrléssel érik el. A gabonák a legkülső réteggel és a barázdák eltávolításával több bioaktív anyaggal rendelkeznek, mint a fehér liszt. Az alacsony perikarpium és alacsony barázda tartalmú gabonából készült teljes kiőrlésű liszt az ún. „egészséges gabona”. A folyamat során először eltávolítják a külső perikarpiumot, aztán a korpa barázdákat, őrlik, aprítják, végül a fehér lisztet összekeverik a ledörzsölt réteggel és amennyire lehet, az aleuron réteg is bekerül. Az ultrafinom őrlés során hűtött körülmények között az anyagok szub-celluláris szinten történő disszociációja érhető el. A 0 °C alatti hőmérséklet az anyagot rideggé tette, és kedvezett a gyors korpa fragmentációnak. A kriogén aprítással akár 50 µm-es átlagos szemcseméret is elérhető. Azonban szobahőmérsékleten jobb a differenciálódás, és kevesebb az összetett részecske. A mikronizálással a ferulasav és a szinapinsav biológiai hozzáférhetősége megnőtt a kenyérben. Elektrosztatikus elválasztással a felületi összetételük – töltésük - alapján azonosíthatjuk a korpa részeket.

A nedves eljárások során a szárazhoz képest a gabona frakciók összetétele és struktúrája is megváltoztatható javítva az előnyös hatásokat. Az arabinoxilán (AX) [5. ábra] komponens az egyik



célpontja az enzimatisz módosításoknak. A xilanáz hidrolizálja a β -1,4 kötéseket, és így AX oligoszacharidok keletkeznek (AXOS). Az AXOS-ok jobb hő- és savellenállással rendelkező prebiotikumok, mint a frukto-oligoszacharidok, és az anyatej enzimjeinek, és a gasztrointesztinális abszorpciónak is ellenállnak. A vastagbélben rövid szénláncú zsírsavakra és vajsavra bomlik. A zsírsavak csökkentik a pH-t a vastagbélben, és ezzel egyes populációkban csökken a rák kialakulásának esélye, a vajsav pedig fontos tápanyag a bélmukóza sejteknek. A teljes kiőrlésű kenyér készítése során *Bacillus subtilis* xilanáz enzimét adnak a tésztahoz, hogy jobb legyen az étkezés utáni glükózkontroll. A glutén-mentes kenyér minőségét és fogyaszthatósági idejét is növeli a tejsav baktériumok hozzáadása [26].

A gabona összetevők segítségével beágyazással védhető a probiotikumok. A kukorica amilóz megfelelő hordozó rendszerek mikroorganizmusoknak. Bifidobaktérium fajtákat izoláltak egészséges emberi szervezetből, és az amilóz tartalmú közegben mind *in vitro*, mind *in vivo* jobb volt a sejtek túlélése. Módosított felszabadulás elérése érdekében kalcium-algináthoz keverték keményítőt, és porlasztva szárítással egységes mikrogömböket készítettek, amelyek ellenállóbbnak bizonyultak, mint a keményítő nélküliek. Más mikrokapszulázási eljárásokat is leírtak már, pl. κ -karragén alkalmazása joghurtokban [22].

Funkcionális italok

Olyan nem alkoholos üdítő italok, amelyek többnyire vitaminokkal (A, C, E) dúsítottak. Ezen kívül találunk még koleszterin-csökkentő italokat (omega-3-mal és szójjával kombinálva), a szem egészségét javító üdítőket (luteinnel), és a csont egészségére pozitívan

ható italokat (kalciummal és inulinnal) [6]. Elterjedt a különböző növények és gyümölcsök alkalmazása – bogyósok, szőlő, gránátalma – jótékony összetevőik miatt, mint pl. vitaminok, zsírsavak, ásványi anyagok, antioxidánsok. A teák, algák és az aloe vera gazdagok bioaktív anyagokban, és új egzotikus növényekkel is kísérleteznek. Egy csúcs-technológiás gyógy-

szerészeti kutatási felület és adatbázis több tízezer növényi összetevőt és új, korábban nem publikált biológiai aktivitást tartalmaz. Ezáltal új, szabadalomképes növényi összetevők kerülhetnek a piacra. A növények hozzávetőleg 100-200 komponense határozható meg, értelmezhető a kémiai struktúrájuk, és biológiai teszteken értékelhető a funkcionalitásuk [27].

