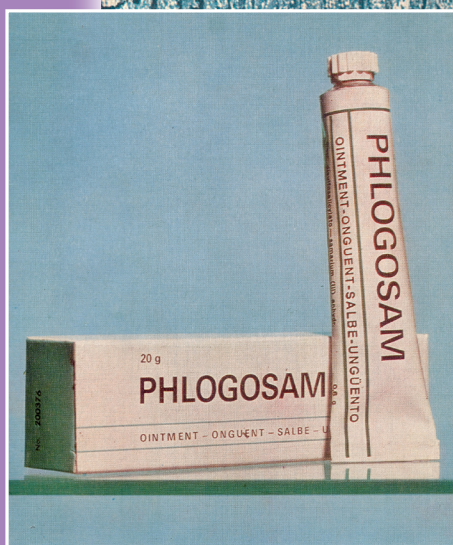


GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

Eredeti magyar gyógyszerek



phlogosam

A TARTALOMBÓL

*Prof. Bayer István
90 éves*

Droghatblémák

*Szakmai fogalmaink
jelentősége*

*Véralvadásra ható
szerek*

*Folyékony
gyógyszerformák
segédanyagai*

*Osteoporosis,
hyperostosis,
myopathia*

*CPhH XV.
Interjú Prof. Szókö
Éva MGYT elnökkel*

2013/10.

LVII. ÉVFOLYAM
2013. OKTÓBER
ISSN 0017-6036



Szellemi frissesség nap mint nap



AZ AGYI KERINGÉS KARBANTARTÓJA

Cavinton[®]
Forte 90x



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431-4907 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505-7032 drugsafety@richter.hu

Gyógyszerkészítmény megnevezése: Cavinton® forte tabletta Hatóanyag: 10 mg vinpocetin tablettánként Terápiás javallatok: Neurológiában: az agyi keringészavar különböző formái: post-stroke állapotok, vertebrobasilaris területi keringési elégtelenség, vascularis dementia, agyi arteriosclerosis, posttraumás-, hypertensiv encephalopathia. Agyi keringészavarok pszichés vagy neurológiai tüneteinek csökkentése. Szemészetben: az érthártya és ideghártya krónikus vascularis betegségei. Fülészetben: perceptoros típusú halláscsökkenés, Menière-betegség, tinnitus. Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatban kellő klinikai vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre. Adagolás: Szokásos adagja 3-szor naponta 1 tabletta (30 mg/die). A tablettát étkezés után kell bevenni. Vese- és májbetegség részére az adagolás módosítása nem szükséges. Mellékhatások: Cardialis (0,1%): ST-depressio, QT-megnyúlás, tachycardia, extrasystole. Összefüggésük a Cavinton kezeléssel spontán előfordulási arányuk miatt nem bizonyított. Vascularis (0,8%): vérnyomás kismértékű változása (főleg csökkenése), bőr-kipirulás. Idegrendszeri (0,9%): alvászavar (insomnia, somnolentia), szédülés, fejfájás, gyengeség előfordulhat, de ezek a tünetek összefügghetnek az alapbetegséggel is. Gastrointestinalis (0,6%): hányinger, gyomorégés, szájszárazság. Allergiás bőrtünetek 0,2%-ban fordultak elő. Gyógyszerkölcsonhatás: Ez idáig nem ismeretes. Figyelmeztetés: Hosszú QT szindróma, vagy QT megnyúlást okozó gyógyszerek párhuzamos alkalmazása során EKG-kontroll javasolt. Laktóz intolerancia esetén figyelembe veendő, hogy a készítmény 5 mg-os tablettánként 140 mg, a forte (10 mg-os) tablettánként 83 mg laktózt is tartalmaz. Rendelhetőség: Csak vényre kiadható gyógyszer. Teljes ár: Cavinton forte tabletta 30x: 761 Ft, Cavinton forte tabletta 90x: 1673 Ft. TB támogatás: normatív, 25%-os támogatás, Cavinton forte tabletta 30x: 190 Ft, Cavinton forte tabletta 90x: 418 Ft. Térítési díj: Cavinton forte tabletta 30x: 571 Ft, Cavinton forte tabletta 90x: 1255 Ft. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Forgalomba hozatali OGYI engedély száma: OGYI-T-7511/01-02. További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz! Lezárás dátuma: 2013. 08. 15. RGD: 75476/HU

GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

LVII. ÉVFOLYAM
GYOGAI 57. 577–640
2013. október

„GYÓGYSZERÉSZET”

a Magyar

Gyógyszerésztudományi

Társaság lapja.

Kiadja a Magyar

Gyógyszerésztudományi

Társaság,

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó:

Prof. dr. Szökő Éva

Szerkesztőség:

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Telefon: 235-0999

E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu;

honlap: <http://www.mgyt.hu>

Főszerkesztő:

Takácsné dr. Novák Krisztina

Felelős szerkesztő:

Dr. Hankó Zoltán

Szerkesztők:

Dr. Bódis Attila

Dr. Laszlovszky István

Dr. Pintye János

Dr. Télessy István

A szerkesztők munkatársa:

Ottlik Miklósné

Tördelőszerkesztő:

Oláh Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Ambrus Tünde

Dr. Antal István

Dr. Bozó Tamás

Dr. Cseh Ildikó

Dr. Csupor Dezső

Dr. Dávid Ádám

Prof. dr. Falkay György

Dr. Hankó Balázs

Dr. Kovácsné dr. Bácskay Ildikó

Dr. Major Csilla

Dr. Szabó Csongor

Vitányiné dr. Morvai Magdolna

A kéziratok és mellékleteinek

őrzését vagy visszaküldését

nem vállaljuk.

TARTALOM

Bayer István Professzor 90 éves 579

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Bayer István: Droghatások I. – Mit tekintünk droghatnak? 581

Dévay Attila: Szakmai foglalkozásaink jelentősége a gyógyszerészi gyakorlatban 584

• Rácz Ákos, Béni Szabolcs: Véralvadásra ható szerek I. rész 591

Kovács Kristóf, Kollár Éva: Folyékony gyógyszerformák segédanyagai 602

Dányi Dezső: A nem-klinikai (preklinikai) biztonsági vizsgálatok helye és szerepe a gyógyszer engedélyeztetésben I. rész 614

• Kun Judit: Nem kívánatos gyógyszerhatások megnyilvánulása váz-izomrendszeren: osteoporosis, hyperostosis, myopathia 623

AKTUÁLIS OLDALAK

CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XV. – Interjú prof. Szökő Éva elnök asszonnyal a kongresszusról 628

HÍREK

Kutatók éjszakája – Hírek Szegedről – Évfolyam-találkozó, 1954–2013 630

TALLÓZÓ

634

Eredeti magyar gyógyszerek

A Gyógyszerészet borítóján 2013-ban eredeti magyar gyógyszerek korabeli kiserelésének és hirdetéseknek bemutatásával a méltán világhírű magyar gyógyszerkutatás eredményeire szeretnénk felhívni a figyelmet.

Phlogosam

A gyulladásgátló Phlogosam (nátrium-diszulfó-szalicilát samarium komplexe) kifejlesztése Jancsó Miklós és Gábor Miklós munkásságának eredménye, a fejlesztésre 1962-1968 között került sor. A készítményt a Richter G. hozta forgalomba. Kenőcs és hab formában ma is forgalomban van. Alkalmas heveny bőrgyulladások, ekcéma, vegyszerek (pl. benzín) okozta bőrgyulladások, kisebb kiterjedésű égési sérülések, napégés, rovarcsípés, valamint felületes visszérgyulladások kiegészítő kezelésére.

A Gyógyszerészetben megjelent közlemények másodközléséhez a közlemény (első) szerzőjének vagy a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes jóváhagyása szükséges. A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Tel./fax: (06-1) 266-9433

Előfizethető: Gyógyszerészet Szerkesztősége (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: 11708001-20530530

Adóigazolvány szám: 19000754-2-42

Előfizetési díj: egész évre 24 000 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 2000 Ft + 5% áfa.

Készült 1800 példányban.

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

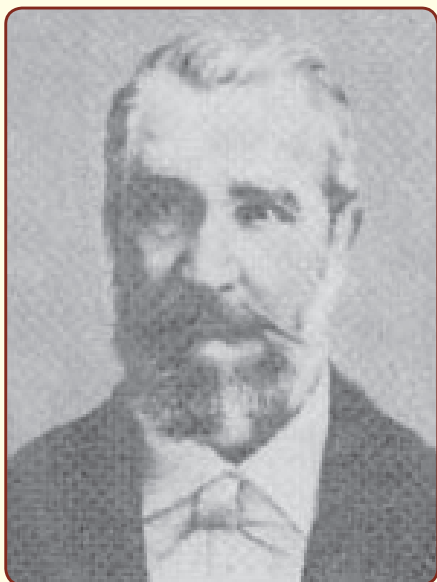
Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató



ROZSNYAY

témákat, konzulenseket keresünk!

A Rozsnyay Mátyás Emlékverseny azon gyakorló, fiatal gyógyszerészek fóruma, akik a mindennapi munkájuk mellett vállalják valamilyen szakmai probléma tudományos igényű, kísérletes és/vagy irodalmi feldolgozását és előadását, tovább víve ezzel a táraasztalon a tudományt meglátó, aradi gyógyszerész-újító szellemiségét.



Tisztelt Kolléga!

Akár kutatóként, akár tapasztalt gyógyszerészként Ön tisztában van vele, mi a jelentősége egy helyesen feltett kérdésnek, egy valós érdeklődésre számot tartó probléma felvetésének, vagyis egy jó témának.

Azzal a kéréssel fordulunk Önhöz, potenciális konzulenshez, hogy **ha van a szakterületét érintő, a közforgalmú ill. kórházi munka mellett feldolgozható**, kísérletes vagy kérdőíves, esetleg irodalomkutatási **témája, ötlete**, amelyet szívesen ajánlana kidolgozásra a fiatal kollégák figyelmébe, **kérem, elérhetőségével együtt juttassa el az ifjusag@mgyt.hu e-mail címre.**

Az összegyűlt témák és témavezetők folyamatosan frissített listáját megjelentetjük a Gyógyszerészet hasábjain, és az MGYT Ifjúsági Bizottságának honlapján.

Köszönettel:

MGYT Ifjúsági Bizottság
www.ib.mgyt.hu

Bayer István Professzor 90 éves

Tisztelt Professzor úr!

Tisztelettel és sok szeretettel köszöntöm 90. születésnapja alkalmából. Más korokban, de lényegét illetően ugyanarra a megtisztelő, de nem könnyű feladatra, a magyar humán gyógyszerhatóság vezetésére kaptam megbízást, amit Professzor úr több mint húsz éven át látott el. Munkám kereteit – a közben bekövetkezett szervezeti és személyi változások ellenére is – máig meghatározza az a szervezeti modell és intézményi kultúra, melyet Professzor úr bölcs előrelátással és szívós intézményszervezéssel megteremtett. Köszönet érte intézetünk valamennyi mai munkatársa nevében!

Számomra az is megadatott, hogy 1979-83 között munkatársa lehettem, s így személyesen is megismerhettem Professzor urat. Eleganciája, közvetlensége, udvariassága, odafigyelése a kollégáira, köztük rám is, és nem utolsósorban humorérzéke minden munkatársában mély nyomot hagyott, Professzor úr igazi, a vezetéstudomány terminológiája szerint „leader” típusú vezető volt. Köszönöm a még ma is aktív és a régi OGYI munkatársak nevében!

Bayer professzor úr már jóval az Országos Gyógyszerészeti Intézet 1962-ben történt megalapítása előtt, 1954-ben átvette az új gyógyszerkönyv (Ph. Hg. V.) szerkesztő bizottsága titkári teendőinek ellátását, majd 1956-ban a gyógyszerkönyv cikkelyeinek és vizsgálómódszereinek, valamint a Formulae Normales előírásainak kidolgozásához szükséges laboratórium vezetését. Jó szervezőkészsége és jól választott munkatársak révén rövid idő alatt egy kiegészítő kötetnyi munka (Ph. Hg. V. Addendum) jelent meg (1958), több új monográfiával és mérőmódszerrel. Később, már az OGYI főigazgatójaként, a Ph. Hg. VI. kiadásához az új vizsgálati és technológiai eljárások kipróbálásának irányítása mellett, a szerkesztő bizottság titkáráként, a teljes szerkesztési munka és a nyomdai korrektúra irányítása is Professzor úr feladata volt. Nemzeti gyógyszerkönyvünk – a tudomány és technika fejlődését, a hagyományokat, sőt politikai integrációs törekvéseket is tükröző, egymásra épülő kiadásokkal – a magyar kultúra különösen értékes kincsét képezi, ezért köszönet Bayer professzor úrnak a gyógyszerész szakma és tudományos közélet, és természetesen a mai, gyógyszerkönyv-szerkesztéssel foglalkozó kollégáim nevében!

Ha feltesszük a kérdést, melyek is azok a gyógy-



szerhatóság szervezése és irányítása szempontjából időtálló és ma is irányt mutató eredmények, melyek Bayer professzor úr nevéhez fűződnek, és melyeket jelen köszöntő elején máig meghatározó és követendő szervezeti modellként és szervezeti kultúraként említettem, a teljesség igénye nélkül az alábbiak emelhetők ki:

1. Bayer professzor úr *komplex gyógyszerhatóságot épített fel*, melynek tevékenysége a gyógyszerengedélyezésre, a gyógyszerellenőrzésre, a gyógyszer-gyártás helyszíni ellenőrzésére, a mellékhatás-figyelésre, a klinikai vizsgálatok, a gyógyszerismeretetés irányítására, a gyógyszerészeti módszertani tevékenységekre, a gyógyszerész-szakfelügyelet irányítására, a gyógyszerkönyv és FoNo szerkesztésére egyaránt kiterjedt.
2. Bayer professzor úr az Országos Gyógyszerészeti Intézet *feladatköreinek magas színvonalú ellátására* törekedett, s ennek érdekében szabályozta a törzskönyvezés szakmai feltételeit, a minőségi követelmények, valamint a farmakológiai, klinikai-farmakológiai és klinikai követelmények rendszerbe foglalásával, pl. a biofarmáciai módszerek bevezetésével. Szigorú felvételi követelményekkel, továbbképzési rendszer működtetésével, és a tudományos munka támogatásával mindent megtett annak érdekében, hogy az Intézet országos feladatait az OGYI munkatársai magas színvonalon tudják ellátni.
3. Bayer professzor úr az OGYI működését *nemzetközi kitekintéssel* irányította. Ezzel nemcsak az intézet nemzetközi elismertségét növelte, de a hazai gyógyszeripar lehetőségeinek bővítéséhez is hozzájárult. Ennek egyik példjaként 1976-ban, kezdeményezésére, hazánk csatlakozott az Európai Szabad Piaci Országok Gyógyszerfelügyeleti Egyezményéhez (EFTA-PIC), s az egyezményben foglaltak teljesítése érdekében megszervezte a GMP alapelveinek betartását ellenőrző inspektorátust. Különös figyelmet fordított a KGST országok együttműködésében fontos Compendium Medicamentorum szerkesztésére, hogy a gyógyszerminőség szabályozásában hazánk érdekei minél jobban érvényesüljenek. Vezetése alatt az OGYI bekapcsolódott a WHO Nemzetközi Gyógyszerkönyv szer-

kesztésébe is, az Intézetben WHO Együttműködési Központ alakult.

4. Bayer professzor úr szakmai pályafutása során végig különösen nagy hangsúlyt helyezett a *hazai és nemzetközi partnerekkel, ügyfelekkel* történő kapcsolattartásra, a szakmai tudományos életben szerepvállalásra, a *szakmai és hatósági kommunikációs csatornák kiépítésére*. Néhány példa:

- 1959-ben (tehát 36 évesen) az Egészségügyi Minisztérium kiküldetésében került sor első külföldi útjára: részt vehetett és előadást tarthatott a Lengyel Gyógyszerész Kongresszuson.
- 1961-ben New Yorkban került sor az Egységes Kábítószer-Egyezményt kidolgozó ENSZ-konferenciára. A magyar delegációnak bár nehezen, de sikerült elérnie, hogy a hazai máktermesztésre és mákszalma-termelésre ne terjesszék ki azokat a korlátozásokat, melyek az ópium-mák termesztésre és az ópiumtermelésre már érvényben voltak.
- 1967-1973 között az ENSZ Kábítószer-főosztályán, Genfben dolgozott. ENSZ tisztviselőként a fő feladata a kábítószer-visszaélésekkel kapcsolatos adatok feldolgozása és az ezekre vonatkozó dokumentumok szerkesztése volt. Emellett részt vett az 1971-ben elfogadott Pszichotróp Anyagokra vonatkozó Egyezmény kidolgozásában és az ENSZ főtitkárát képviselte különböző konferenciákon Thaiföldön, Szingapurban, Hong Kongban (1968), valamint Sierra Leonában, Libériában, Ghanában, Nigériában és Iránban (1972). ENSZ tisztviselői tevékenységét az ENSZ Kábítószer Bizottság titkáráként fejezte be.
- Kezdetől fogva fontos feladatokat vállalt a szakmai tudományos életben. Éveken át (1959-1967) volt az akkori egyetlen gyógyszerészeti tudományos egyesület, a szakszervezet *Gyógyszerész Szakcsoportjának* a főtitkára. Az átmeneti szüneteltetés után az *Acta Pharmaceutica Hungarica* folyóirat újraindításában a szerkesztőség titkárának feladatát látta el. *Végh Antal*, *Lázár Jenő* és *Nikolics Károly* együttműködésével ő folytatta azokat a tárgyalásokat, amelyek – a Magyarországi Gyógyszerész Egyesület feloszlásával megszűnt – magyar FIP-tagság helyreállításához vezettek. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság életében is aktív szerepet játszott és több tisztséget is betöltött.

Részt vett és tisztségeket is vállalt több drogprevencióval foglalkozó szervezet munkájában.

- Az OGYI főigazgatójaként kezdeményezte a *Gyógyszerészeti és Gyógyszerterápiás Dokumentációs Szemle*, majd a KGST országok gyógyszerellenőrzési együttműködését elősegítő *Spectrum Pharmaceuticum* kiadását. Az Intézet az *OGYI Közlemények* rendszeres kiadásával tette közzé hivatalos döntéseit, minőségi előírásait.

5. Bayer professzor úr a *tudományos tevékenység* és oktatás területén is élen járt. A gyógyszerhatóság e kiegészítő tevékenységei egyrészt a hatósági munka színvonalára is visszahatnak, másrészt a gyógyszerhatóság szakmai tekintélyét is növelik. Tudományos közleményei évtizedeken át – munkakörének és kutatási témáinak megfelelően – elsősorban a (gyógy)növénykémia, a gyógyszeranalitika és a gyógyszerellenőrzés témakörébe tartoztak, a későbbiekben – ENSZ tisztviselői munkásságát követően – egyre több kábítószer-ellenőrzéssel és drogmunkával foglalkozó közleménye jelent meg.

1970-ben az Orvostovábbképző Intézet (OTKI) Gyógyszerészeti Tanszéket létesített az Országos Gyógyszerészeti Intézetben, és ennek vezetésével az egészségügyi miniszter Bayer igazgató urat bízta meg, aki ekkor kapta professzori kinevezését is. Az Orvostovábbképző Intézet tanszékei közül a Gyógyszerészeti Tanszék szervezte a legtöbb tanfolyamot, melyek a gyógyszerészek továbbképzését és szakképzését szolgálták.

S végül, Bayer professzor úr bebizonyította, hogy van élet a gyógyszerhatóságon túl is: 1984. évi nyugdíjba vonulását követően is, idestova 30 éve rendületlenül tovább dolgozik. Az ENSZ Kábítószer Bizottságában és a WHO számára 1999-ig rendszeresen végzett szakértői tevékenységet. Akadémiai doktori diszsertációját 1986-ban védte meg. Kábítószerellenőrzés és drogmunka témakörben több könyvet is megjelentetett, „A kábítószer”, „A drogok történelme” és „Drogok és emberek – múlt, jelen, jövő” címen. Számos egyéb, pl. gyógyszerésztörténeti tárgyú közleménye is megjelent, többek között e lap hasábjain is.

További munkájához – melyet a fentiek alapján jogal feltételezhetek – jó egészséget kívánok volt intézmény munkatársai nevében is,

Kőszeginé Szalai Hilda

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 57. 581-583. 2013.

Drogproblémák I. Mit tekintünk drognak?

Bayer István

A drogproblémák sokasága miatt sokszor nem látni a fáktól az erdőt, sokszor kérdéses az is, hogy *igazi* problémák azok, melyeket drogproblémának nevezünk, és gyakran fordul elő, hogy a tényleges vagy vélt drogproblémák *kezelése* teremt újabb „drogproblémákat”. Ezért vállalkoztam arra a kísérletre, hogy azokat a leglényegesebb problémákat, melyek a mai „droghelyzet” kialakulásához vezettek – a drogproblémák özönéből kiemelve, a részletek mellőzésével – „madártávlatból” áttekintsem. Ehhez vállalom kellett egyrészt a szubjektivitás kockázatát, másrészt pedig korábbi írásaimban szereplő gondolatoknak, állításoknak és tényeknek a megismétlését.

A „gyógyszervilág” és a „drogvilág” sokszor „más nyelven beszél”. A „gyógyszervilág” a farmakognózia és a kémia nyelvét használja, a „drogvilágban” viszont számos különböző „nyelvjárás” keveredik össze és ezeknek a nyelvjárásoknak a „szótárában” egyes szavak között akkora a különbség, mint a francia *pain* (kenyér) és az angol *pain* (fájdalom) között. Ezek az okai annak a terminológiai kaosznak, amelyre később visszatérünk. Most csak arra a kérdésre keressük a választ, hogy mi az, hogy drog?

Mi az, hogy drog?

Erre a kérdésre gyakorlatilag lehetetlen válaszolni, mert a „drogvilágban” nem létezik drogdefiníció.

A farmakognózia, a gyógynövény és drogismeret, egyértelműen definiálja, hogy a gyógyszerészeti terminológiában milyen növényi vagy állati eredetű termékek tekinthetők drognak, és képtelenség lenne egy szerves vegyületet drognak nevezni.

A „drogvilág” terminológiája ennek a fordítottja, hiszen a kábítószer-egyezmények jegyzékein szereplő anyagok túlnyomó többsége szerves vegyület, és a gyógyszerészeti terminológia szerinti drogok száma rendkívül alacsony. Ezt az arányt sokszor eltakarja – főleg laikusok számára – az a körülmény, hogy egyes növényi eredetű termékek, pl. az ópium, a kannabisz vagy a kannabiszgyanta, sokszor főszereplői az illegális drogpiacnak.

A „drogvilágnak” nincs drogdefiníciója és hogy miért nincs, azt legszemléletesebben a kokalevél példájával lehet bemutatni.

A kokalevelet kokatea (*mate de coca*) formájában

délamerikai országokban naponta milliók fogyasztják ugyanúgy, mint a világ más országaiban a kínai teát. Ebben az esetben a kokalevél nem illegális kábítószer, hanem *legális élvezeti szer*.

A kokalevél rágását 1961-ben kábítószerélvezetnek tekintették és az Egységes Kábítószer-egyezmény előírta a kokarágás tilalmát. Ebben az esetben tehát a kokalevél nem élvezeti szer, hanem *illegális kábítószer*.

A kokain felfedezése előtt a kokalevél fontos szerepet töltött be a gyógyszerterápiában. A kokain forgalombahozatalát követően ez a szerepkör jelentősen csökkent, de a kokalevél a gyógyszerkincs integráns része maradt. Ebben az esetben a kokalevél *legális gyógyszer*.

A gyógyszeripar a legális kokaint, az illegális laboratóriumok az illegális kokaint kokalevélből állítják elő. Ebben az esetben pedig a kokalevél *legális* vagy *illegális nyersanyag*.

Gyakorlatilag lehetetlen egy olyan „drogdefiníció” megfogalmazása, ami a kokalevél esetében mindig alkalmazható lenne.

A drogdefiníció kidolgozását alapvetően nehezíti az angol „drug” szó – USA-ban bevezetett – kétértelműsége. Erre a legjobb példa az, hogy az FDA, a *Food and Drug Administration*, címében a drug gyógyszert jelent, a DEA, a *Drug Enforcement Administration*, címében pedig kábítószer. Ez a – szószerinti – kétértelműség alapvető félreértések és problémák forrása.

A „mi az, hogy drog?” kérdés megválaszolását tovább nehezíti az, hogy a nemzetközi kábítószer-egyezmények jegyzékein nemcsak „igazi” drogok, tehát nemcsak pszichoaktív anyagok szerepelnek.

Az 1961-es Egyezmény jegyzékein szereplő „kábítószerek” között – pszichoaktív anyagok mellett – drogok nyersanyagai és prekurzorai (előfutár vegyületei) is előfordulnak. Utóbbiakra példa a kokain-prekurzor ekgonin vagy az opiát-prekurzor tebain, melyek nem pszichoaktív anyagok.

Ettől eltér az 1971-es Egyezmény: az 1971-es Egyezmény jegyzékein nincsenek nyersanyagok vagy prekurzorok, a „pszichotróp anyagok” mindegyike pszichoaktív anyag, tehát „igazi” drog.

Az 1988-as Egyezmény az 1961-es Egyezmény fordítottja: az Egyezmény jegyzékein nem szerepelnek „igazi” drogok (tehát pszichoaktív anyagok), hanem

csak a „kábitószererek” és a „pszichotróp anyagok” előállításában használt reagensek, vegyszerek és oldószer, valamint pszichotróp anyag prekursorok, mint például az LSD-prekursor lizerginsav vagy a metamfetamin-prekursor efedrin. (Ezen a körülményen nem változtat az, hogy a jegyzékekbe felvett egyes anyagokat, például az étert nemcsak oldószerként, vagy az efedrint nemcsak prekursorként, hanem „drogként” is lehet használni.)

Ezekből a tényekből egyértelműen levonható az a következtetés is, hogy katasztrofális tévedés az 1988-as Egyezmény jegyzékein szereplő anyagokat „prekursoroknak” nevezni.

Drogdefiníció hiányában kénytelenek vagyunk a kérdést másként feltenni.

Mit tekintünk drognak?

Erre a kérdésre a választ a nemzetközi szervezetek dokumentumaiból lehet „kiszűrni”. Ezekből a dokumentumokból, leegyszerűsítve, de lényegre törekedve, azt a következtetést lehet levonni, hogy az erre a kérdésre adott válasz az idők folyamán háromszor változott. Ezek a válaszok nemcsak a drogdefiníció „helyettesítését” jelentik, hanem azt is tükrözik, hogy az idők folyamán hogyan módosult a „mit tekintünk drogproblémának?” kérdésre adott válasz is.

Az első válasz: drognak azokat a pszichoaktív anyagokat lehet tekinteni, melyek használata *függőség (dependencia)* kialakulásához vezethet. Ennek a válasznak az adja a magyarázatát, hogy a kábítószerellenőrzés bevezetésének az ópium és az ópiumszívás volt a szimbóluma. Nem tekinthető véletlennek, hogy az első nemzetközi egyezményt 1912-ben még nem kábítószer-egyezménynek, hanem ópium-egyezménynek nevezték. A 20 millió kínai ópiumszívó esetében – akik az ópiumot „élvezeti szerként” kezdték használni – a függőség kialakulása meghatározó szerepet játszott. De az opiátok esetében is hasonló volt a helyzet. Európában eleinte az opiátok terápiás eredetű, később pedig nem-terápiás eredetű dependenciája okozott gondot. Megszületett a *dependence producing drug* kifejezés és ennek emlékét még ma is őrzi a WHO kábítószeres kérdésében illetékes bizottságának *Expert Committee on Drug Dependence* címe.

Természetesen ellentmondást jelentett az, hogy ez a válasz az alkoholt és a dohányt „kihagyta” a *dependence producing drug* fogalomköréből...

A második válasz az elsőtől eltér: drognak azokat a pszichoaktív anyagokat lehet tekinteni, melyekkel visszaélnek. A *visszaélés (abúzus)* a társadalom által elfogadottól eltérő használatot jelenti.

A két válasz közötti különbségről azt lehetne – leegyszerűsítve – állítani, hogy a „súlypontot” a pszichoaktív anyagok tulajdonságairól használatukra helyezték át. A változtatást az is indokolta, hogy egyre

bővült a kábítószerellenőrzés alá vont drogok köre. Már 1961-ben sokan kételkedtek abban, hogy lehet-e a kannabiszt *dependence producing drug*-nak tekinteni, 1971-ben pedig a függőséget nem okozó LSD esete elkerülhetetlenné tette a válasz módosítását.

Kétségtelen, hogy az abúzus kifejezés jobban tükrözte a drogprobléma lényegét, mint a dependencia, de ebben az esetben is akadtak ellentmondások, mivel a társadalmi normák között lényeges különbségek voltak. Például a kannabisz esetében Indiában a ganzsza, Mexikóban pedig a marihuána szívását nem tartották visszaélésnek, az iszlám országokban viszont az alkohol fogyasztását súlyos visszaélésnek tekintették...

A harmadik válasz alapvetően különbözik az előbbiektől: drognak az *illegális pszichoaktív anyagokat* lehet tekinteni.

Ezt a szemléletet az ENSZ bécsi kábítószer hivatala, a *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)* vezette be. A hivatal évente *World Drug Report* címmel jelentést készít a „droghelyzetről”. 2012-ben meglepő változás történt: a UNODC „szótárából” törölték az „abuse” és „misuse” – tehát a visszaélést jelentő – szavakat és azóta a jelentés szövegében kizárólag a „use” (használat) és „consumption” (fogyasztás) kifejezés szerepel.

A UNODC 2012. évi jelentésében azzal indokolta ezt a változtatást, hogy az abúzus (visszaélés) kifejezés mind tudományos, mind jogi szempontból bizonytalan. Kétségtelen, hogy a UNODC-nek igaza van a „bizonytalanság” tekintetében, de megfeledezett arról, hogy a visszaélés jelenti az „igazi” drogproblémát, hiszen ha nem lennének visszaélések, akkor nem lenne illegális kereslet, nem létezne sem illegális termelés, sem illegális kereskedelem. Ezért a UNODC által bevezetett gyakorlat alapvetően hibás és egyben magyarázatát adja annak is, hogy a jelentés miért nevezi a drogokat illegális pszichoaktív anyagoknak és hogy a „droghelyzetet” ismertető jelentésből miért hagyták ki a drogok legális piacának a leírását.

A „mit tekintünk drognak” kérdésre adott „illegális pszichotróp anyag” válasz azt jelenti, hogy az orvosok illegális pszichotróp anyagokat rendelnek és a gyógyszerészek illegális pszichotróp anyagokat expedálnak szerte a világon...

A drogok körének „illegális pszichoaktív anyagokra” történő korlátozása azt is jelenti, hogy az UNODC 2013. évi jelentésében is említett „új pszichoaktív anyagok” (új szintetikus vegyületek és régóta ismert növényi termékek) csak akkor tekinthetők „drogoknak”, ha ezeket felveszik az 1961-es vagy az 1971-es egyezmény valamelyik jegyzékére...

Megállapíthatjuk, hogy a nemzetközi szervezeteknek eddig nem sikerült a „mit tekinthetünk drognak” kérdésre választ találni. Valószínűleg a közeljövőben sem születik olyan válasz, amely világszerte mindenki számára elfogadható lenne. Ezért a következő közle-

ményben a kérdés megválaszolása helyett csupán arra próbálunk fényt deríteni, hogy ennek a „drogproblémának” a kezelése és főként a kábítószer-ellenőrzési rendszer fejlesztése során a nemzetközi szervezeteknek (és a kormányoknak) milyen – az egyes országok egymástól eltérő szemléletéből és ellenőrzési gyakorlatából eredő – ellentmondásokat kell figyelembe venniük.

Bayer, I.: **Drug problems I. What is a drug?**

The answering of the question is hindered by the differences

between the „languages” of the „Pharmaceutical World” and the „Drug World”, the double meaning of the „drug” term and other terminological factors. The study of the documents of the international organizations reveals that during several decades dependence producing drugs was „the answer”. Later there was a shift from „dependence” toward „abuse” and, finally, in 2012, abuse was deleted from UNODC’s „vocabulary” and today drugs are called „illegal psychoactive substances” and the description of the legal drug market is left out from the World Drug Report.

The lack of definition is the source of confusion and many similar errors and it remains a „drug problem”.

A szerző címe: Budapest, Lotz Károly utca 11/A - 1026

MEGHÍVÓ

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Budapesti Szervezete
tisztelettel meghívja Önt
2013. évi 2. Tudományos Konferenciájára

Időpont: 2013. október 26. (szombat)

Helyszín: 1092 Budapest, Hőgyes u. 7-9., Semmelweis Egyetem GYTK „**Hőgyes tanterem**”

Program:

- | | |
|---------------|--|
| 09:00 – 09:45 | Prof. dr. Soós Gyöngyvér: A gyógyszerési irányelvekről általában |
| 09:45 – 10:30 | Dr. Silhavy Mihály: A várandósgondozásról - orvosi szemmel |
| 10:30 – 11:00 | Dr. Birinyi Péter: A várandósgondozásról - gyógyszerész szemmel |
| 11:00 – 11:20 | szünet |
| 11:20 – 11:40 | Kovácsné dr. Nagy Andrea: Csecsemőtápszerek a gyógyszerertárban |
| 11:40 – 12:10 | Prof. dr. Zekó Romána: Az oktató gyógyszerészek köszöntése, munkájuk elismerése és az oktató gyógyszerészek felé az elvárások ismertetése. |
| 12:10 – 12:30 | Dr. Kozma Jung Andrea: Ulcus cruris esettanulmányok |
| 12:30 – 12:45 | A 2013. évi Clauder Ottó Emlékverseny győztes előadása |

A konferencia moderátora: Dr. D. Kenéz Mária

A rendezvény utóakkreditált. A konferencián a részvétel ingyenes, de regisztrációhoz kötött. Kérjük, hogy részvételi szándékát az [mgyt.bp@gmail.com](mailto:bp@gmail.com) e-mail címen jelezze.

Támogatónk segítségét köszönjük: HARTMANN-RICO Hungária Kft.

Megjelenésére számítva szeretettel várjuk!

Az MGYT Budapesti Szervezete elnöksége

Szakmai fogalmaink jelentősége a gyógyszerészi gyakorlatban

Dévy Attila

Grabarits István emlékére

A dolgok összefüggenek egymással, térben és időben kapcsolódnak egymáshoz. A múltból sok minden viszszaköszön a mának, tanulmányozásával közelebb kerülhetünk jelenünk helyesebb megítéléséhez. Ebből következően a gyógyszerészet gazdag hagyományainak mai örökösei, jelenlegi művelői és továbbfejlesztői jelenünk eseményeit, történéseit, adottságait és lehetőségeit, a múlt ismerete nélkül, aligha érthetjük.

A gyógyszerészet alakulását kapcsolatrendszerben, társadalmi beágyazottságában kell vizsgálnunk, feltárva a természettudományos, filozófiai összefüggéseit. Kiemelten kell foglalkoznunk szakmai fogalmaink fontosságával, szerepével, eredetével, ami úgy tűnik, hogy jelentőségéhez képest nem kap elegendő hangsúlyt és nyilvánosságot.

Az emberi kultúrtörténetben fontos szerepe van a megismerésnek. A megismeréssel, a tudás megszerzésével a filozófia egyik ága az ismeretelmélet (*episztemológia*) foglalkozik. A gyógyítás és benne a gyógyszerészet története jól példázza, hogy a megismerés történetében, a tapasztalatok, a gondolkodás, a tények, adatok analízise és szintézise, az ismeretek rendezése, átgondolása, és ennek a kiegészített tudáshalmaznak a tökéletesítése és nemzedékről nemzedékre történő átadása, előfeltétele a mindenkori tudományágak kialakulásának és fejlődésének. A gyógyszerészet kialakulását és fejlődését számos hatás érte, aminek jelentős része a mai napig felismerhető, észlelhető.

Az emberi megismerés során, egyre újabb fogalmakkal ismerkedtünk meg, de az is megfigyelhető, hogy fogalmaink a megismerés előrehaladtával időben változtak, módosultak. Ez a folyamat ma is befejezetlen, és tovább folytatódik, gazdagítva az emberiség tudásanyagát. A fogalmak pontos meghatározásának jelentőségét magunk is tapasztalhatjuk, ha például a gyógyszer, vagy a gyógyszerértár fogalmának változásaira gondolunk, amire később részletesebben is kitérünk.

Az ismeretek, információk átadása az őskorban hangokkal, különböző jelzésekkel történt és barlangrajzok formájában is fennmaradt. Az ókorban a beszélt nyelv és az írásbeliség kialakulásával mindez már szóban és írásban is történt. A gyógyítás tudománya a megismerés folyamatában, szükségszerűen alakult ki.

A gyógyszer akkoriban hozzáférhető, a természet által nyújtott dolgot, valamilyen ásványt, növényt, állatot, illetve azok részét jelentett. Később már feldolgozták az összegyűjtött anyagokat, szárították, aprítottak,

A szerző közleményében áttekinti a gyógyszerészet eredetét, történetét, mindenkori szerepét, jelenét és a közeljövő számba vehető kilátásait. A gyógyszerészet alakulását természettudományos, filozófiai kapcsolatrendszerben, társadalmi beágyazottságában, az emberi tudás gyarapodásának fontos részeként vizsgálja. Kiemelten foglalkozik szakmai fogalmaink jelentőségével, felhívja a figyelmet közös felelősségünkre fogalmaink folytonos ellenőrzésére, felülvizsgálatára. Kimutatja, hogy a szakmai fogalmak bizonytalansága, kétértelműsége, vagy tudatos félreértelmezése veszélyes következményekkel járhat.

ták, keverték azokat, majd kivonatokat készítettek, ezeket bepárolták, más anyagokkal keverték, tehát a kor technikai szintjén már évezredekkel ezelőtt technológiai művelet(ek)et hajtottak végre, egy szóval készítményeket állítottak elő. Filozófiai megközelítésben megkülönböztették a részt az egésztől, tudományos szempontból nézve, a felhasználás érdekében képessé váltak megváltoztatni ezek tulajdonságait.

Az ókori civilizációkban már olyan mennyiségű ismeretanyag gyűlt össze, hogy szükségessé vált a fogalomalkotás. Egyiptomban a gyógyítás istenét *Pharmaki*-nak, magyarul biztonságnyújtónak nevezték. Innen származhat a gyógyszer görög, *farmakon* (*pharmakon*, φάρμακον) elnevezése. A *farmakon* gyűjtőfogalomként jelenthetett akkoriban ellenszert, csillapítószer, orvosságot, gyógyhatású szert, de ártó szert, mérget, mérgező italt is.

A fogalommal kapcsolatos elméletek, fejtegetések szintén végig kísérik az emberi gondolkodás, a filozófia történetét. A fogalmak első osztályozása *Arisztotelész* nevéhez kötődik.

A modern medicina alapjait az ősi Egyiptomban kell keresnünk. A gyógyítás tudománya tehát a filozófiát megelőző korban alakult ki és közvetlenül hatott rá. A filozófia kezdete a Kr. e. 6. századra tehető, és az ún. püthagoreus (*Püthagorasz* tanait követő) filozófusok voltak azok, akik első ízben kapcsolták össze a filozófiát az orvostudománnyal. A görög időkből híresebb filozófus-orvosok: *Alkmaion*, *Empedoklész*, *Démokritos*.

A valóság megismeréséhez, a lényeg feltáráshoz filozófiai megközelítésben a jelenségeken keresztül jutunk el. A lét és látszat különbözőségére *Platón* hívta fel a figyelmet.