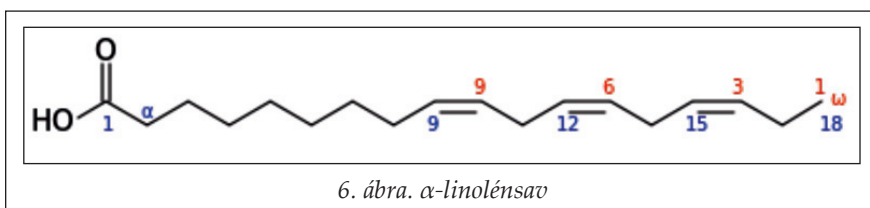
Funkcionális húsok és tojások

A húsipar is felfedezett új lehetőségeket a funkcionális termék készítésére: kezdve az alapanyag ellenőrzésétől a zsírsavak reformulálásán át az antioxidáns, rost, probiotikum tartalomig.

A tojások is a fejlesztés középpontjában vannak, mert sok bennük a zsírsav és zsírban oldódó komponens. A zsírsavak típusa és aránya fontos, így omega-3-ban gazdag tojásokat kezdtek gyártani, hozzáadva még antioxidánsokat és vitaminokat (pl. D, E, B12, folsav) [6]. Omega-3 zsírsavval (n-3 FA) dúsított tojásokat a baromfi megfelelő etetésével – lenmaggal, halolajjal, tengeri algával, repccével - nyerhetünk. Az n-3 FA növeli a tojás oxidációval szembeni érzékenységét, ezért nő az állatok E-vitamin igénye. Azonban a takarmány halolaj, E vitamin és lenmag tartalma rontja az ízvilágot. A hosszú láncú omega-3 zsírsavak (LCn-3) és az α -linolénsav (LNA) [6. ábra] megfelelő aránya kevésbé zavarja az ízérzet minőségét [28].

Funkcionális pékáruk, margarinok és vajak

A barna kenyér önmagában is egy funkcionális



élelmiszer, mert vitaminokban (B1, B3, B6), ásványi anyagokban (vas, cink), rostban, inulinban gazdag.

A legtöbb funkcionális margarin a koleszterinszintet csökkenti fitosztanol észter és omega-3 tartalmának köszönhetően. Az olvadt vajhoz kristályos β -ciklodextrin (β -CD) hozzáadásával alacsony koleszterin-tartalmú terméket nyernek [6]. Hozzávetőleg 91%-os koleszterinszint csökkenés volt tapasztalható azokban a krémsajtokban, amelyeket kristályos β -ciklodextrinnel vagy adipinsavval keresztkötött β -ciklodextrinnel kezeltek. A keresztkötéses β -ciklodextrin előállításához a β -CD-t szobahőmérsékleten vízben kellett kevertetni, adipinsavat hozzáadni, a pH-ját 10-re, majd állás után 5-re állítani. Ezután szűrés, mosás, szárítás következett. A krémsajt 11% zsirtartalmú főlözött, pasztörizált, homogenizált, 30 °C-os inkubációs hőmérsékletre hűtött és 0,05% tejsav baktérium kultúrával beoltott tejből készült. A koleszterin mellett, a rövid láncú zsírsavak össz mennyisége és a szabad aminosavak mennyisége is alacsonyabb a nem kezeltékhez képest. A kontroll és a koleszterin-csökkentett csoportban a reológiai tulajdonságok is különböznek [29].

Minőségbiztosítás

A funkcionális élelmiszerek fogyasztása során felmerül a kérdés, hogy vajon biztonságosak-e, megfelel-e a minőségük, és tényleg működnek-e. A döntésnél jó, ha tudunk az alábbiakra válaszolni: mi(k) a funkcionális komponens(ek), és mennyi van belőlük a termékben? Milyen élelmiszerformában van(nak) jellemzően az adott összetevő(k)? Milyen gyakran fogyasztják az adott funkcionális élelmiszert? Végzett-e a gyártó biztonsági tanulmányokat (állatokon és embereken), és vannak-e elérhető kutatási eredmények? A gyártó igazolja-e a biztonságosságot publikált eredményekkel? Van-e kölcsönhatás a termék és gyógyszerek között?