1. ábra: Kosz-szigeti mozaik: közepén Aszklepiosz, baloldalt Hippokratész, jobboldalt egy beteg

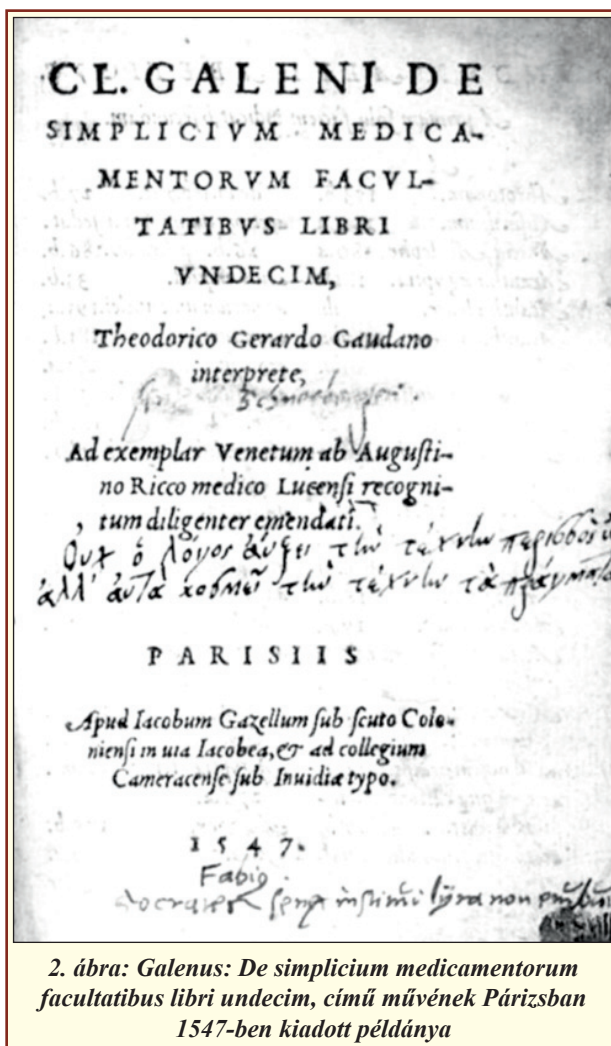
Hippokratész gyógyító munkájában alkalmazta a logikus okfejtésben rejlő lehetőségeket, összekapcsolta a medicinát a filozófiával („...ezért kell a filozófiai tudást a gyógyítás tanába és a gyógyítás tudományát a filozófusok tudományába bevezetni. Mert az az orvos, aki filozófiai tudással rendelkezik, hasonló az istenhez.” Felismerte azonban az ebben rejlő veszélyeket, amelyek lényegében eltávolítanak a gyakorlattól. Úgy gondolta, hogy az emberi szervezet működése nem ismerhető meg pusztán bölcséleti úton, filozófiai fejtegetésekből, ezért éles határt is húzott: „Az orvostudomány nem szorul üres feltevésekre.”

Horatius Ars poetica című művében kitér az ismeretszerzés forrásának fontosságára, és felveti a megismeréshez vezető sajátos lehetőséget is („A valóságot nem ritkán az álmok tárják fel.”).

Pál apostol figyelmeztet az emberi megismerés korlátaira: „Ma még csak tükörben, homályosan látunk, akkor majd színről színre. Most még csak töredékes a tudásom, akkor majd úgy ismerem mindent, ahogy most engem ismernek.” (1Kor 13.12.)

A Septuagintában (az Újszövetség görög eredetijében) többször is előfordulnak a *farmakeia* és a *farmakosz* szavak. A *farmakosz* (*pharmacos*, *φαρμακος*) szó jelentése gyógyszerkészítő, méregkeverő, varázsló, de utal a gyógyítás és a varázslás közös gyökereire is, mert engesztelő áldozatra szánt állatot illetve embert („bűnbakot”) is értettek alatta. A *farmakeia* (eredeti értelemben: boszorkányság) szintén kettős jelentésű és az orvosság használatát éppen úgy magába foglalja, mint a varázslást. Károli Gáspár a *farmakeia* kifejezést varázslásnak, bűbájosságnak, ördögösnék fordította.

A pergamoni születésű Galénosz (*Γαληνός*, latinosan *Galenus*) Hippokratész és Arisztotelész tanait követte,



2. ábra: Galenus: *De simplicium medicamentorum facultatibus libri undecim*, című művének Párizsban 1547-ben kiadott példánya

továbbfejlesztette, tapasztalataival kiegészítette azokat. Elismertségét mutatja, hogy Rómában több császárnak is személyi orvosa lett. A gyógyítás alapelve szerint „*contraria contrariis*” (ellentétet ellentétével). Anatómiai ismereteinek birtokában állította fel a diagnózist, majd megfelelő gyógyszert rendelt. Az volt a véleménye, hogy a gyógyszereket az orvos készítse el a maga gyűjtötte anyagokból. Lényegében lerakta a modern gyógyszerészet alapjait, amikor felhívta a figyelmet a kíméletes feldolgozásra, a szerek hatásos alkotórészeinek védelmére, a megfelelő formák jelentőségére. Munkásságának hatása meghatározó volt a további évszázadokra is.

A középkort lekicsinylő, megvető (az ún. „sötét” középkor) szemlélet mögött gyakran téves, egyoldalú megközelítés áll. Az ismeretek megszerzésében ebben az időszakban is jelentős szerepet kapott a logika, a retorika és a dialektika. A középkori gyógyító tevékenység sem tekinthető elmaradottnak, primitívnek, hanem nagyon is összetett rendszer volt és nem kis részben galenusi alapokra épült.

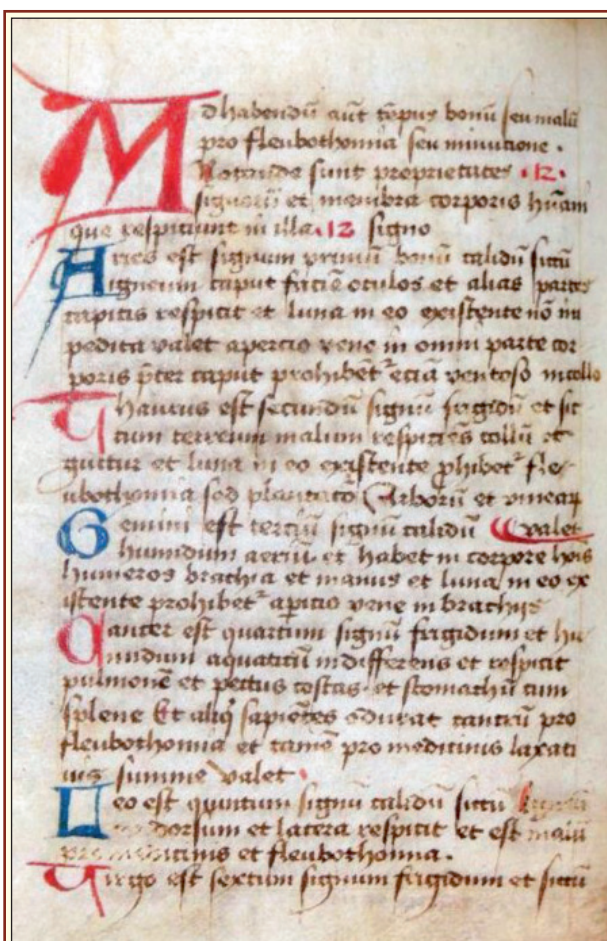
Paracelsus, akit a modern farmakológia és biofarmácia egyik előfutárának is tekinthetünk, észrevette, hogy a gyógynövényeknek csak egy meghatározott része („*quinta essentia*”) hatásos. Megállapította to-



3. ábra: A gyógyszerész és asszisztense növényekből gyógyszert készítenek, a „Tacuinum Sanitatis” kódex előírásai alapján. XII. század, Verona.

vábbá, hogy „Minden dolog mérge, ha önmagában nem is az; csupán a mennyiség teszi, hogy egy anyag nem mérge.” Ezzel az elmélettel összhangban az egyébként mérgező higany- és kénvegyületeket is alkalmazni tudta a gyógyításban. Nevéhez köthető számos korabeli gyógyszer kifejlesztése is, mivel az általa kifejlesztett különböző növényi anyagokból készített párlatok, kivonatok (tinktúrák) megfelelőjét megtaláljuk mai terápiában is.

Mai szemmel nézve a középkori gyógyító tevékenység jellegzetességeit megállapíthatjuk, hogy a helyes



5. ábra: Recept a XVI. századból

ismeretek gyakran hibás következtetésekkel és akár évszázadokra rögződött tévhitekkel is keveredtek. A tudományos megismerés folyamatában, a valóban indokolt beavatkozások, kezelések elfogadása és bevezetése hosszadalmas és küzdelmes volt.

A fennmaradt írásos emlékek a mindenkori gyógyszerkincs változatos képét őrizték meg számunkra. Gyógyításra alkalmaztak számos, közhasználatban levő anyagot (pl.: petróleumot, kormot, szurkot), növényeket (pl.: fokhagymát, kaprot, fahéjat) és állati eredetű szereket (pl.: szárított földi gilisztát, ökör szarvát, farkas tüdejét, béka epéjét, kutya vérért), de emberi vizeletet, székletet és méhlepényt is.

Az 1665-ből származó Orvos-ságos könyvecske, „nehéz betegségek” tüneteinek ismétlése esetén gyógyszeranyagként hóhértól vett ember szívet ajánl: „Hohartol vegj ember szjvet, meg szaraztanj, es az kjn nehessek vagjon, akkor meg adnj jnnja, az mjkor rea jun az nyjavalja”.



4. ábra: Középkori gyógyszerkészítő laboratórium a kolozsvári Gyógyszerészeti múzeumban

Szintén ebből az időből javasolja *Becskereki Váradi Szabó György* Medicusi és borbélyi mesterség szemfájása (1698) című munkájában: „Az tehén ganénak az közepiben az mely víz vagy on, azt vedd meg egy kalánnal, avval mossad fájdalmas szemedet hamarjában.”

Visszatérve a tudományos megismerés filozófiai oldalára, a XVII. század elején született két fő irányzat közül az *empirizmus* a tapasztalat mindenhatóságát hirdette (elsősorban *Francis Bacon*, *Berkeley*, *Lock* és *Hume* révén). A másik irányzat fő képviselői, különösen *Descartes* és *Kant* az elméleti gondolkodás fontosságát, a *racionalizmust* emelték ki. *Immanuel Kant* 1781-ben megjelent „A tiszta ész kritikája” című művében megállapítja, hogy ismereteink származhatnak tapasztalatainkból (*a posteriori*) vagy a gondolkodásunk révén (*a priori*). A XX. századi *Thomas Kuhn* meggyőződése szerint a tudományos ismeretek előrehaladása nem lineáris folyamatok révén, hanem a tudományos területek időszakos paradigmaváltásain keresztül megy végbe.

Mielőtt belebonyolódnánk további ismeretelméleti fejtegetésekbe, fogadjuk el, hogy a filozófia, a gyógyítás és a gyógyszerek története szinte a kezdetektől összekapcsolódott, és kölcsönösen hatottak egymásra. A fogalmakat a megismerés, a tudomány nélkülözhetetlen tartópilléreinek tekinthetjük és ezek mindenkori állapota, pontos definiálása, nélkülözhetetlen az egyes szaktudományok területén is. A szaknyelv határozatlanságai, a fogalmak tudatos félreértelmezése viszont veszélyeket rejtene, tévedések, fogalomzavar következhet be.

A XVIII. században az orvosok és gyógyszerészek a gyógyszerek latin eredetű elnevezéseit (*pharmacum*, *medicamentum*) használták, de a népnyelvben ismeretes volt a „patikaszerszám” és a „patikaorvosság”, továbbá a gyógyszer szóhoz már közelítő, 1775 óta bevezetett „gyógyító szer” elnevezés is.

Ismeretes, hogy „gyógyszer” szavunk a nyelvújítás korából származik és *Bugát Pál* az 1843-ban, a Budán megjelent „Természettudományi Szóhalmaz”-ban említi először.

A „Gyógyszertár” szavunk is a nyelvújítás korából származik, de a „patika” elnevezés is megmaradt. Patika szavunk a görög apothéké, illetve latin apotheca eredeti jelentésében raktár szavakból származik és II. Frigyes 1241-es rendeletében lett először hivatalos a gyógyszerkészítő hely megjelölésére. Hazánkban 1303-tól találunk forrásokat az apotheca, apothecarius kifejezések használatára. A feljegyzések szerint a lelkes nyelvújítók hatására *Prégart János*, pesti gyógyszerész, *Bugát Pál* barátja volt az első, aki lelkesültségében patikája feliratát gyógyszerertárra cseréltette ki, patikaedényein pedig a gyógyszerek neveit latinról magyarra cseréltette.

A gyógyszerészet hagyományörző jellegére vezethető vissza, hogy a magyar nevek mellett máig fennmaradtak a görög és a latin kifejezések, elnevezések is.

A *farmácia* (eredetileg: *pharmacia*, *φάρμακία*) kifejezés a gyógyszer alkalmazásából ered. A görög *farmakon* kifejezést összekapcsolva a tan (*logosz*, *logos*, *λογος*), az erő, képesség (*dynamis*, *δυναμις*) és a mozgatus (*kinézis*, *kinesis*, *κίνησις*) görög megfelelőivel fontos szakkifejezések jöttek létre, mint például a tisztán görög eredetű „farmakológia”, „farmakodinámia”, „farmakokinetika” szavaink. A gyógyszerészeti anyagok viszont latin nevűek, és a receptek is latin nyelven íródnak.

A „biofarmácia” (*biogyógyszerészet*), a görög *bios*, *βίος* (élő) és a *farmácia* szavakból ered és jó példa lehet egy új szakmai fogalom megalkotására, létrejöttére. A „biopharmaceutics” kifejezés *John G. Wagner* közleményében szerepel először 1961-ben. Wagner később a biogyógyszerészet fogalmának létrejöttéről így fogalmazott: „a body of knowledge which needed a name” (egy olyan ismeretanyag, amelynek nevet kellett adni). A közleményben megtaláljuk azt az elismerést is, hogy az elnevezést szóban eredetileg *Gerhard Levy* már említette, egy szakmai megbeszélés alkalmával. A biofarmácia korszerű értelmezésben a gyógyszerkészítmény és az élő szervezet kölcsönhatásaival foglalkozó gyógyszerészeti tudományág.

Csalás, kuruzslás, esetleges visszaélés, megtévesztés, hamis gyógyszer forgalmazása még napjainkban is előfordul. A *farmacovigilancia* a görög eredetű „farmakon” és a latin „vigilare” (figyelni) vegyes házasságából ered, amit a biztonságos gyógyszer alkalmazás céljából vezettek be.

A *farmakognózia* „farmakon” és a görög „gnózis” (tudás) összekapcsolásából származik és 1815-ben *Seyder* említi először „Analecta Pharmacognosticae” című művében. Eredeti értelmében ásványi, növényi és állati eredetű gyógytermékek ismeretének tudománya volt. Mai értelmezésben jelentését erősen leszűkítve a gyógynövény és drogismeret megjelölésére alkalmazzák.

A nyelvújítás óta a „gyógyszer” a gyógyszerészet központi, kulcsszava lett, ezért a fogalom értelmezése, pontos megjelölése nemcsak nyelvészeti, etimológiai,



6. ábra: Korszerű gyógyszerhordozó rendszerek

hanem szakmai szempontból is jelentős. A „gyógy-” és a „gyógyszer-” fő szakmai szókincsünkben gyakran fordul elő, számos szakmai kifejezés, szóösszetétel előtagja lett (pl. gyógyhatás, gyógynövény, gyógyeljárás, illetve gyógyszerész, gyógyszerkészítés, gyógyszergyártás, gyógyszerellenőrzés, gyógyszertechnológia, gyógyszerkémia, gyógyszeratan, gyógyszerhatásatan, gyógyszerellátás).

Fogalmaink jelen állapotában gyógyszer és gyógyszer között is különbség van. Nem ritkán hallható vélemény szerint a gyógyszer fogalmát túlzott mértékben terjesztették ki.

A homeopátia a görög *ὁμοιος*, *homoiosz* (magyarul hasonló) és a *πάθος*, *pathosz* (szenvedés, kór) szavakból tevődik össze. Az eljárás a hasonlót a hasonlóval elvet követi. A homeopátiás gyógyszerek hatásossága a klinikai vizsgálatokkal és statisztikai analízisekkel egyelőre nem bizonyított, rájuk nem vonatkoznak (?) a szigorú engedélyezési szabályok, előírások, amelyeket a gyógyszerek bevezetésére előírtak.

A technológiai és biofarmáciai fejlődésnek megfelelően a gyógyszer fogalma a gyógyszerkészítmények irányába tolódik el, a hatóanyag viszont a farmakon szinonimájává válik. A fogalmaknak ez a szétválása, átrendeződése a világos és egyértelmű tendencia ellenére igen hosszú ideje tart.

Pandula Egon és *Takács Géza*, közel félévszázada (1964-ben) megjelent „Ipari gyógyszerészet” című könyvükben, szükségesnek tartották hangsúlyozni, hogy „*Helytelen magát az alapanyagot is gyógyszernek nevezni, mert még elenyésző hányada sem kerül közvetlen az orvos, illetve a beteg kezébe.*” Az előremutató megállapítás évtizedekkel megelőzte saját korát és maig hatóan segíthet a fogalmak tisztázásában, korszerűsítésében is. Ennek ellenére a gyógyszer fogalmának sajátos párhuzamos, kettős értelmezése, a gyógyszer = farmakon és a gyógyszer = gyógyszerkészítmény maig fennmaradt, makacsul tartja magát. Pedig a két előbbi azonosságából logikusan a farmakon = gyógyszerkészítmény összefüggés vezethető le, ami viszont mai értelmezésben, gyógyszerészeti szemlélettel már képtelenség.

Ebben az esetben a fogalmak egymáshoz viszonyított kettős mozgásiránya is kimutatható. A hatóanyag és gyógyszerkészítmény egyrészt különböznek, de fel is tételezik egymást, tehát szorosan össze is kapcsolódnak. Mindkét megállapítás igaz! Sajátos viszonyuk az azal is jellemezhető, hogy hatástalan farmakonból aligha állíthatnánk elő hatékony készítményeket, azonban egy rossz technológiával, a készítmény rossz formulálásával még a hatékony farmakon is hatástalanná tehető. Ezek alapján felvethető kérdés lehetne, hogy a farmakológia pontos magyar megfelelője-e a gyógyszeratan, vagy a farmakoterápia azonos-e a gyógyszerterápiával. Ha igen, miért igen, ha nem miért nem?