A biztonsági értékelést bonyolítja, hogy általában több bioaktív anyag van jelen az élelmiszerben. Ha ezek között vannak növényi eredetűek is, különösen nehéz megítélni, mert még nem rendelkezünk megfelelő adattal róluk. Csak probléma esetén értesítik a hatóságokat. A kockázat az étrend-kiegészítők esetében még nagyobb.

Mind a túl kicsi, mind a túl nagy dózis a funkcionális komponensből negatív hatású. Vagy nem tapasztalható a kívánt előnyös hatás, vagy a nagy mennyiség már káros, pl. a Ginkgo biloba rend-

szeres fogyasztása véralvadást gátló hatású - antikoagulánsokkal történő együttalkalmazása különösen veszélyes. Számos interakciót leírtak már gyógyszerek és növényi anyagok között, pl. műtét előtt 2 héttel ne fogyasszunk növényi étrend-kiegészítőket vagy funkcionális élelmiszereket, mert kardiovaszkuláris instabilitást, vérzést okozhatnak, és megnövelhetik az anesztézia idejét. A vitaminoknál és nyomelemeknél szintén van egy napi maximális dózis, amit nem ajánlott túllépni. Problémát jelenthet a túlzott vasfogyasztás azokban, akik hemokromatózisban szenvednek, vagy a folsavbevitel B12 vitaminhiány esetén, mert elnyomja a veszélyes vérszegénység tüneteit.

Mivel a funkcionális élelmiszerek és étrend-kiegészítők esetében nincsen szigorú minőség-ellenőrzési rendszer, minden terméket egyedileg kell értékelni. A termék gyártója mennyire közismert és jó hírű? Ad-e a termékről biztonsági és minőségi információkat? Az összetevő standardizálva van-e egy fő komponenshez? Tesztelte-e egy független szervezet, és állandó mennyiséget találtak-e az aktív alkotóelemből? A funkcionális élelmiszereknél hiányzik a standardizáció. Az izoflavonok fogyasztása, pl. a szójában található fitoösztrogén is figyelmet igényel. A szója izoflavonok bevitelére az ösztrogént pótló terápia alternatívája lehet. Tanulmányok szerint csökkenti kardiovaszkuláris betegségek, és némely rák kialakulásának esélyét. Egyes szakértők szerint az izoflavonok okozzák a lipidcsökkenést, míg mások szerint a többi, mátrixban lévő komponensnek van jótékony hatása. Ezzel szemben a szója fogyasztásakor az ösztrogén-dependens emlődagazatok kockázata nőhet.

A biztonsági kérdéseken túl a hatásosság és hatékonyság is felvet kérdéseket. Van-e tudományos evidencia, és mérhető-e egészségügyi haszon? Vezettek-e kontrollált humán klinikai vizsgálatokat, található-e róla publikáció? A termék tartalmazza-e a jótékony komponens megfelelő mennyiségben? A *Food And Drug Administration* (FDA) összeállított egy folyamatosan bővülő listát, ahol összegyűjtötte az adott összetevőkre vonatkozó, tudományos evidencián alapuló egészségügyi állításokat [31]. Egyes esetekben a bioaktív összetevő miliójé is számít, ugyanis az eredeti élelmiszerben nyújtja a jótékony hatást, de izolált komponensként étrend-kiegészítőben nem. Erre példa a β -karotin, amely zöldségként vagy gyümölcsként fogyasztva csökkenti egyes dagazatok kialakulásának kockázatát, míg étrend-kiegészítőként klinikai vizsgálatok szerint akár káros is lehet.

Ha a termék biztonságos, hatékony és jó minőségű is, akkor is felmerülnek további kérdések. Mi az egyéni válasz és haszon az ételmszer fogyasztásával? Bevihető-e elegendő mennyiségben a kívánatos hatás fenntartása érdekében? A hatékonyság hogyan mérhető egész idő alatt? Az, hogy mennyire szükséges egy egyének funkcionális ételmszert fogyasztani, a diétájától, életvitelétől, élethelyzetétől (pl. kor, várandósság), kórállapotától (pl. laktóz intolerancia) is függ [30].

Az Egyesült Államokban és más nyugat-európai országokban a funkcionális összetevők keresztülmennek egy minősítésen a *Generally Recognized as Safe* (GRAS), és a *European Novel Foods* határozata szerint. Az USA-ban az FDA és a GRAS szakértő bizottsága értékeli a komponenseket „az igazolt bizonyosság a veszélytelenségről” elv alapján.

A *United States Pharmacopoeial Convention* (USP) nemzetközi, önkéntes szakértői tanácsa minőségi standardokat készít gyógyszer-hatóanyagokról, segédanyagokról, étrend-kiegészítőkről és ételmszer összetevőkről, és az összefoglaló közleményeket a kéthavonta megjelenő *Pharmacopoeial Forum*-ban jelentetik meg. Ezek kommentálhatók, és a megfelelő, végleges szabványok belekerülnek az *US Pharmacopoeia–National Formulary* (USP–NF)-ba. A standardok az FDA által validáltak, és több mint 140 országban alkalmazzák őket. 2006-tól az USP adja ki a nemzetközileg elfogadott, ételmszer összetevők szabványának kompendiumát, a *Food Chemicals Codex*-et (FCC, Ételmszer Kémiai Kódex). Az FCC kiegészíti a helyes gyártási gyakorlatot az ételmszerek és étrend-kiegészítők esetében, és biztosítja a minimálisan elvárt minőségi követelményeket. Az USP–NF és az FCC részletes monográfiákat tartalmaz a funkcionális ételmszerek és étrend-kiegészítők összetevőinek azonoságáról és tisztaságáról. Például a növényi összetevőkről szóló tanulmányok követelményeket tartalmaznak a szennyezőanyagokkal kapcsolatban. A kompendiumban található analitikai technológiák, amelyek a termék minőségének meghatározására alkalmasak. Azonban az FCC-ben található összetevők gyakran technológiai, nem funkcionális jellegűek [32, 33].

Következtetések

A funkcionális ételmszerek egyre elterjedtebbek a forgalomban, nemcsak ételmszerboltok és drogériák, hanem patikák polcain is megtalálhatók. A helyes táplálkozás egyik lehetőségeként kell rájuk tekinteni. Nem csodaszerek, de helyük van a

diétában, főleg olyan esetekben, amikor valamilyen hiány léphet fel, pl. laktóz érzékenység miatt alternatív módon pótolni szükséges a kalciumot. A kismamák fokozott folsav bevitele is elengedhetetlen, és az antibiotikum szedés melletti probiotikum kúra jótékony hatása is közzismert.

Az újabb technikák és fejlesztések, amelyek gyógyszerészeti vonatkozásúak is, pl. mikrokapszulázás és nanotechnológia, térnyerése a gyógyszerészek figyelmét is e területre vonhatja. A nutrigenomika és a biotechnológia még kiaknázatlan területek, bár számos etikai kérdést felvetnek, és előre nem látható következményeik lehetnek.

A kételyek és problémák forrása az, hogy az étrend-kiegészítők és funkcionális ételmszerek esetében nincsenek olyan szigorú előírások, mint a gyógyszerek esetében. A nem kívánt összetevők és hatások gyakran előre meg nem jósolhatók. Jelenleg nincsenek hivatalos követelmények, amelyek előírják az ételmszerek és étrend-kiegészítők ellenőrzését a piacra kerülés előtt. Az elérhető standardok, mint az USP–NF és a FCC lehetnének a megfelelőség megállapítás első lépései, segítségükkel lehetőség van az ételmszer összetevők minőségellenőrzésére. A minőségi funkcionális ételmszerek elterjedése indokolt és kívánatos, amelynek az általában magas fogyasztói ár is gátló tényezője.

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka a TÁMOP 4.2.6.-15/1/2015-0006 *Egészséges Élet – Innovációs környezet és szakmai hálózat fejlesztése* program keretében valósult meg.