Marcus Tullius Cicero a kiváló filozófus, író és poli-



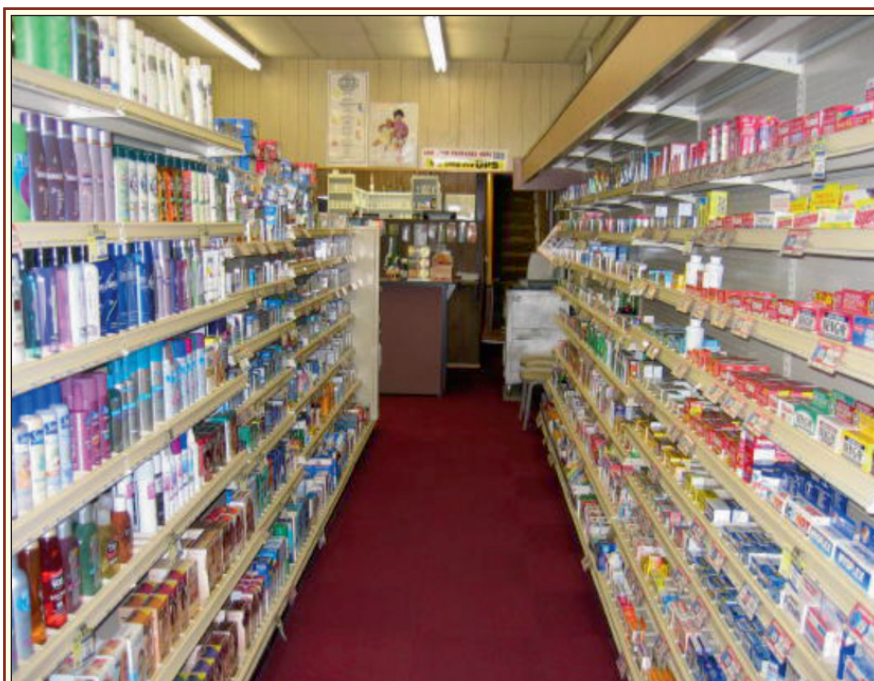
7. ábra: Hagyományos hatóanyagot tartalmazó, biofarmáciai és gyógyszertechnológiai optimalizáció alapján tervezett és előállított, perorálisan adható, kontrollált hatóanyag leadású, gyors terápiás hatást biztosító gyógyszerkészítmény, lágy zselatin kapszula formában

tikus azt ajánlotta kortársainak, hogy a görög szavakat csak akkor alkalmazzák, ha nincs latin megfelelőjük, vagy ha ezek a szavak már meghonosodtak a latin nyelvben. Világos üzenet ez a XXI. század emberének is. Talán a túlzottan szabadelvű gondolkodás eredményezi azt, hogy különösen az utóbbi évtizedekben nyelvünkben, de a gyógyszerészeti beszélt és írott szaknyelvben is divattossá vált az idegen szavak, elsősorban az angol szakkifejezések (pl.: *batch*, *content uniformity*) közvetlen átvétele, indokolatlan használata, vagy vegyes használatú összetoldozása (pl.: gyógyszerertári marketing, gyógyszerügyi menedzsment). A „gyógyszertár-management-tréning” kifejezést már külön részekre bontva kell értelmezni, és az sem biztos, hogy mindenki azonos eredményre fog jutni.

Ez a jelenség a gyógyszerészet hagyományaihoz, „a dicső múlt” törekvéseihez, korábbi erőfeszítéséhez, igényességéhez képest is méltatlan, és a szaknyelv színvonalának visszaesése irányába mutat, aminek szakmai következményei is nyilvánvalóak.

Ide illik *Apáczai Csere János* figyelmeztetése: „*Nem kétséges, hogy az a nép, mely mindent idegen nyelvekből kölcsönöz, nagyon szerencsétlen, és az összes népek között a legméltóbb a szánalomra.*”

A tudományos-műszaki fejlődés következtében, a távolság-idő dimenziók gyökeres megváltozásainak összehatása a világ „összezsugorodásaként” értelmezhető, az információ áramlása hihetetlen sebességet ért el. Nagymértékben növekedett az információkhoz való hozzáférés lehetősége is (lásd: internet). A média, mint az információ rögzítésére és közvetítésére használt eszközök, képességek összessége, az ismeretterjesztésben és a társadalmi kommunikációban egyre fontosabb szerepet játszik. A média első forradalmát a



**8. ábra: Drug store a végében megbújó patikával
(sok reklámmal, Hippokratész és Hygieia nélkül)**

könyvnyomtatás jelentette, de a mélyreható informatikai változások lépéseinek nagyságában és ütemében korunk is forradalminak tekinthető. Ma már negyedik hatalmi ágként tartják számon, mivel világszerte, az ismeretgyűjtési, ismeretrendezerési, ismeretadási és továbbítási funkciókon kívül, csaknem önállósult, meglehetősen hatékony véleményformáló erőként is működik. Ez a tulajdonsága, azonban rendszerint nem párosul az információk helyességének folyamatos ellenőrzésével, garantálásával.

A tudományos életnek ebben az új, felgyorsult ismeretátadási közegében, azt gondolhatnánk, hogy fogalmaink értelmezésének esetleges térbeli különbségei a globalizálódó világban gyorsan kiegyenlítődnek. Sajnos nem így van, mivel az ismeretek, adatok, vélemények, fogalmak szabadon áramolnak (néha túlzottan is szabadon), egymástól gyakran függetlenül és ez különösen veszélyes például az internetes gyógyszer-információk, internetes gyógyszer-kereskedelem vonatkozásában.

Az utóbbi évek jelentősebb szakmai változásaiban fokozott mértékben, közvetlenül és közvetve is érvényesülnek az európai és magyarországi politikai törekvések, küzdelmek, döntések, sokszor a megegyezés célja, minimális igénye nélkül is. Az európai hagyományok megtartására és feladásának veszélyeire így figyelmeztetett *Robert Schuman*, az Európai Unió egyik alapító atyja: *„Európa vagy keresztény lesz, vagy nem lesz többé Európa!”* A neoliberais gondolkodás viszont hajlamos elvetni a nemzeti és európai hagyományokat, pedig az ókori, görög-római, vagy a keresztény kultúra értékeinek szintézise, egymásra épülése alapozzák meg létezésünket, tudatunkat, szel-

lemi gazdagságunkat, identitásunkat. Nem sokban tévedhetett a latin *Horatius*, amikor elismerően írt a görög kultúra, hagyatéka nagyszerűségéről: „*Jó, ha görög forrásra hajolsz s lelsz ott maradandót*”.

A jelenlegi két irányzat egyik szakmai vetülete a hagyományos gyógyszer-tár, vagy a „*drug store*”. Utóbbi annyira új, felfogásában annyira különbözik az európai és az itthoni tradícióktól, hogy a fogalomnak nincs is pontos magyar megfelelője.

A közelmúltban is megtagadtuk, hogy a tisztázatlan fogalmak, vagy azok hibás használata, önkényes értelmezése veszélyes következményekkel járhat. A gyógyszerészet évszázadokig megvolt a „*menedzser*” kifejezés használata nélkül, ami

egy vállalat vagy vállalkozás irányítását, vezetését végző szakembert jelenti. Ennek a kifejezésnek elterjedése összekapcsolódik azzal a néhány évvel ezelőtti időszakkal, amikor a gyógyszer-tárakat üzleteknek, kereskedelmi egységeknek kívánták átminősíteni. Ebből vonták le a következtetést, hogy a patika gyógyszerész nélkül is „üzemeltethető” csak jól kell menedzselni, ezért a gyógyszerészek monopóliumát, a „jótekonny hatású” szabad piaci versenynek (azóta ez az elv is megbukott) megfelelően kell megszüntetni. A média segítségével is igénybe véve a patikák liberalizációját úgy állították be, mintha az nem külső befektetői, hanem társadalmi érdek lenne. A gyógyszerészek máig viselik a súlyos következményeket. Eladósodás, tönkrement vagy a fennmaradásért küszködő patikák sora jelzi, hogy alapvetően nem a rossz patikai „menedzselésben” volt a hiba, hanem egy felelőtlen, egyoldalú, erőszakos, a tulajdonviszonyokat gyökeresen megváltoztató és a szakmai szempontokat figyelmen kívül hagyó politikai döntésben.

A „*gyógyszertár*” definíciójának legutóbbi megváltozásának (a kereskedelmi helyett az egészségügyi, szolgáltatói tevékenység hangsúlyozása) tehát fontos, előremutató üzenete, meghatározó szakmai jelentősége van.

Nem egyfajta régimódi, megrekedt gondolkodás annak fel- és elismerése sem, hogy a gyógyításban fontos szerepe van a hitnek. A ma gyógyító emberei szellemi örökösei az egykori sámánoknak, táltosoknak, varázslóknak, akik a gyógyszereket is maguk készítették. Arra is emlékeznünk kellene, hogy a görög orvoslás szervesen ágyazódva a magas szintű kultúrába, *Aszklepiosz* kultuszából bontakozott ki és a szakmai mellett

vallási-etikai alapokon jött létre. A középkorban az egészségügy feladatait gyógyító rendek látták el a kor lehetőségeihez képest magas szakmai színvonalon. Kolostoraik önellátók voltak, maguk természetették a gyógyszerek elkészítéséhez szükséges gyógynövényeket is. A gyógyítás szerves részét képezte a lelki gondozás, ami a betegségekkel járó fájdalmak enyhítését, a gyógyulásba vetett hit megerősítését szolgálta. Erre a mai egészségügyi ellátásban is szükség van, ezért részét képezi a gyógyszerészi gondozásnak is.

A gyógyítás hippokratészinél is messzebbre nyúló gyökerei, nemcsak az orvos-gyógyszerészhivatás közös múltja, de az egymásmelletti jövő, harmonikus együttműködés, a gyógyító munka biztonsága, folyamatossága szempontjából is meghatározó. Ez a társadalom alapvető érdeke is, és világosan látható, levezethető a gyógyítás gazdag múltjából, ami valóban az emberiség kultúrtörténetének fontos fejezete.

A mához jutva és befejezésül megállapítható, hogy a tudomány fejlődése, az információ átadása jelentősen felgyorsult, az internet behálózza a világot, de látható az is, hogy évek, évtizedek múltán sem sikerült a fogalmak egy részének igazi jelentését megőrizni, megteremteni, megvédeni. Közös felelősségünk fogalmaink folytonos ellenőrzése, felülvizsgálata, korszerűsítése, karbantartása, a kiegyezés/megegyezés fogalmaink értelmezésében, ami feltétele annak, hogy a tudományos kutatásban, a gyógyszeres terápiában, a gyógyszerek alkalmazásában közös nyelvet beszéljünk, a megismerésben és értelmezésben helyes következtetésekre jussunk, a betegségek megelőzésében, a betegek gyógyításában egymáshoz jól illeszkedő, egymást pontosan kiegészítő helyes gyakorlatot folytathassunk.

Grabarits István a gyógyszerészet történetének kiváló szakértője szakmai büszkeséggel állapíthatta meg: „Az emberiség kultúrtörténetének egyik legszebb és kimeríthetetlen fejezete a gyógyszerkincs története.”

Jelenleg paradigmaváltás zajlik, és a gyógyítás szemléletében, elméletében és gyakorlatában is új korszak határához értünk. A lehetőségek mellett új kihívásokat, feladatokat is jelent a technológiai haladás, a nano- és biotechnológia, az automatizált rendszerek bevezetése és alkalmazása ciklikus a gyógyításban. A bizonyítékokon alapuló orvoslás (*Evidenced based medicine*) mellett mindinkább terjedőben van a személyre szabott, egyéni gyógyszerhasználat (*Personalized medicine*) megközelítése, aminek hatására változik a beteg, az orvos és a gyógyszerész kapcsolata, szerepe, tevékenysége is.

Illés Gyula szavai pontosan foglalják össze a tanulságot: „Ne tartsd frissen a fogalmakat csak egy napig s már mást jelentenek, valójukban is mások, megromlottak, vagy tovább erjedtek.”

IRODALOM

1. *Wagner, J.G.*: Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J. Pharm. Sci.*, 50, 359-387 (1961).
2. *Kempler K.*: A gyógyszerek története, Gondolat kiadó, Budapest, 1964.
3. *Grabarits I.*: A XVIII. századi gyógyszerkincs osztályozása és értékelése. *Gyógyszerészet*, 24, 145-148 (1980).
4. *Buchwald P., Bodor A., A.*: A gyógynövényektől a megtervezett gyógyszerekig. (A gyógyszerkutatás múltja, jelene és lehetőségei). Dacia könyvkiadó, Kolozsvár, 1981.
5. *Hoffmann G.*: Medicusi és borbélyi mesterség. Régi magyar ember- és állatorvosló könyvek Radvánszky Béla gyűjtéséből. Budapest-Szeged: MTA Irodalomtudományi Intézete. 1989.
6. *Kemenes P.*: Néhány gondolat a bizonyítékokon alapuló orvoslás története és elmélete kapcsán. *Orvosi Könyvtáros* 34(1) 7-9 (2000).
7. *Péter H. M.*: Az erdélyi gyógyszerészet magyar vonatkozásai. Az Erdélyi Múzeum-Egyesület kiadása. Kolozsvár, 2002.
8. *Dévay A., Antal, I.*: A gyógyszeres terápia biofarmáciai alapjai, Medicina, Budapest, 2009.
9. *Bárdosi V.*: A szótól a szövegig kötetben. Tinta könyvkiadó, Budapest, 139-145, 2012.
10. *Dévay A.*: Theory and Practice of Pharmaceutical Technology, Pécsi Tudomány Egyetem, Pécs, 2013.
11. *Grabarits I.*: Adatok a magyar gyógyszernevek kialakulásához, in: Bősze P.(szerk): A magyar orvosi nyelv tankönyve. Medicina Kiadó, Budapest, 2, 65-71. 2009.
12. *Erős I.*: Tájékozódás a közben, *Gyógyszerészi Hírlap*, XXIV.9.26-28. 2013.
13. <http://www.freeweb.hu/orvostortenet/kozepkor.html>
14. http://www.orvostortenet.hu/tankonyvek/tk-05/pdf/2.9.6/grabarits_receptirodalom.pdf

Dévay, A.: *Significance of professional definitions in the pharmaceutical practice*

The author overviews the origin, history, current role, presence, and accountable perspectives in the near future of the pharmaceuticals in his article. He examines the development of pharmaceuticals which has a significant role in gain of human knowledge in scientific, philosophical relation and in social integrity. He focuses especially on significance of professional definitions, and draws attention to our common responsibility for their permanent control and supervision. The article reveals that the uncertain concepts of our profession, ambiguity, or intentional misinterpretation can lead to dangerous consequences.

*Pécsi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet,
7624 Pécs, Rókus u.2.*

Véralvadásra ható szerek I. rész

Rácz Ákos, Béni Szabolcs



A vérre ható szerek és vérkészítmények az ATC besorolás szerint a B betűjelet (blood) kapták. Csoportjaik a következők:

- ATC B01 – Trombózis kezelésére használatos szerek
- ATC B02 – Vérzéscsillapítók
- ATC B03 – Vérszegénység elleni készítmények
- ATC B05 – Vérpótlók és perfúziós oldatok
- ATC B06 – Egyéb hematológiai szerek

A trombózis kezelésére és megelőzésére használt szerek

A véralvadás nélkülözhetetlen a keringési rendszer fizikai integritásának fenntartásához, az alapfolyamatai bármelyik résztvevőjének kiesése vagy elégtelen funkciója akut életveszélyt, súlyos vérzést eredményezhet, azonban a mindennapok során nagyságrendekkel gyakrabban találkozhatunk ezen folyamatok túlműködésével, vagy a normál biológiai védőszerepükkel össze nem függő helyzetekben történő aktiválódásukkal. Ez leginkább akkor következik be, amikor az erek belső falát borító endotél megsérül, ami többnyire érlemezsedéses lerakódások következménye. A kialakuló trombotikus góccok lassan növekednek, és gyakran csak akkor szerzünk a létezésükről tudomást, amikor végzetes érelzáródást okoznak. Ez alól kivételt képez az ún. „aranyér”, valamint a végtagok (döntően az alsó végtagok) felszíni vénáiban növekedésnek induló rögök, melyek már viszonylag korai stádiumban is a beteg számára egyértelmű diszkomfortérzéssel járnak.

A fentiek alapján, gyakorlati jelentőségük okán a véralvadás gátlószereinek részletesebb tárgyalását tekintjük indokoltnak, és kevésbé fókuszálunk a vérzések gátlószereire. Az ATC besorolás szerint a trombózis kezelésére használt szereknél (B01)

- a B01AA kód jelöli a K-vitamin-antagonistákat,
- a B01AB a heparint és fragmenseit (kivéve a fondaparinuxot, amely B01AX besorolást kapott),
- B01AC a kódja a vérlemezke-aggregáció gátlószereinek,
- B01AD a fibrinolitikus és egyéb enzimek kódja,
- B01AE a trombin közvetlen gátlószereit,
- B01AF a Xa véralvadási faktort közvetlenül gátló szereket, végül
- a B01AX az egyéb vegyületeket jelenti.

A Magyarországon gyógyszerkészítményként forgalomban lévő és/vagy a Ph.Hg. VIII-ban [1] hivata-

A véralvadás-gátlók a gyógyszerek egyik legelterjedtebben használt csoportját alkotják. Az egyéb keringési betegségekhez társuló véralvadási rendellenességek az életminőséget jelentősen befolyásolják, potenciális életveszélyt jelentenek, és komoly népegészségügyi tényezőként kell számolni velük. A közlemény, a gyógyszerészeti kémiai tárgyú, különböző szerzők által, több év távlatában írt gyógyszerésztovábbképző közleménysorozat részeként (egy közleménypár első tagjaként) a trombózis-ellenes szerek közül a heparinnak és a fragmenseinek a gyógyszerészeti kémiáját tárgyalja. A sorozat közleményeinek már megszokott felépítése szerint, a rövid történeti bevezetőt követi a heparin és a kis molekulatömegű heparin-fragmensek (LMWH) szerkezetének ismertetése, fizikai-kémiai, kémiai és spektroszkópiás jellemzésük. Ezután következik a heparin bioszintézisének, és ipari előállításának, valamint kis molekulatömegű heparinokká történő átalakításának a tárgyalása. A továbbiakban a hatásmechanizmust követően a közleményt az analitika, valamint az alkalmazásai és a mellékhatásai ismertetése zárja.

los, nem fehérje típusú véralvadásgátló és vérzéscsillapító hatóanyagokat foglalja össze az **I. táblázat**. Tekintettel arra, hogy a trombózis elleni szereknek több olyan csoportja van, amely kémiai szempontból is érdeklődésre tarthat számot, a vegyületek tárgyalását két részre osztottuk: a heparin és származékai szerteágazó fizikai-kémiai, biokémiai és biológiai sajátosságai alapján úgy ítéltük meg, hogy jelen közleményt teljes egészében ezek tárgyalására szánjuk, a többi szerről pedig a soron következő közleményben ejtünk szót.

A véralvadás biológiája

A véralvadás bonyolult proteolitikus enzim kaszkádreakciók, plazmafehérje-sejt és sejt-sejt kölcsönhatások révén valósul meg, és alapvetően három fő komponense van [3-5]:

1. A helyi érfal-összehúzódás, amit a sérült érfal sejtjeiből, az ereken található idegvégződésekből, és a vérlemezkékből felszabaduló érszűkítő hatású anyagok, pl. szerotonin, tromboxán-A₂, adrenalin, noradrenalin stb. váltanak ki.
2. A vérlemezkék összetapadása, aggregátum-képzése.

3. A véralvadás proteolitikus kaszkádreakcióinak következtében a fibrin fehérjéből kialakuló térháló, amely összeépül a vérlemezkék aggregátumaival.

Az 1. ábra a véralvadási kaszkád reakciók vázlatát, és a lehetséges közbeavatkozási pontokat szemlélteti. A zöld nyilak az aktivációs folyamatokat, a piros nyilak pedig a fiziológias körülmények közt is előforduló gátlási mechanizmusokat jelölik. Piros betűkkel a természetes gátló anyagokat jelöltük, fehér betűvel és piros háttérrel a direkt gátló hatású gyógyszereket ábrázoltuk. (A heparin és származékai az indirekt mechanizmus miatt – eleve létező fiziológias gátlás fokozása, ld. a hatásmechanizmusnál – eltérő színnel szerepelnek.) Az egyes részfolyamatokat a szerek hatásmechanizmusának tárgyalásánál részletezzük majd.