IRODALOM

1. <http://www.eufic.org/article/hu/taplalkozas/funkcionalis-elelmszerek/artid/funkcionalis-elelmszerek/> [2015.08.07.]
2. M. B. Roberfroid: *Br J Nutr*, 88, 133–138. (2002)
3. Lugasi, A., Horacsek, M., Martos, É.: *Orv. Hetil.*, 48, 1964–1975 (2010).
4. <http://www.oeti.hu/?m1id=1&m2id=248> [2015.08.31.]
5. Lugasi, A., Horacsek, M., Martos, É.: *Orv. Hetil.*, 39, 1563–1572 (2010).
6. I. Siro, E. Kapolna, B. Kapolna, A. Lugasi: *Appetite*, 51., 456–467 (2008).
7. E. Betoret, N. Betoret, D. Vidal and P. Fito: *Trends in Food Science & Technology*, 22., 498–508 (2011).
8. <http://www.eufic.org/article/en/expid/basics-functional-foods/> [2015.08.08.]
9. Fenyvesi Zs.: Módosított hatóanyag-leadású diklofenak-nátrium tartalmú gyógyszerkészítmények formulálása és vizsgálata, Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2010

10. L. Liu, J. F. Kerry, J. P. Kerry: *Int J Food Sci Technol*, *41*, 295-302 (2006).
11. J Weiss, P Takhistov, DJ McClements: *J Food Sci*, *71*, 107-116, (2006).
12. P. Fito, A. Chiralt, N. Betoret, M. Gras, M. Cháfer, J. Martínez-Monzó, A. Andrés, D. Vidal: *J Food Engineering*, *49*, 175-183 (2001).
13. Ferguson, L. R., Philpott, M., & Barnett, M. P. G.: Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Molecular Diagnostics*, 2. kiadás, 23. fejezet, 347-363. (2001)
14. B. van Ommen, A. El-Soheby, J. Hesketh, J. Kaput, M. Fenech, C. T. Evelo, H. J. McArdle, J. Bouwman, G. Lietz, J. C. Mathers, S. Fairweather-Tait, H. van Kranen, R. Elliott, S. Wopereis, L. R. Ferguson, C. Me'plan, G. Perozzi, L. Allen, D. Rivero: *Genes Nutr.*, *5*, 285-296 (2010).
15. A. M. P. Gomes, F. X. Malcata: *Trends Food Sci Technol*, *10*, 139-157 (1999).
16. D. Knorr: *Trends Food Sci Technol*, *9*, 295-306 (1998).
17. Pócsi I., Pusztahelyi T., Emri T., Dr. Leiter É.: *Gyógyszer-és élelmiszer-biotechnológia*, 8. fejezet (2013).
18. C. P. Champagne, P. Fustier: *Curr Opin Biotechnol*, *18*, 184-190 (2007).
19. T. Mattila-Sandholm, P. Myllärinen, R. Crittenden, G. Mogenssen, R. Fondén, M. Saarela: *Intern Dairy J*, *12*, 173-182 (2002).
20. L. De Vuyst: *Food Technol Biotechnol*, *38*, 105-112 (2000).
21. D. Charalampopoulos, R. Wang, S. S. Pandiella, C. Webb: *Int J Food Microbiol*, *79*, 131-141 (2002).
22. D. Charalampopoulos, R. Wang, S. S. Pandiella, C. Webb: *Int J Food Microbiol*, *79*, 131-141 (2002).
23. G. Kedia, J. A. Vázquez, D. Charalampopoulos, S. S. Pandiella: *Curr Microbiol*, *58*, 338-342 (2009).
24. T. Beta, S. Nam, J. E. Dexter, H. D. Sapirstein: *Cereal Chemistry*, *82*, 390-392 (2005).
25. J. Abecassis, J.-C. Aufran, P. Feillet: Durum wheat, semolina and pasta quality. Recent achievements and new trends, INRA Editions, Párizs, 144-146. (2001)
26. J. A. Delcour, X. Rouau, C. M. Courtin, K. Poutanen, R. Ranieri: *Trends Food Sci Technol*, *25*, 78-86 (2012).
27. J. Gruenewald: *Clinics in Dermatology*, *27*, 210-216 (2009).
28. R. González-Esquerra, S. Leeson: *Canadian Journal of Animal Science*, *81*, 295-305 (2011).
29. E. M. Han, S. H. Kim, J. Ahn, H. S. Kwak: *Australasian Journal of Animal Sciences*, *21*, 131-137 (2008)
30. C. Hasler, A. Moag-Stahlberg, D. Webb, M. Hudnall: *J Am Diet Assoc.*, *101*, 733-736. (2001).
31. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/LabelingNutrition/ucm2006877.htm> [2015.09.02.]
32. J. C. Griffiths, D. R. Abernethy, S. Schubert, R. L. Williams: *Journal of Functional Foods*, *1*, 128-130 (2009).
33. <http://www.usp.org/> [2015.08.31.]
34. Szabó P., B.: Módszerek búza szemkeménységének meghatározására, Doktori értekezés, Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest, 2009
35. Pápay, Zs.E., Balogh, E., Somavárapu, S., Antal, I.: Drug delivery approaches for apigenin. In *Apigenin and Naringeni* (Ed.: Stacks N.), Nova Science Publishers, New York, 2015. p. 1-20.
36. Pápay, Zs.E., Sebestyén, Z., Ludányi, K., Kállai, N., Balogh, E., Kósa, A., Somavárapu, S., Böddi, B., Antal, I.: Comparative evaluation of the effect of cyclodextrins and pH on aqueous solubility of apigenin. *J Pharm Biomed Anal*, in press (doi:10.1016/j.jpba.2015.08.019).