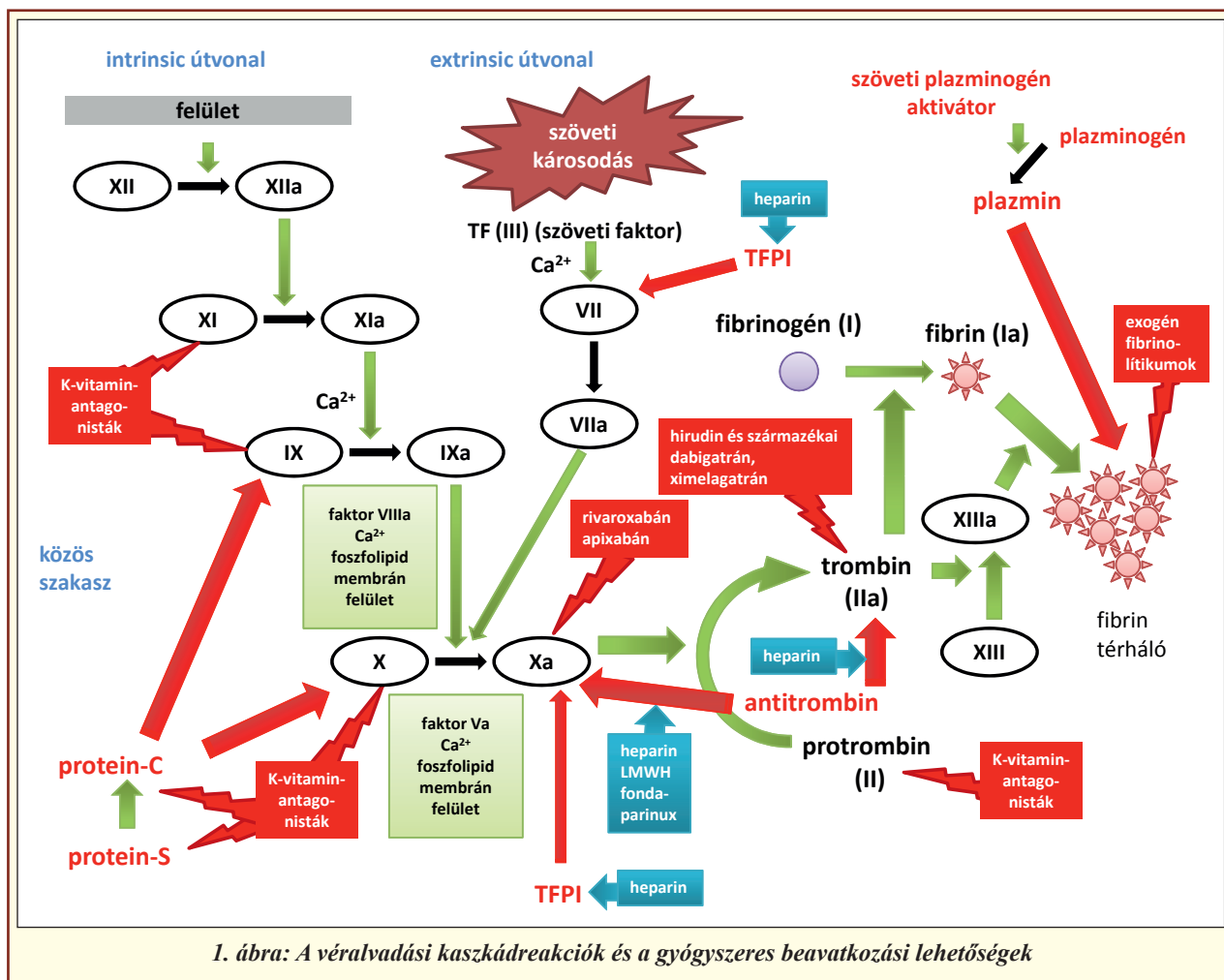
A véralvadási kaszkád gátlószerei

A heparin és fragmensei

Történet

1916-ban Jay McLean, a baltimore-i John Hopkins Egyetem másodéves orvostanhallgatója, a William H. Howell vezette kutatócsoport tagjaként, véralvadást indukáló anyagokat keresett, kutya májszövet mintá-

ban – ez a név eredete, (ήπαρ / hepar = máj, ögörögül) – helyette azonban véralvadásgátló hatása volt a kapott kivonatnak, a kísérleti állatokban súlyos vérzést okozott [6, 7]. Howell és munkatársai először foszfatid típusú vegyületek keverékének tulajdonították a hatást, később jöttek rá, hogy egy vízdékony anyag az antikoaguláns, és azt is sikerült megállapítaniuk, hogy egy szénhidrátról van szó, amely nem tartalmaz foszfát csoportokat. 1922-ben az Amerikai Élettani Társaság éves összejövetelén tartottak beszámolót a heparin vizes kivonatának előállítására kifejlesztett eljárásukról. A kémiai szerkezet feltárásának további úttörői a svéd Sune Bergstrom és Eric Jorpes voltak, ők állapították meg, hogy a heparin glükózamint tartalmaz építőegységként, valamint a nagy mértékű szulfatációra is ők jöttek rá. 1946-ban Melville L. Wolfrom azonosította a D-glükuronsavat, 1962-ben pedig Tony Cintonelli és Al Dorfman az L-iduronsavat, mint alkotóelemeket. A gyártás és a gyógyászati felhasználás messze megelőzte a vegyület szerkezetének felderítését, már az 1920-as évektől törekedtek biztonságosan alkalmazható heparinkészítmények ipari léptékű előállításának kidolgozására, azonban az 1930-as évek előtt a heparint csak kis tételben és rossz minőségben tudták kinyerni, szá-



mos szennyezőt tartalmazott, igen toxikus volt, aminek következtében a klinikumban való alkalmazása nem terjedt el. Stockholmban Jorpes eredményeinek köszönhetően a Vitrum AB nevű svéd vállalat, Torontóban a Connaught Laboratories, *Charles Best* (aki *Frederick Banting*gal együtt 1923-ban Nobel-díjat kapott az inzulin felfedezéséért) és *David Scott* munkája révén, parenterálisan, biztonságosan alkalmazható heparinkészítményeket tudott előállítani, amelyek sebészeti alkalmazását az általános gyakorlatba be lehetett vezetni (*Gordon Murray*; *Clarence Crafoord*). A kis molekulatömegű heparinok (*low-molecular-weight heparin*: LMWH), az alapvegyület-hez képest fél évszázaddal később, az 1980-as években kerültek be az orvosi alkalmazásba.

Szerkezet, térszerkezet

A heparin az emberi és állati szervezetben képződő, savi karakterű (sav funkciós csoportokat tartalmazó) poliszacharidok különböző méretű szénhidrát-láncokból felépülő (polidiszperz) keveréke [8-10]. Az utólagosan nem fragmentált és nem frakcionált heparinok molekulatömege általában 5000 – 25000 Da között változhat. A heparin az ún. glükózamino-glikánok (mukopoliszacharidok) közé tartozik (ide tartozik még a heparán-szulfát, a dermatán-szulfát, a keratán-szulfát, a kondroitin-szulfát I és II és a hialuronsav), amelyek közös jellemzője, hogy az elágazás nélküli szénhidrátláncaikat egy amino-cukor és egy uronsav szubsztituált (szulfatált vagy acetilezett) származékaiból álló diszacharid egységek építik fel [8-10]. A cukor-

I. táblázat

A magyarországi gyógyszerkészítményekben ill. a Ph.Hg.VIII-ban előforduló nem fehérje szerkezetű gyógyszer-hatóanyagok

	Készítmény	Ph.Hg. VIII.-ban hivatalos-e?
B01A		
B01AA – K-vitamin-antagonisták		
acenokumarol	SYNCUMAR FORTE tabletta SYNCUMAR MITE tabletta	nem (Ph.Hg.VII.-ben volt [2])
warfarin	MARFAGEN tabletta MARFARIN tabletta MARFARIN 5 mg tabletta WARFARIN ORION tabletta	igen
B01AB Heparin és fragmensei (fondaparinux: B01AX)		
bemiparin	ZIBOR oldatos injekció előretöltött fecskendőben	nem
dalteparin	FRAGMIN oldatos injekció előretöltött fecskendőben FRAGMIN többadagos oldatos injekció FRAGMIN oldatos injekció	igen
danaparoid	nincs forgalomban	igen
enoxaparin	CLEXANE oldatos injekció előretöltött fecskendőben CLEXANE többadagos oldatos injekció	igen
heparin	HEPARIBENE Ca oldatos injekció HEPARIBENE Na oldatos injekció HEPARIN AL gél LIOTON gél	igen
heparin, kombinációk	CONTRACTUBEX gél DOLOBENE gél	
fondaparinux (b01ax)	ARIXTRA oldatos injekció előretöltött fecskendőben ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben ARIXTRA 5 mg/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben ARIXTRA 10 mg/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	nem
nadroparin	FRAXIPARINE oldatos injekció FRAXIPARINE MULTI többadagos oldatos injekció FRAXODI oldatos injekció	igen
parnaparin	FLUXUM oldatos injekció előretöltött fecskendőben	igen
tinzaparin	nincs forgalomban	igen

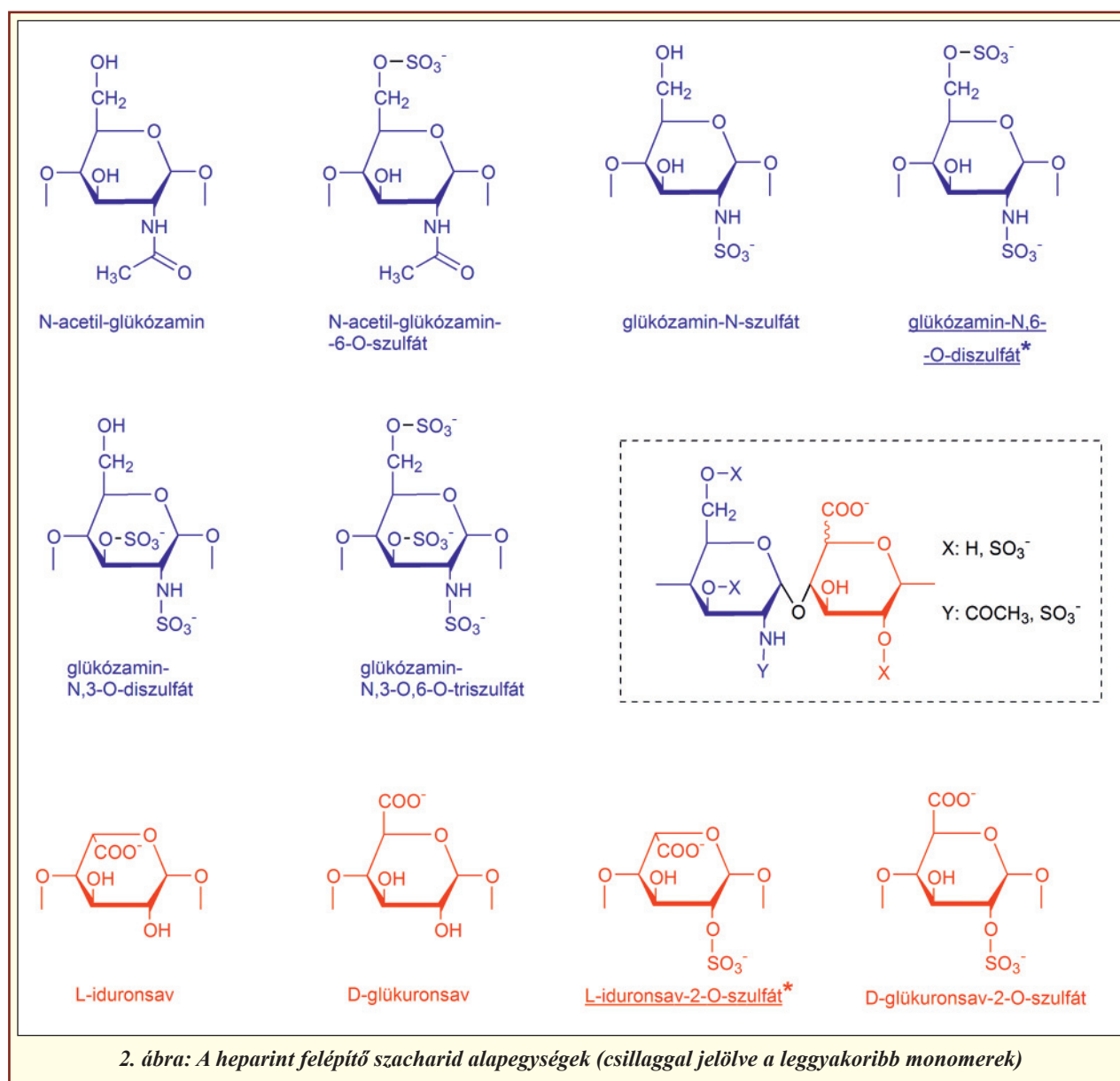
	Készítmény	Ph.Hg. VIII.-ban hivatalos-e?
B01AC		
Adenozin receptor antagonisták		
klopidogrél	CLOPIDOGREL HEXAL filmtabletta CLOPIDOGREL MYLAN filmtabletta CLOPIDOGREL RATIOPHARM filmtabletta CLOPIDOGREL TEVA filmtabletta CLOPIDOGREL ZENTIVA filmtabletta ISCOVER filmtabletta PLAVIX filmtabletta ZYLLT filmtabletta ATROMBIN filmtabletta CLOPIDEP filmtabletta CLOPIDIX filmtabletta CLOPIDOGREL ACCORD filmtabletta CLOPIDOGREL ACTAVIS filmtabletta CLOPIDOGREL ARROW filmtabletta CLOPIDOGREL GENERICS filmtabletta CLOPIDOGREL GSK filmtabletta CLOPIDOGREL JENSON filmtabletta CLOPIDOGREL USV EUROPE filmtabletta CLOPIDOGREL-Q PHARMA filmtabletta CLOPIDOGREL-SPLENDIS filmtabletta CLOPIGAMMA filmtabletta EGITROMB filmtabletta KAFIDOGREL filmtabletta KARDOGREL filmtabletta KERBERAN filmtabletta LOFRADYK filmtabletta LOPIGALEL filmtabletta NOFARDOM filmtabletta PLAGREL filmtabletta SAROVEX filmtabletta TESSYRON filmtabletta TROGRAN filmtabletta TROMBEX filmtabletta PLAVIX PLUS filmtabletta és gyomornedv-ellenálló tabletta (klopidogrél+acetilszalicilsav) TROMBEX PLUS filmtabletta és gyomornedv-ellenálló tabletta (klopidogrél+acetilszalicilsav)	igen
praszugrél	EFIENT filmtabletta	nem
tiklopidin	ACLOTIN filmtabletta IPATON filmtabletta TICLID filmtabletta	igen
tikagrelor	BRILIQUE filmtabletta	nem
Prosztagiclinek		
epoprosztenol	DYNOVAS por és oldószer oldatos infúzióhoz	nem
treprosztilin	REMODULIN oldatos infúzió	nem
iloproszt	ILOMEDIN koncentrátum oldatos infúzióhoz VENTAVIS inhalációs oldat	nem
Egyéb vérlemezke aggregáció gátlószerek		
dipiridamol	ASASANTIN retard kapszula: dipiridamol+acetilszalicilsav	igen
tirofiban	AGGRASTAT koncentrátum oldatos infúzióhoz	nem
B01AE – A trombin közvetlen gátlószerei		
dabigatrán etexilát	PRADAXA kemény kapszula	nem
B01AF – A Xa faktor közvetlen gátlószerei		
rivaroxabán	XARELTO filmtabletta	nem

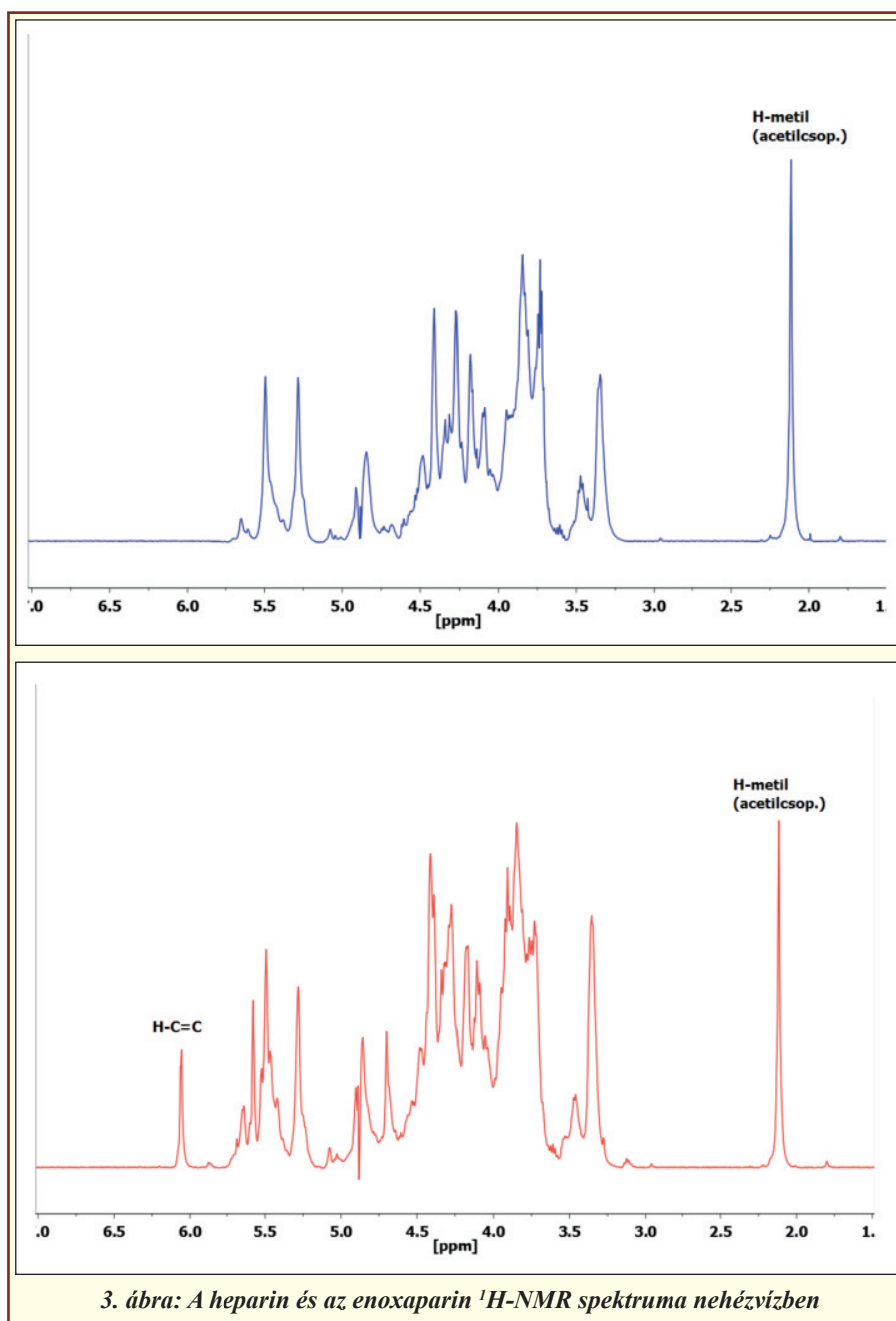
	Készítmény	Ph.Hg. VIII.-ban hivatalos-e?
B02 – Vértáncsillapítók		
B02A – Antifibrinolitikumok		
B02AA – Aminosavak		
aminokapronsav	ACEPRAMIN 4 g/10 ml koncentráum oldatos infúzióhoz ACEPRAMIN granulátum	igen
tranexámsav	EXACYL filmtabletta EXACYL oldatos injekció	igen
B02BX – Egyéb vértáncsillapítók		
eltrombopág	REVOLADE filmtabletta	nem
etamszilát	DICYNONE oldatos injekció DICYNONE tablettá	igen

egységek közt 1,3-, ill. 1,4-glikozidos kötések lehetnek, a heparinban kizárólag 1,4-glikozidos kötések fordulnak elő. A heparint felépítő monomerek, valamint a dimer alapegységek általános szerkezetét szemlélteti a 2. ábra.

Fizikai-kémiai tulajdonságok és reaktivitás

A heparin és fragmensei fehér, vagy halványsárga, higroszkópos porok [1,11-13], vízben kitűnően oldódnak, mivel az erős sav szulfát csoportok gyakorlatilag 100%-ban protonátlan formában vannak, ami miatt





3. ábra: A heparin és az enoxaparin ^1H -NMR spektruma nehézvízben

permanens polianion szerkezetűnek tekinthetők a molekulák. Hozzájárul még a jó vízdékonysághoz a polialkohol (cukor) karakterük is. A fentiekből következően, szerves oldószerekben gyakorlatilag nem oldódnak, még a viszonylag poláris metanolban, etanolban vagy acetonban sem [1, 11-13]. A karboxilcsoportok a közeg pH-jától függő mértékben ionizáltak, a Ph.Hg. VIII. mind a heparin nátrium ill. kalcium sója, mind a kis molekulatömegű heparin fragmensek esetében igen széles, pH = 5,5-8,0 közti tartományt enged meg a vizes oldat kémhatására. Kémiai stabilitásuk – különösen a biológiai eredetű készítmények körében – kifejezetten jónak mondható, szobahőmérsékleten, sőt 37 °C-on is, száraz állapotban évekig eltarthatók [11, 13], oldatban pH = 4-9 között stabilak, az injekciók az autoklávozást akár 10 percig is

kibírják, bár a sterilizésükre inkább a szűrés javasolt.