Érkezett: 2015. szeptember 9.

Szerzői útmutató

Az *Acta Pharmaceutica Hungarica* a gyógyszerészeti tudományok területéről közöl eredeti, kísérletes kutatómunka eredményeit bemutató közleményeket, de fórumot biztosít összefoglaló és nem kísérletes (történeti, szervezési) tanulmányok, valamint Ph.D. és D.Sc. értekezések téziseinek közzétételére is.

Hazai kutatóhelyek vagy olyan szerzői kollektívák magyar nyelvű kéziratait közöljük, ahol az első szerző magyar. Lehetőség van külföldi folyóiratban már megjelent, kiemelkedő jelentőségű közlemények magyar nyelvű változatának közzétételére is, az első megjelenés időpontjától számított egy éven belül, az első közlés bibliográfiai adatainak megjelölésével.

Közlésre elfogadunk:

1. *Összegelő közleményeket*, legfeljebb 25 gépelt oldal terjedelemben. Ezek megírására általában a szerkesztőbizottság felkérésére kerülhet sor, illetve az erre irányuló szándékot célszerű előzetesen egyeztetni a szerkesztőbizottsággal.

2. *Közleményeket*, legfeljebb 12 gépelt oldal terjedelemben. Az ábrák és táblázatok együttes száma maximálisan 10 lehet.

3. *Rövid közleményeket*, legfeljebb 4 gépelt oldal terjedelemben (összesen legfeljebb 4 ábra és táblázat). A közlemények megjelenési sorrendjében a rövid közlemények előnyt élveznek.

4. *Ph.D. értekezések összefoglaló közleményét*, legfeljebb 25 oldal terjedelemben.

Feleslegesen nagy terjedelmű dolgozatok esetében a szerkesztőbizottság fenntartja magának a jogot arra, hogy a lektori javaslatok alapján a szerzőt felkérje dolgozatának rövid közleménnyé való átdolgozására.

A kézirat elkészítésének módja:

a) Általános szempontok

A kéziratot elektronikusan, csatolt file-ként kell a felelős szerkesztő e-mail címére elküldeni: zelrom@gytk.sote.hu

A táblázatokat külön file-ként, címmel és római sorszámmal ellátva készítsük.

Az ábrák és egyéb illusztrációk olyan színvonalon készüljenek, hogy azok nyomdai szerkesztésre alkalmasak legyenek. Az ábrákat külön file-ként kell csatolni, az elnevezésben az ábraszámokat fel kell tüntetni. Javasolt formátum: jpg, tiff.

Az irodalmi hivatkozásokat külön, a hivatkozások sorrendjében közöljük. A hivatkozási számot a szövegben tegyük szögletes zárójelbe.

A hivatkozások módja:

Folyóiratcikk:

1. Revelle, L. K., Musser, S. M., Rowe, B. J., Feldmann, I. C.: *J. Pharm. Sci.* 86, 631-634 (1997)

Szakkönyv:

2. Gyarmati L., Rác I., Plachy J., Csontos A.: A gyógyszer-technológia és biofarmácia kémiai ellenőrző módszerei. *Medicina*, Budapest, 1982. 147-152. old.

Könyvfejezet:

3. Ariens, E. J.: Racemates – an impediment in the use of drugs and agrochemicals. In: Krstulovic, A.M. (ed): *Chiral Separations by HPLC*. Ellis Horwood, Chichester, 1989. pp. 31-68.

Szabadalom:

4. U.S. Pat. 3 425 422 (1984)

Konferencia-előadás:

5. Duncan, R.: Polymer therapeutics: Targeting drugs and genes to tumours. 6th European Congress of Pharmaceutical Sciences. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11, (2000) S1-S2.

Internetes hivatkozás: teljes URL-cím a keresőablakból kimásolva és az elérés dátuma az alábbiak szerint:

6. <http://www.eum.hu/main.php?folderID=3746&objectID=6000268> [2008. 08. 05.] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja - Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás a reumatológiai betegségekben.

Az idegen orvosi kifejezések helyesírásában *Fábián P. és Magasi P.*: Orvosi helyesírási szótár. Akadémiai Kiadó, 1992. legyen az irányadó, a kémiai kifejezések nevezéktanára és helyesírására vonatkozóan pedig *Erdey-Grúz T. és Csányi P.*: A kémiai elnevezés és helyesírás szabályai. Akadémiai Kiadó, 1972.; *F. Csányi P., Fábián P. és Hőnyi E.*: Kémiai helyesírási szótár. Műszaki Kiadó, 1982.; valamint *F. Csányi P. és Simándi L.*: Szervetlen kémiai nevezéktan. Magyar Kémikusok Egyesülete, 1995.

A mértékegységek megjelölésében az SI-mértékrendszer szabályai az irányadók.

b) A kézirat felépítése

A kézirat szerkesztéséhez a következő beosztást kérjük:

A dolgozat címe (esetleg alcíme).

A szerző(k) teljes neve (tudományos fokozatok nélkül), a szerkesztővel kapcsolatot tartó szerző neve csillaggal megjelölve.

A szerző(k) munkahelye teljes postai címevel, valamint a *levelező szerző e-mail címe*.

A dolgozat magyar nyelvű összefoglalása.

A magyar nyelvű összefoglalás terjedelme a dolgozat hosszától függően 10-20 sor legyen és az általános megfogalmazások kerülésével tartalmazza a dolgozat legfontosabb, konkrét megállapításait.

Kulcsszavak: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó megadása.

A dolgozat címe angol nyelven, a szerző(k) neve (keresztnevek rövidítve).

Angol nyelvű összefoglalás.

Bevezetés, amely tartalmazza a munka célkitűzéseit, valamint a vizsgálatok előzményeiből és irodalmi háttéréből annyit, amennyi a dolgozat megértéséhez és értékeléséhez szükséges.

Key-words: A dolgozat tartalmára utaló, maximum 5 kulcsszó angol nyelvű fordítása.

Kísérleti rész, amely tartalmazza a felhasznált eszközök és anyagok, valamint a kidolgozott módszerek pontos leírását.

Eredmények.

A dolgozatok csak a leírt módszerek teljesítőképességét megfelelően dokumentáló adatokkal fogadhatók el. Ezek megadásánál használjuk a matematikai statisztika korszerű módszereit.

Az eredmények értékelése.

Ábracímek.

Következtetések. Az utóbbi két fejezet összevonható az *Eredmények* c. fejezettel.

Az esetleges köszönetnyilvánítások.

Irodalomjegyzék.