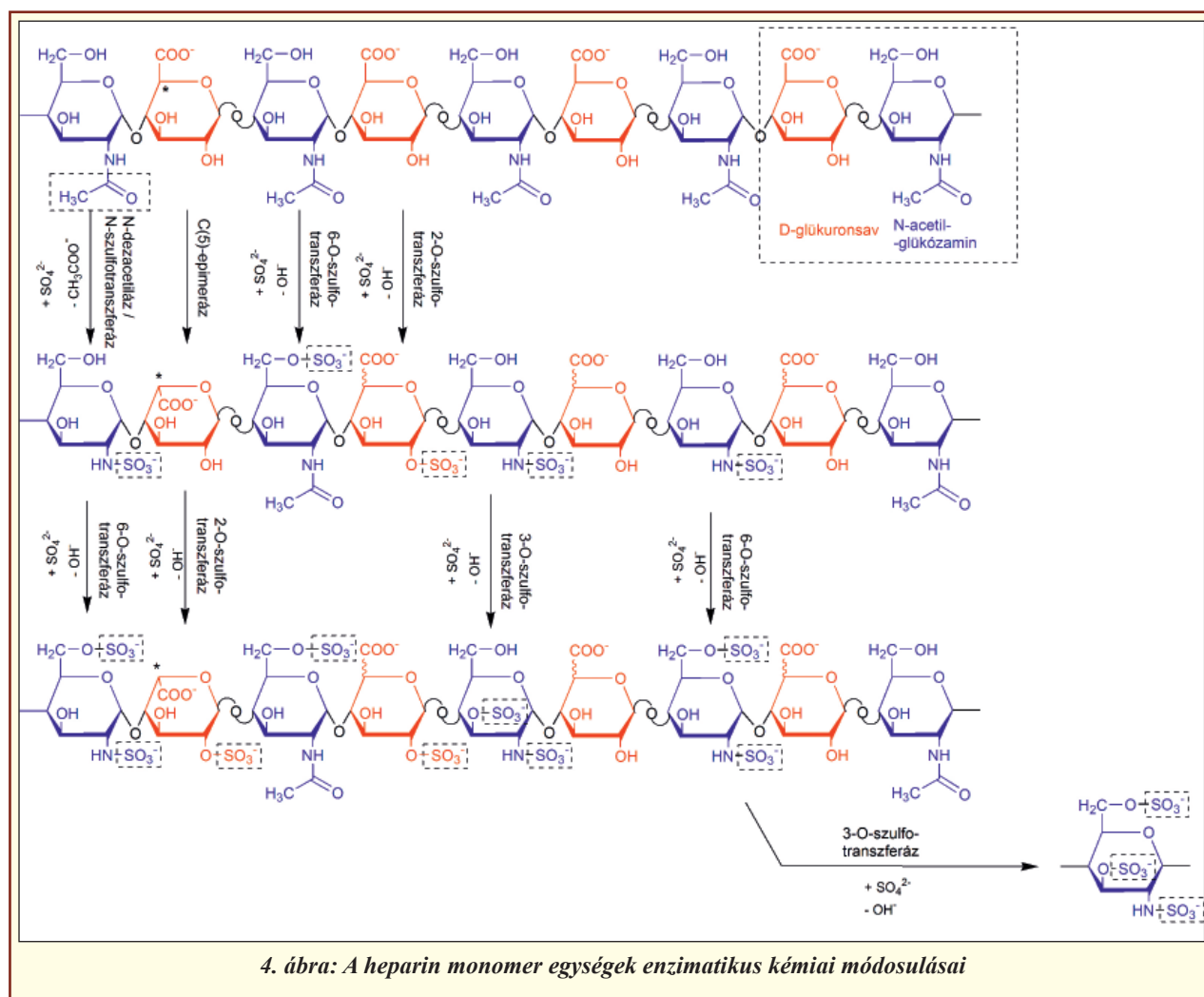
Spektrális tulajdonságok

Az infravörös spektrumukat a Ph.Hg. VIII. nem alkalmazza az azonosításukra, az UV/VIS spektrumuk is jellegtelen, csak az eliminációval előállított kis molekulatömegű heparinoknál van analitikai jelentőséggel bíró fényelnyelés, habár kvantitatív célokra ott sem használatos (ld. az előállításnál). Gyakorlati szempontból kiemelkedően fontos viszont az NMR spektroszkópia a heparinok analitikájában. A 3. ábra mutatja a heparin nátrium sójának (késsel) és az enoxaparin (pirossal) nátrium sójának proton NMR spektrumát. A heparinok szerkezetéből adódóan az aromás tartományban nem várhatóak jelek, a legtöbb proton jele 3-6 ppm közt jelentkezik, egymástól az 1D spektrumon nem lehet őket elkülöníteni, azonban az N-acetil-glükózamin egységekben található acetilcsoportok metil protonjai jól elkülönülő szinguletet adnak kb. 2,1 ppm-nél, mindkét származéknál. Jól észlelhető különbség az enoxaparin spektrumában 6,1 ppm környékén látható jel, ez az eliminációs előállítás révén keletkező kettős kötés C4 szénatomjához tartozó olefin

proton jele, amely a heparin spektrumából hiányzik.

Előállítás

A heparin a szervezetben a hízósejtekben, májban, tüdőben, bőrben fordul elő, egy kizárólag glicin és szerin aminosavakat tartalmazó hordozófehérjén szintetizálódik [10], a heparinláncok végei a szerin aminosavak hidroxilcsoportjaival O-glikozidot képeznek, az egész proteoglikán szerkezet, a fehérjegerinre merőlegesen, párhuzamosan felsorakozó cukorláncokkal, madártollra emlékeztető alakot vesz fel. A polimerizáció eredménye egy váltakozva N-acetil-glükózamin és D-glükuronsav egységekből felépülő lánc, amelyen további kémiai enzimatisz módosítások történnek [8-10]. Ezek is a hordozófehérjéhez kötött heparinon mennek végbe, ezután a szénhidrátlánc különböző en-



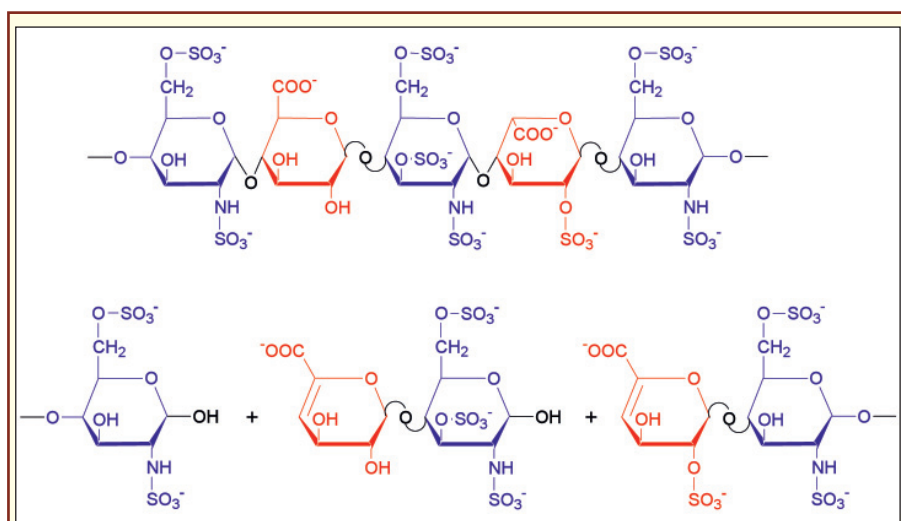
zimek hatására, random módon hasad el, ez az oka a polidiszperzitásnak. A legfontosabb reakciók (4. ábra) az N-deacetileződést követő N-sulfatálás a glükózamin egységeken, valamint az ezt követő 6- ill. 3-O-sulfatáció, a D-glükuronsav egységeken pedig a 2-O-sulfatálás, és a C5 szénatom epimerizációja, amely L-iduronsavat eredményez. Ez utóbbi reakció kb. 90%-ban megy végbe, így a heparinban végül alig 10% D-glükuronsav(származék) marad [10]. A gyógy-

ászati célú, nagy molekulatömegű heparint állatok – döntően sertés – emésztőszervi nyálkahártyájából vonják ki [14]: az alapanyagot több órán keresztül, először szobahőmérsékleten, majd 60-70 °C hőmérsékleten emésztik fehérjebontó enzimekkel, semleges vagy gyengén lúgos közegben (pH = 7-9), anioncserélő gyanta jelenlétében. Ezután hosszabb ideig hagyják lehűlni, majd a gyantát kiszűrik és lemossák a gyantán feldúsult heparint.

II. táblázat

Néhány fontosabb kis molekulatömegű heparin (LMWH)

Név	Molekulatömeg	Előállítás	Ph.Hg.VIII. szennyezésvizsgálat
bemiparin	átlagosan 3600	lúgos béta-eliminációval	nem hivatalos a Ph.Hg.VIII.-ban
dalteparin	5600–6400	dezaminatív hasítás	1. nitrit (ioncserés kromatográfia) 2. bór (ICP-AES)
enoxaparin	3800–5000	benzilésztéréből, lúgos béta-eliminációval	1. UV-abszorbancia 2. benzil-alkohol (fordított fázisú HPLC)
nadroparin	3600–5000	dezaminatív hasítás	nitrozamin-csoportok (kemilumineszcenciával)
parnaparin	4000–6000	hidrogén-peroxidos hasítás	katalizátor szennyezés (Cu ²⁺) (atomabszorpciós spektroszkópiával)
tinzaparin	5500–7500	enzimatikus béta-elimináció	UV-abszorbancia



5. ábra: A heparinlánc béta-eliminációs bomlása

A kis molekulatömegű heparinokat, a heparin továbbá, *in vitro* kémiai vagy enzimatis lebonatásával állítják elő [8, 9, 15]. A különbözö vegyületeket és előállításuk módját, valamint az ebből adódó esetleges Ph.Hg. VIII. szennyezésvizsgálatokat [1] a **II. táblázat** foglalja össze.

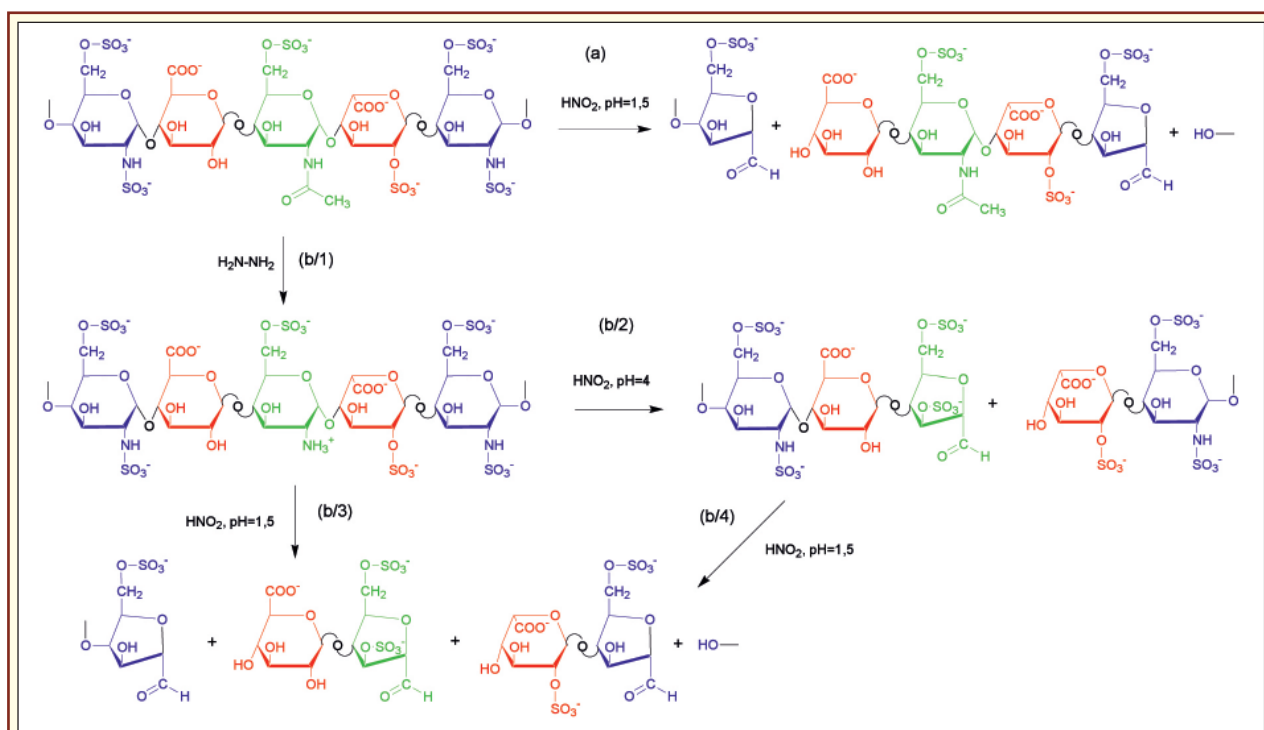
Az enzimatis lebonatás nem hidrolízissel (hidroláz enzimekkel), hanem eliminációs reakcióval, liáz enzimekkel (heparináz I-III) történik. A reakció lényege, hogy az uronsav egységek C4-szénatomjáról a mellette lévő, glikozidos kötést létesítő aminocukor, az oxigénnel együtt távozik, β -elimináció révén (5. ábra). Ez mintegy ellentettje az α,β -telítetlen oxovegyületek jól ismert konjugált nukleofil addíciójának.

A fenti reakció enzim közreműködése nélkül is végbe-mehet, lúgos közegben, azonban ilyenkor a karbonsav csoportból előtte benzil-észtert kell készíteni. A kialakuló konjugált kettős kötés rendszer a molekula UV spektrumát szignifikánsan megváltoztatja, elnyelési maximumát 232 nm-ig tolja el.

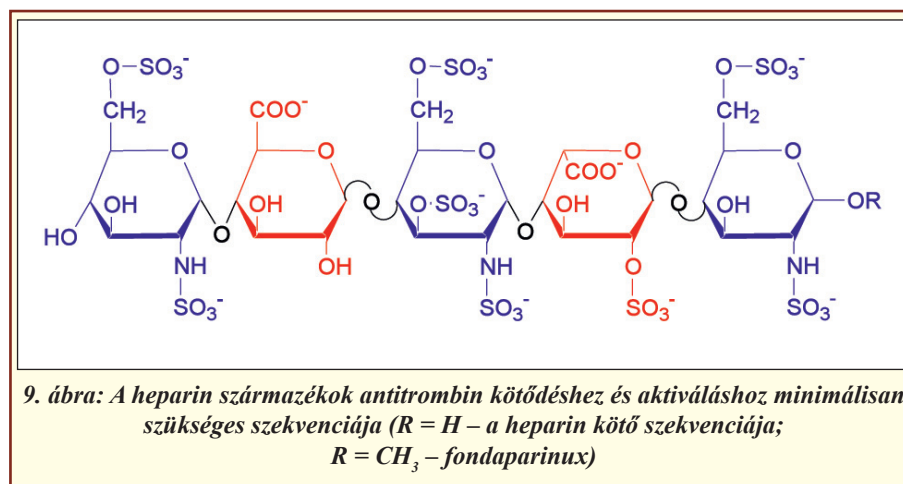
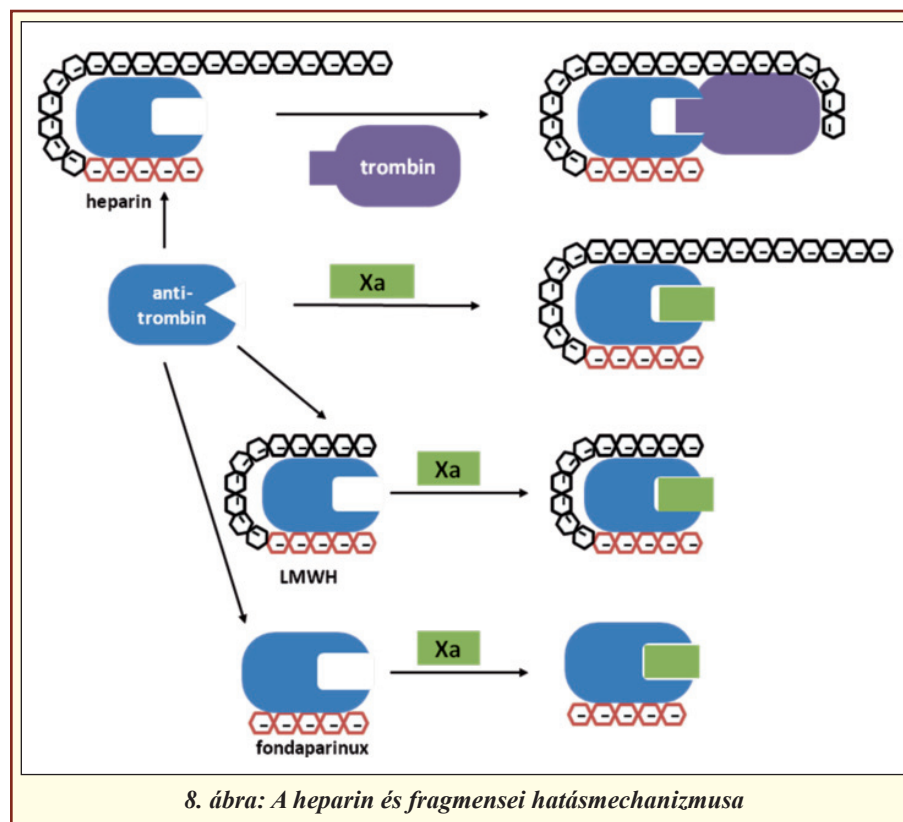
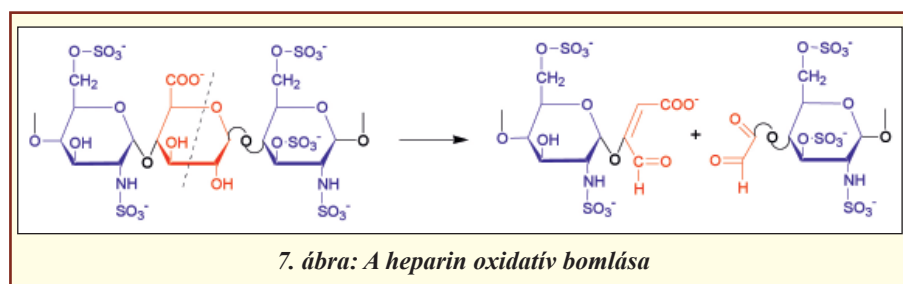
A kémiai átalakítások másik csoportját a nitrites (sá-létromossavas vagy izoamil-nitrites) reduk-tív dezaminálások alkotják. Ha a reakciót az N-acetil-glükózaminok előzetes dezacetilezése nélkül, de

erélyesebb körülmények közt, pH = 1,5 kémhatáson hajtják végre, akkor a glükózamin-N-szulfát egységek-nél történik bomlás, a nitrogénatom távozik, a vég-eredmény egy alkoholos hidroxilcsoport, amely gyűrű-izomerizációval egy öttagú gyűrűbe záródik, míg az eredeti, félacetálos gyűrűt alkotó aldehid-csoport szabaddá válik, a lánc pedig felhasad. Ebben az esetben az N-acetil-glükózamin egységek mellett nincsen fragmentálódás (6 ábra a).

A heparin hidrazinos előkezelése hatására (6. ábra b/1), az N-acetil-glükózaminok nitrogénje szabaddá válik, így azok is érzékennyé válnak a nitrites elbon-tásra. A nitritet enyhébb körülmények közt, pH = 4-es közegben adva a heparinhoz, a glükózamin N-szulfát



6. ábra: A heparin reduk-tív dezaminálással végbemenő bontásának útvonalai



csoportok érintetlenek maradnak, és csak a glükóz-aminoknál történik lánchasadás (6. ábra b/2). Amennyiben a pH-t 1,5-re állítjuk, akkor a glükózamin-N-szulfátoknál is elbomlik a molekula (6. ábra b/3,4). A nitrites fragmentációval előállított LMWH molekulákból, a gyógyászati felhasználásra szánt készítményeknél a láncvégi aldehidcsoportokat alkohollá redukálják,

általában nátrium-tetrahidridoborát(III) segítségével. Kísérleti mintáknál ez egyszerűen lehetővé teszi a minták izotópos jelölését is, ha trícium Na[BH₄] reagenst használnak, akkor a molekulába trícium épül be. További depolimerizációs módszer az oxidatív hasítás, hidrogén-peroxid-dal, Cu²⁺ katalizátor jelenlétében, ez esetben nem a glikozidos kötéseknek bomlik a biopolimer, hanem az uronsav gyűrűk hasadnak fel (7. ábra).

Hatásmechanizmus, SAR

A heparin és fragmensei, indirekt hatású antikoagulánsok, az antitrombinhoz kötődve, azt a biológiailag aktív konformációban stabilizálják, így az kötődni tud a trombinhoz és a Xa faktorhoz [5]. Az antitrombin egy májban képződő, egyetlen, 432 aminosav hosszúságú láncból felépülő peptid, a véralvadási kaskád proteáz enzimjeinek természetes gátlószere. A heparin-antitrombin kölcsönhatásért egy jól meghatározott, öt szénhidrátból álló szekvencia a felelős, amely jelen van az összes hatásos heparin-származékban (a 8. ábrán pirossal jelölve) ez egyben, egy metilcsoportot leszámítva, azonos a fondaparinux szerkezetével (9. ábra), amely a legkisebb molekulájú hatékony heparin-származék. A Xa faktor gátlásához elegendő az antitrombin aktivált formájának bekötődése, míg a trombin-gátláshoz szükség van az antitrombinnal képzett komplex további stabilizálására is,

amely során a nem frakcionált heparin hosszú szénhidrátláncának az elsődleges kötő szekvenciától távol eső vége a trombinhoz kapcsolódik, mintegy „biztonsági övként” rögzíti azt. Az LMWH-k és a fondaparinux esetében ez a másodlagos kötődés nem valószínű, ezért ezek nem hatnak a trombin-aktivitásra. Ezen felül a nem frakcionált heparinok a

szervezetben lévő másik természetes antikoaguláns, a TFPI [*tissue factor pathway inhibitor* (szöveti faktor út inhibitor)] vérszintjét is emelik. A TFPI az aktivált X-es faktort, valamint a szöveti faktor/VII-es faktor komplexet gátolja.

Analitika

A heparinok analitikájában mind a gyógyszerkönyvi, mind egyéb analitikai vonatkozásban, a döntő szerep a modern nagyműszeres technikáknak (NMR, MS), az ioncserés és méretkizárásos kromatográfiának, valamint a biológiai módszereknek jut [1, 8, 9]. A kis molekulatömegű heparinokra a Ph.Hg. VIII.-ban található egy közös cikkely, *Heparina massae molecularis minoris* néven, ezen kívül a különféle LMWH heparin típusokra az egyes cikkelyek csak az eltéréseket, és a típusfüggő kiegészítő vizsgálatokat tartalmazzák. A nagy molekulájú (frakcionálatlan) heparinra két külön cikkely van a nátrium, ill. a kalcium sóra (*Heparinum natricum* ill. *Heparinum calcicum*).

A heparinok Ph.Hg. VIII. analitikájának rövid összefoglalása:

1. Az ioncserés kromatográfia a heparin esetében az azonosításnál és a szennyezésvizsgálatnál egyaránt szerepet kap, anioncserélő gyanta oszlopon végezteti a Ph.Hg. VIII., grádiens elúcióval, az eluens perklorát-ion koncentrációját – ezáltal az elúciós erejét – növelik folyamatosan.
2. A méretkizárásos kromatográfiát a kis molekulatömegű heparinoknál alkalmazzák azonosításként, olyan szilikagél állófázissal, amely a 15-100 kDa molekulatömegű fehérjék frakcionálására optimális.
3. Az NMR spektroszkópia minden heparinkészítménynél kiemelt azonosítási módszer, nehézvízes oldatban, CRS anyagokkal kell összevetni a minta spektrumát.
4. A biológiai módszerek a tartalmi meghatározás kizárólagos eszközei a heparinoknál, egyben az azonosítás egy pontját is jelentik az adott heparinféleségre. A *Heparinum natricum* esetében a vizsgálat speciálisan előkezelt birka vérplazma reagens alvadási idejének megnyújtásán alapul, amelynél a vizsgálati minta hígítási sorozatának a hatását standard heparin hígítási sorozatával vetik össze. A kis molekulatömegű heparinok esetében az antitrombin III jelenlétében vizsgálják a trombinra (IIa) ill. a Xa faktorra kifejtett gátló hatásukat, az egyben az azonosság feltétele is, hogy az anti-Xa aktivitás legalább másfélszerese legyen a trombin-gátló aktivitásnak. Az aktivitás mérések alapja, hogy olyan Xa ill. trombin szubsztrátot adnak az oldathoz, amelynek a proteolitikus hasítása színes terméket képez (kromogén szubsztrát), adott idő után leállítva a reakciót, megméri az abszorbanciát, ami az enzimaktivitás gátlásával arányosan csökken.
5. Néhány további vizsgálat a heparinok körében, a teljesség igénye nélkül:
 - *Vizsgálat nukleinsavakra*: vizes oldatban, a nukleotidbázisok 260-265 nm hullámhossz tartományban mutatnak UV aktivitást, ami jelentősen magasabb hullámhossz, mint akár az eliminációval előállított heparinféleségek 231 nm-es abszorpciós maximuma. (Megj.: A nukleinsavak, mint potenciális szennyezők, az előállítás forrásából és módjából adódnak, mivel a pH = 7-9 tartományban a negatív töltésű (deoxi) ribóz-foszfátészter polimer láncok könnyen kötődhetnek az anioncserélőre).
 - *Vizsgálat fehérjékre*: a tirozin csoportok redukáló hatásán alapul, a foszfo-molibdo-wolframátot wolfrámkékké és molibdénkékké redukálják (megj.: A teszt eredménye erősen függ a fehérje tirozin tartalmától, ha az kicsi, akkor viszonylag nagy fehérjeszennyezés is adhat hamis negatív (megfelelt minősítésű) eredményt).
 - *Össz-nitrogén tartalom*: kénsavas roncsolás után, átlúgosítják a mintát, és a keletkező ammóniát kvantitatíve ismert mennyiségű sósav mérőoldatba desztillálják, majd az el nem reagált sósavat nátrium-hidroxid mérőoldattal visszamérik.
 - *Bakteriális endotoxinok*: Az atlanti törzfarkú rák (*Limulus polyphemus*) véréből kinyert LAL-reagens megalvasztásán alapuló, széles körben alkalmazott módszerrel.
 - *Nátrium*: atomabszorpciós spektroszkópiával.
 - *Előállítás specifikus szennyezések*: nitrit/nitrózaminok, réz, bór, benzil-alkohol (ld. II. táblázat).
 - *Szulfát/karboxilát arány*: A kis molekulatömegű heparinoknál, teljes egyéb só mentesítés után kell elvégezni, a minta oldatát kationcserélő oszlopon engedik át, az átfolyó mintát gyűjtik, majd NaOH-dal titrálják, konduktometriás végpontjelzés mellett. A titrálási görbéből leolvasható a szulfát csoportokkal ekvivalens, valamint a szulfát és karboxilát csoportok összességével ekvivalens NaOH mennyiség.

Alkalmazás, mellékhatások

Mivel a heparinnak és fragmenseinek a hatása gyorsan beáll, és hamar lecseng, elsősorban az akut esetekben: szívinfarktus, tüdőembólia, mélyvénás trombózis kezelésében használatosak – és nélkülözhetetlenek. Megelőzés céljából, lokálisan alkalmazzák traumatológiai eseteknél (törések, nagyon súlyos zúzódások), a rögzépződés megakadályozására. A kis molekulású heparin fragmensek (a fondaparinuxot is beleértve) alkalmazása jóval biztonságosabb, mint a frakcionálatlan hepariné, és nem igényelnek klinikai monitorozást, ezért a betegek ambuláns ill. otthoni kezelésében is használhatók. Mivel nagyon polárisak, per os

nem szívódnak fel, csak injekcióban vagy infúzióban alkalmazhatók. A placéntán a K-vitamin antagonistákkal szemben nem jutnak át, így terhességben is alkalmazhatók. A mellékhatások tekintetében, a túladagolásból vagy egyéni véralvadékonyság-eltérésekből adódó vérzéseken kívül, a nem frakcionált heparin nagy dózisban a vérlemezke-aggregációt is gátolja. Trombocitopéniát valamennyi heparin-származék okozhat, amelynek folyamányaként bőrvérzések, bőrnekrózis léphet fel, sőt paradox módon vérrög-képződéssel is társulhat [5, 16]. A fentiekén túl, a heparin – különösen, ha nem megfelelő tisztaságú – allergiás reakciót is kiválthat. A heparin túladagolás specifikusnak mondható antidótumai a protamin fehérjék. Ezek nagy arginintartalmú fehérjék, amelyek az arginin guanidino-csoportok erős bázicitása miatt ($pK_a \sim 12-13$), fiziológias körülmények között permanens polikationként vannak jelen.

A polikation jelleg felelős a heparin szulfát csoportjaival való kölcsönhatásért, az inaktív komplex képződésért, ami az antidótum hatás alapja. Gyakorlati szempontból a halakban előforduló protaminok a legjelentősebbek: szalmin (lazac, *Salmo* gen.), klupein (hering, *Clupea* gen.), tinnin (tonhal, *Thunnus* gen.). A Ph.Hg. VIII.-ban szulfát sóként, *Protamini sulfas* néven, lazac ill. hering eredetű protaminok keveréke hivatalos.

IRODALOM

1. Ph.Hg.VIII. (Ph.Eur.) – 2. Ph.Hg. VII. (1987) Szerk: Végh A. – 3. Rhoades, R.A., Tanner, G.A.: Medical Physiology, 2nd ed. 2003, Lippincott Williams & Wilkins, (Philadelphia PA, London) Part IV. Blood and Cardiovascular Physiology, Ch.11., Components, Immunity and Hemostasis (English D), 206-208 old. – 4. Pallister, C.J., Watson, M.S.: Haematology

2010, UK, Scion Publishing, pp. 336-347 old. – 5. Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. 2010. – 6. Linhardt, R.J., Claude S. Hudson Award: J. Med. Chem., 46(13), 2551-2564 (2003). – 7. Wardrop, D., Keeling, D.: Brit. J. Haematol., 141, 757-763 (2008). – 8. Rabenstein, D.L.: Nat. Prod. Rep., 19, 312-331 (2002). – 9. Jones, C.J., Beni, Sz., Limtiaco, J.F.K., Langeslay, D.J., Larive, C.K.: Heparin Characterization: Challenges and Solutions, Annu. Rev. Anal. Chem. 4, 439-465 (2011). – 10. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W.: Harper's Illustrated Biochemistry. 2003, McGraw-Hill. – 11. Sigma-Aldrich Product Information: HEPARIN SODIUM from Porcine Intestinal Mucosa – 12. The Merck Index, 13th ed., 2001. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey, USA. – 13. Nachtmann, F., Atzl, G., Roth, W.D.: Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 12. (Academic Press, 1983), K. Florey, ed., 215-276. old. – 14. Van Houdenhoven, F.E.A.: (2001) US Patent, US6232093 B1: Process for the production of heparin. – 15. Linhardt, R.J., Gunay, N.S.: Semin. Thromb. Haemost., 25(suppl.3), 5-16 (1999). – 16. Arepally, G.M., Ortel, T.L.: N. Engl. J. Med., 355(8), 809-817 (2006).

Rácz, Á., Béni, Sz.: **Drugs Affecting Hemostasis: Anticoagulants Part I.**

Anticoagulants are one of the most widespread used groups of drug substances. The disturbances of hemostasis influence life quality, may be potentially life threatening, and also possess serious consequences in public health. The first part of our review, – following the tradition of the series of pharmaceutical chemistry reviews in this journal – focuses on the history, structure, physico-chemical and spectroscopic properties, reactivity of heparin and its derivatives. Bio- and chemical syntheses, the mechanisms of action, applications, and side effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparins and synthetic analogs are also discussed.

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet, Budapest, Hőgyes Endre u. 9. – 1092

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



Folyékony gyógyszerformák segédanyagai

Kovács Kristóf¹, Kollár Éva²

Bevezetés

A jelen közlemény egy, a gyógyszeriparban felhasználásra kerülő segédanyagokat bemutató sorozat harmadik eleme, amely az emberi használatra szánt folyékony gyógyszerformákban alkalmazott segédanyagokat mutatja be. A folyékony gyógyszerkészítményeket (**I. táblázat**) a gyógyszeres terápiában igen nagy arányban és szerteágazóan használják. Mi sem mutatja ezt jobban, mint a hazai gyógyszerkincsünk, amelyben a többféle hatáserősségű készítményeket is figyelembe véve több mint 2100 oldatos, 40 emulziós és 390 szuszpenziós készítmény van forgalomban [1]. Ezekben a készítményekben a felhasznált segédanyagok az előállítás megkönnyítését, az adagolás elősegítését, a stabilitás biztosítását, a készítmények megkülönböztetését és megjelenésének javítását hivatottak szolgálni [2]. Számuk és típusuk legfőképpen a készítmény adagolási útjától (intravénás, felületi kezelés stb.), terápiás céljától és fizikai-kémiai besorolásától (oldat, emulzió, szuszpenzió) függ. Mivel ezek a folyékony gyógyszerformákban belül is jelentős eltéréseket mutatnak, nem meglepő, hogy a felhasznált segédanyagok is nagyon sokfélék lehetnek; míg egyes képviselőik általánosan használatosak (pl. oldószer), addig mások (pl. viszkozitásnövelők) csak bizonyos készítménycsoportokban kerülhetnek alkalmazásra. Annak megállapítása, hogy mely segédanyag milyen gyógyszerformában és milyen céllal kerül alkalmazásra, a segédanyagok általános ismerete nélkül nagyon nehéz. Ezért célunk ismertetni a folyékony gyógyszerformákban alkalmazott segédanyagcsoportokat, rövid leírást adni arról, hogy az egyes segédanyagok milyen céllal kerülnek a gyógyszerekbe, és felsorolni a leginkább alkalmazott képviselőiket. Jelen közleményben nem térünk ki a magisztrális folyékony gyógyszerformák segédanyagaira, mert azt már a cikksorozat második közleménye kellő részletességgel tárgyalta, illetve nem említjük a nagyon ritkán előforduló, speciális segédanyagokat sem.

Antioxidánsok/inert gázok

Azon hatóanyagok, amelyek a levegő oxigénjére érzékenyek, oxidatív változást szenvedhetnek. Ezt a reakciót meg kell akadályozni, mert hatáscsökkenéssel, illetve toxikus bomlástermékek kialakulásával járhat. Erre a célra antioxidánsokat, illetve az oldószer oxigénmentesítését lehet alkalmazni.

Jelen közlemény az emberi használatra szánt folyékony gyógyszerformákban alkalmazott segédanyagokat tárgyalja. A szerzők kitérnek az egyes segédanyagcsoportok gyógyszerkészítményekben betöltött szerepére és a hazai gyógyszerkincsből hozott példákkal illusztrálják felhasználási területüket. Külön kitérnek a biotechnológiai készítmények segédanyagaira és a segédanyagokkal kapcsolatos hatósági szempontokra.

Az oldószer oxigénmentesítésére azért van szükség, mert pl. az oldószerként alkalmazott víz jelentős mennyiségű oldott oxigént tartalmazhat. Ennek eltávolítása történhet forralással és/vagy inert gázzal történő áttároltatással. A legsűrűbben alkalmazott inert gázok a szén-dioxid, a nitrogén, a hidrogén, az argon és a hélium [3].

Az antioxidánsok három fő csoportját különböztetjük meg:

1. **Valódi antioxidánsok.** Ezek a vegyületek a szabad gyökökkel reagálnak. Általában olyan anyagok, amelyek hidrogéndonorként funkcionálnak és főként olajok oxidációját gátolják meg. Legsűrűbben alkalmazott képviselőjük a *butil-hidroxitoluol*. Ez utóbbi a hazai készítményekben például a Coldastop 1500 NE/ml + 20 mg/ml oldatos orrcseppben, a Locoid Crelo 1 mg/g külsőleges emulzióban, a Verra-Med külsőleges oldatban és a Zolofit 20 mg/ml koncentrátum belsőleges oldathoz készítményben található meg.
2. **Redukálószer.** Redukálószerként azon vegyületeket lehet használni, amelyek oxidációs potenciálja alacsonyabb a megvédeni kívánt vegyületénél. Általában kéntartalmú vegyületeket használnak erre a célra, legsűrűbben a *nátrium-metabiszulfidot*, a *nátrium-hidrogénszulfidot* és a *nátrium-szulfidot* (pl.: Ubistesin forte oldatos injekció). Sok esetben a redukálószerket nem önmagukban, hanem kombinációban használják a nagyobb hatékonyság elérése végett. Hazai készítményekben a nátrium-metabiszulfit többek között az Anapen 300 µg/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a Salofalk 2 g/30 ml végbélsuszpenzióban található.
3. **Antioxidáns szinergisták.** Az antioxidánsok hatását növelik úgy, hogy megkötik a nyomokban jelen lévő nehézfémeket, amelyek adott esetben katalizálhatják az oxidatív bomlást, pl.: *EDTA* [4, 5]. Hazai készítményben például a Brulamycin 40 mg/ml oldatos

I. táblázat

Folyékony gyógyszerformák adagolási formák szerint csoportosítva. A felsorolásban nem említjük külön a koncentrátumokat, az összetett gyógyszerformákat (pl. por és oldószer), illetve azon gyógyszerformákat, amelyek kiindulása szilárd (pl.: por belsőleges oldathoz)

Orális	belsőleges oldatos/szuszipenziós/emulziós csepp	belsőleges folyadék/oldat/szuszipenzió/emulzió	szirup			
Szájnyálkahártyán alkalmazott	toroköblítő	szájnyálkahártyán alkalmazott oldat/szuszipenzió/csepp/spray	nyelv alatti spray	szájöblítő	fogínyecsetelő	
Fogászati	fogászati oldat/szuszipenzió/emulzió					
Kután és transzdermális	sampon	külsőleges oldatos/szuszipenziós spray	külsőleges folyadék/oldat/szuszipenzió/emulzió	oldat iontoforézishez	kollódium	gyógyszeres körömlakk
Szemészeti	oldatos/szuszipenziós szemcsepp	oldószer szemcsepphez	szemöblítő	oldószer szemöblítőhöz		
Fülészeti	oldatos/szuszipenziós/emulziós fülcsepp	oldatos/szuszipenziós/emulziós fül spray	fülmosó oldat/emulzió			
Nazális	oldatos/szuszipenziós/emulziós orrcsepp	oldatos/szuszipenziós/emulziós orrspray	orröblítő			
Vaginális	hüvelyoldat/szuszipenzió/emulzió					
Rektális	végbéloldat/szuszipenzió/emulzió					
Inhalációs	oldat/szuszipenzió/emulzió porlasztásra	túlnyomásos inhalációs oldat/szuszipenzió/emulzió	oldat/folyadék inhalációs gőz képzéséhez			
Parenterális	oldatos/szuszipenziós/emulziós injekció	oldatos/emulziós infúzió	oldószer parenterális készítményhez			
Dializáló	peritoneális dializáló oldat	hemofiltrációs oldat	hemodiafiltrációs oldat	hemodializáló oldat		
Intravezikális	intravezikális oldat	hólyagöblítő oldat				
Tracheo-pulmonális	endotracheo-pulmonális csepegtető oldat/szuszipenzió					
Egyéb	fogászati védőlakk	alvadásgátló és vértartósító oldat	vértartósító oldat	gastroenterális oldat/szuszipenzió/emulzió	diszperzió	szervtartósító oldat
	öblítőoldat	gyomoröblítő folyadék				

injekció tartalmaz nátrium-edetátot nátrium-diszulfittal együtt.

További antioxidánsok: *alfa-tokoferol, aszkorbilpalmitát, aszkorbinsav és sói, butil-hidroxianizol, cisztein, gentizinsav, gentizinsav etanolamin, mononátrium-glutamát, nátrium-ditionát, nátrium-hidrogénszulfid, kálium-metabiszulfid (kálium-piroszulfid, kálium-diszulfid), propil-gallát* [4].

Felületaktív anyagok

A felületaktív anyagokat oldékonyságnövelésre, hatóanyagok stabilizálására, emulziókban emulgensként határfelületi feszültség csökkentésére és szuszpenziókban nedvesítőszerként alkalmazzák. Csoportosításuk sokrétű, egyrészt természetes vagy szintetikus felületaktív anyagokat, másrészt anionos, kationos, ikerionos és nem ionos felületaktív anyagokat különböztetünk meg. Folyékony gyógyszerformákban a legkedveltebb emulgensek a *lecitin* (tojáslecitin, szójalecitin, pl.: Etomidat-Lipuro 2 mg/ml emulziós injekció) és a nem ionos felületaktív anyagok: zsírsavas észter (*Span*), polietilén-glikol észter (*Myrj*), polietilén-glikol éter (*Brij*), szorbitán zsírsavészter és polietilén-glikol éter (*Tween* vagy *Poliszorbát*) [6, 7]. A felületaktív anyagok esetén, főleg a parenterálisan alkalmazott Tween-ek esetén különös figyelemmel kell lenni peroxidtartalmukra, mely a legtöbb toxikus mellékhatásukért felelős [4]. Felületaktív anyagokat a legtöbb folyékony gyógyszerformában alkalmaznak (*Poliszorbát*: Cefzil 50 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz, Lubex emulzió és Otosporin fülcsepp, Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz; *Span*: Oxycort (9,30 mg+3,10 mg)/g külsőleges szuszpenziós spray, Prospan belsőleges oldatos cseppek; *Poloxamer*: Movalis 15 mg/1,5 ml oldatos injekció, Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml oldatos injekció), azonban szemcseppek esetén felhasználásuk korlátozott. Szemcseppek esetén az oldat egyenletes eloszlása 30 nN/m-es felületi feszültségű oldattal érhető el (szuszpenzióknál is ez érvényes). Mivel viszkozitás-növelők rendelkeznek felületi feszültség csökkentő hatással, ezért a felületaktív anyagok használata igen korlátozott. További fontos tényező, hogy a készítmény felületi feszültsége nem lehet kisebb mint a szemé, és ezen anyagok irritáló hatásúak a szemre nézve. Kivételként említhető a kationos felületaktív anyag, a *benzalkónium-klorid*, melyet tartósítószerként alkalmaznak a szemészetben (pl.: Allergodil oldatos szemcsepp) [8, 9].

Édesítő segédanyagok

Édesítőszereket az elfogadhatatlan vagy a kifogásolható ízű hatóanyagot tartalmazó készítményekben használnak. Csoportosításuk alapján nutritív (kalória-

tartalmú) és nem-nutritív (kalóriamentes/alacsony kalóriatartalmú) segédanyagokat különböztetünk meg. Utóbbiak diabates mellitusban szenvedő betegeknek szánt készítményekben előnyösek. Céljuk természetesen a megfelelő íz biztosítása, a legtöbbször ízfedőkkel kombinálva. A legsűrűbben alkalmazott édesítők a *szacharóz* (pl.: Aspirin Komplex 500 mg/30 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz és Buerleceithin 90 mg/ml belsőleges emulzió), a *fruktóz* (pl.: Hepa-Merz granulátum belsőleges oldathoz), a *szorbit* (pl.: Aerius 0,5 mg/ml belsőleges oldat és Acido-Git Maalox belsőleges szuszpenzió), a *szaccharin* (pl.: Brufen cukormentes 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió), a *nátrium-ciklamát* (pl.: Convulex 50 mg/ml szirup gyermekeknek), az *aszpartám* (pl.: Dona 1500 mg por belsőleges oldathoz), a *szukralóz* (pl.: Inaller 0,5 mg/ml belsőleges oldat), az *aceszulfám-K* (pl.: Dixol 0,74 mg/ml toroköblítő/szájöblítő), a *glicerin* (szirup, belsőleges oldat, belsőleges oldatos cseppek) és az *ammónium-glicirrizinát* (por/granulátum belsőleges oldathoz, belsőleges oldat). Továbbá, egyéb cukoralkoholok is édesítőként kerülnek alkalmazásra, például *maltit, xilit* és *eritrit* [5, 10].

Ízesítő segédanyagok

Hasonlóan az édesítőkhöz, az ízesítő segédanyagok is azt a célt szolgálják, hogy a készítmény kellemesebb legyen és ezáltal a beteg együttműködése javuljon, kiváltva gyermekkészítmények esetén. Az egyes ízek általában egyes termékekkel párosíthatók, pl.: antacid – menta (pl.: Antagel belsőleges szuszpenzió); gyermekek a gyümölcsízeket (pl.: Nurofen eperízű 20 mg/ml belsőleges szuszpenzió gyermekeknek, Akti Duo 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz), felnőttek pedig a virágos, savas ízeket szeretik [11]. Az ízesítőket természetes, mesterséges és természetes + mesterséges csoportokra lehet osztani. Találhatunk folyékony, szilárd vagy pasztaszerű ízesítőket, melyek közül a folyékonyak, amelyek lehetnek olajosak vagy nem olajosak, a legkedveltebbek egyszerű használatuknál fogva. Előállításuk során egyféle ízűek vagy többféle ízűek készíthetők.

A természetes ízesítőket ősidők óta használják. Ilyen például az *ánizs, kardamom, cseresznye* (pl.: Normix 400 mg/ 20 ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz), *citrom, keserű narancs, édes narancs, menta, málna*.

A mesterséges ízesítők az analitika fejlődésével láttak napvilágot, hiszen a természetes ízek alkotóinak felderítése után nyílt lehetőség ezen segédanyagok kifejlesztésére. Érdekes, hogy bármennyire igyekeznek a mesterséges ízekkel a természeteshez hasonló előállítani, az utóbbiakban nagyon alacsony mennyiségben lévő ízanyagok miatt ez még nem megoldott. Kémiai szerkezetüket tekintve nagyon sokfélék és ter-

mészetes ízekkel kombinálva az ízesítők harmadik csoportjának tagjai. Összetételük sok esetben gyári titok.

Ízfokozó segédanyagok is ismertek, melyek közül a *citromsav*, az *almasav*, a *borkősav* és a *közönséges sók* a leggyakrabban alkalmazottak.

Ízfedő anyagokként használják a fentiekben felsorolt ízesítőket, számos szabadalmilag védett összetett és főleg a *vanília*, a *kávé* és a *csokoládé* ízeket. Továbbá liposzómákat, micellákat és a komplexálás technikáját is alkalmazzák erre a célra [11].

Izotonizáló szerek

Izotonizáló szereket a készítmény biokompatibilisebbé tételéért kell alkalmazni. Az izotóniát leginkább parenterális, szemészeti és nazális készítményeknél kell biztosítani, hogy az esetleges irritációt, fájdalmat és szövetkárosodást elkerüljük a gyógyszer alkalmazása során. Izotonizáló segédanyagokat csak azokhoz a készítményekhez kell adni, amelyek hipotóniásak lennének a megfelelő segédanyag nélkül. Lehetséges izotonizáló szerek: *glükóz*, *glicerin*, *mannit*, *kálium-klorid*, *nátrium-klorid* (Enantyum 50 mg/2 ml oldatos injekció vagy koncentrátum oldatos infúzióhoz, Latapres 0,05 mg/ml oldatos szemcsepp, Zoledronsav Pharmacenter 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, Ondansetron Accord 2 mg/ml oldatos injekció vagy infúzió) [12].

A szemészeti készítményeket lehetőség szerint izotóniássá kell formulálni, de ez nem feltétlenül szükséges, mert a szem jól tűri az izotóniától való eltérést (0,5%-1,8% NaCl) [8, 9]. Szemészeti készítményeknél izotonizálásra *nátrium-kloridot*, *bórsavat*; ezüstsók esetén pedig *kálium-nitrátot* alkalmaznak. Kolloidoldatok ozmózisnyomását elektrolitokkal nem lehet beállítani, így ilyen készítményeknél *glükózt*, *szorbitot* vagy *mannitot* lehet használni [8].

A parenterális készítmények esetén ajánlás az izotónia, így elkerülhető, illetve csökkenthető a beadás helyén fellépő fájdalom, irritáció vagy csípő érzés. A leginkább alkalmazott izotonizáló segédanyagok a *nátrium-klorid* és a *glükóz*. Ugyancsak ajánlás az izotónia a legtöbb nazális készítménynél, de az orr törés-határa 0,5%-10% NaCl oldat [8].

Komplexbéplő segédanyagok

Komplexbéplő anyagként az *etiléndiamintetraecetsav* (EDTA) kalcium és nátrium sói kerülnek felhasználásra. Fémek komplexálására használják ezen segédanyagokat, amelyek ezáltal sokszor az antioxidánsok és a tartósítószer hatékonyágát növelik [4]. Hazai forgalomban számos példát találunk az EDTA használatára, az **I. táblázatban** felsorolt összes adagolási útnak megfelelő gyógyszerformákban, legyen az oldat, szusz-

penzió vagy emulzió (pl.: Calcijex 2 mikrogramm/ml oldatos injekció, Rhinocort Aqua 64 µg/adag orrspray, Pentasa 1 g végbélszuszpenzió, Tobradex szuszpenziós szemcsepp, Curatoderm 4 µg/g külsőleges emulzió).

Nedvesítőszer

Szuszpenziók esetén kerülnek alkalmazásra. Céljuk, hogy a rosszul nedvesedő, általában a rossz vízdékonyságú, hidrofób anyagok és az oldószer között csökkentsék a felületi feszültséget, elősegítve a hatóanyag megfelelő eloszlását a szuszpenzió vivőanyagában. Leginkább felületaktív anyagokat (részletesen tárgyalva a felületaktív anyagok részben), hidrofób kolloidokat vagy koszolvenseket alkalmaznak erre a célra [13]. Nedvesítőszerként a HLB 7-9 értékű felületaktív anyagok a legmegfelelőbbek (HLB: hidrofílipofil egyensúly, a felületaktív anyagok hidrofíli, illetve lipofil tulajdonságainak jellemzője). Orálisan *Span*-ek és *Tween*-ek fordulnak elő gyakran, a *nátrium-laurilszulfátot* pedig külsőleges szuszpenziókban alkalmazzák [4]. Hidrofób kolloidok közül az *akácia*, a *bentonit*, a *tragakanta*, az *aliginát* és a *cellulózszármazékok* is nedvesítőként hatnak. Nedvesítő koszolvensek az *alkohol*, a *glicerin* és a *glikolok*.

Oldékonyságnövelők

A rossz vízdékonyság az egyik legnagyobb nehézség, amit folyékony gyógyszerformák esetén meg kell oldani. Ebből kifolyólag számos segédanyagot lehet erre a célra használni, melyek hatásmechanizmusa nagyon eltérő lehet. Jelen közleménynek nem célja részletezni ezen mechanizmusokat, azonban a folyékony gyógyszerformák esetén betöltött kulcsfontosságú szerepük miatt az oldékonyságnövelő anyagokat hatásmechanizmusok alapján csoportosítva mutatjuk be:

- pH beállítás: lásd pufferek és pH modulálók,
- koszolvensek: lásd oldószer,
- olajok: lásd oldószer,
- felületaktív anyagok: lásd felületaktív anyagok,
- hidrotropok: *nátrium-szalicilát*, *nikotinamid*, *urea*, *nátrium-benzoát*, *aszorbinsav* [14],
- polimer micellák: a hagyományos felületaktív anyagokhoz hasonlóan micellaképzés révén fejtik ki oldékonyságnövelő hatásukat. Leggyakrabban polietilén-glikol (PEG) alapú segédanyagok, pl: *PEG-b-poliaminosavak*, *PEG-foszfolipidek* (pl: 1,2-disztearoil-*sn*-glicero-3-foszfoetanolamin-N-[metoxi (polietilén-glikol)-2000]), vagy *Pluronic kopolimerek*. A micellákhoz sokszor *d-α-tokoferil polietilén-glikol-1000-szukcinátot* (TPGS) is adnak, melylyel a micella szerkezetét változtatják meg úgy, hogy az nagyobb oldékonyságnövelési kapacitással rendelkezzen [15],

- liposzómák: hazai forgalomban kizárólag parenterális készítményekben (törzskönyvezett nevük szuszpenziós injekció) használják ezt a technikát. Bizonyos esetben a liposzómák alkalmazásának a célja nem az oldékonyságnövelés, hanem célzott hatóanyagleadás vagy a farmakon stabilitásának biztosítása. A következő segédanyagok építik fel leggyakrabban a liposzómákat: *dioleoil-foszfátidilkolin* (DOPC), *dipalmitoil-foszfátidil-glicerín* (DPPG) (Depocyte 50 mg szuszpenziós injekció), *L- α -dimirisztoil-foszfátidil-kolin* (DMPC), *L- α -dimirisztoil-foszfátidil-glicerín* (DMPG), α -(2-[1,2-disztearoil-sn-glicero(3)foszfo-oxi]etilkarbamoil)- ω -metoxi-poli(oxetilén)-40 (MPEG-DSPE) (Caelyx 2 mg/ml koncentrációjú infúzióhoz) [16],
- komplexképzés: oldékonyságnövelésen túl, hasonlóan a liposzómákhoz, stabilizálásra is alkalmazzák. A következő ciklodextrineket (CD) használják intravénás, orális és szemcsepp készítményekben: *α -ciklodextrin*, *2-hidroxipropil- β -CD* (Indocollure 1 mg/ml oldatos szemcsepp), *metilézett β -CD*, *szulfobutíler- β -CD* (Abilify 7,5 mg/ml oldatos injekció), *2-hidroxipropil-g-CD* (Voltaren Ophtha CD 1 mg/ml oldatos szemcsepp) [17],
- nanorészecskék: a fehérjéket, például a *humán szérum albumint* (pl.: Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz) segédanyagként oldékonyságnövelésre és célzott hatóanyagleadás biztosítására alkalmazzák [17].

Oldószerek

Folyékony gyógyszerformák esetén az oldószer, melynek elsődleges célja a hatóanyag megfelelő koncentrációban történő oldása, elkerülhetetlen segédanyag. Fiziológiai szempontból a legideálisabb és ebből kifolyólag leginkább alkalmazott oldószer a víz, azonban bi-

zonyos esetekben az összetétel megkívánja, hogy a víz mellett/helyett koszolvasókat, illetve olajokat is használjanak.

Az Európai Gyógyszerkönyvben többféle víz is hivatalos, köztük az *injekcióhoz való víz*, a *tisztított víz* és a *nagy tisztaságú víz*. Ezen vizeknek, melyek minőségi követelményei eltérőek, minden tekintetben meg kell felelni a szigorú előírásoknak, melyek mind fizikai-kémiai, mind bakteriológiai jellegűek (részletesen lásd [18] hivatkozás). Vizes steril készítmények esetén az injekcióhoz való víz, a nem steril készítmények esetén pedig a tisztított víz és a nagy tisztaságú víz a választandó vizek [8].

A víz poláris oldószer, amely egyes hatóanyagok esetén nem biztosítja a megfelelő oldékonyságot, és/vagy a farmakon nem stabil a vizes rendszerben. Ilyen esetekben az alkalmazott oldószer egy része lehet koszolvasó. A koszolvasókat, ellentétben más segédanyagokkal, nehéz egységesen jellemezni és általános megállapításokat tenni róluk. Összességében azonban elmondható, hogy szerves oldószerek, amelyek hidrogén-donor és -akceptor csoportokat tartalmaznak [19]. A koszolvasók által előidézett oldékonyságnövelés magyarázata több szempontból közelíthető meg, de ezen magyarázatok leglényegesebb eleme, hogy a koszolvasók polaritása befolyásolja a legjelentősebb mértékben az oldékonyságjavító hatásukat [20], továbbá a víz mennyiségének csökkentése értelemszerűen csökkenti a vízben végbemenő bomlási folyamatok valószínűségét. A leggyakrabban alkalmazott koszolvasók az *etanol*, a *polietilén-glikolok*, a *propilén-glikol*, a *glicerín*, a *benzil-benzoát*, a *butilén-glikol* és ezek kombinációi.

Olajok (lásd **II. táblázat**) akkor kerülnek alkalmazásra oldószerként, ha a hatóanyag vízoldékonysága alacsony, vagy ha stabilitása nem biztosítható vizes közegben. Ezen összetételeknek más a hatóanyagleadási kinetikájuk mint a vizes rendszereknek, és

II. táblázat

A leggyakrabban alkalmazott olajok [21]

alkil-benzoát
etil-oleát (pl.: Cordaflex 5 mg/dózis szájnnyálkahártyán alkalmazott spray)
izopropil-mirisztát (pl.: Aknefug EL 10 mg/ml külsőleges oldat)
izopropil-palmitát
kókuszolaj
kukoricaolaj (pl.: Sandimmun Neoral 100 mg/ml belsőleges oldat)
mogyoróolaj (pl.: Coldastop 15000 NE/ml + 20 mg/ml oldatos orrcsepp)
mandulaolaj
napraforgóolaj (pl.: Vitamin E 30 mg injekció)
olivaolaj (pl.: Rowachol belsőleges oldatos cseppek)
semleges olaj (pl.: Chinofungin külsőleges oldatos spray)
szezámolaj (pl.: Moditen Depo 25 mg/ml oldatos injekció)
szójababolaj (pl.: Propofol 1% MCT/LCT Fresenius emulzió injekcióhoz vagy infúzióhoz)

III. táblázat

Gyakran alkalmazott pufferek és pH-beállító segédanyagok [4]

Segédanyag	pH tartomány	Példa
Acetát		
– Nátrium-	3,7 – 4,3	Ibandronsav Alvogen 3 mg/3 ml oldatos injekció,
– Ecetsav	3,7 – 4,3	DaTSCAN 74 MBq/ml oldatos injekció
– Jégecet	3,5 – 5,5	Neupogen 30 millió egység (0,3 mg/ml) oldatos injekció
– Ammónium-	6,8 – 7,8	
Benzolszulfonsav	3,25 – 3,65	Cisatracurium Kabi 2 mg/ml oldatos injekció vagy infúzió
Bikarbonát	5,5 – 11,0	Curosurf 80 mg/ml endotracheopulmonális csepegtető szuszpenzió
Nátrium-karbonát	5,0 – 11,0	Ceftazidime Mylan 1 g por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz
Citrát		
– Citromsav	3,0 – 5,5	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
– Nátrium-	3,5 – 6,5	Temodal 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz
– Dinátrium-		
– Trinátrium-		
Sósav	6,0 – 6,7	Iopamigita 300 mg I/ml oldatos injekció vagy infúzió
Tejsav/nátrium-laktát	2,7 – 5,7	Akineton 5 mg/ml injekció

nem egyszer a nyújtott hatóanyagleadás a cél. Ezen túlmenően emulziók külső vagy belső fázisaként kerülnek felhasználásra [4, 8, 21]. Típusoktól függetlenül, kiváltképpen parenterális alkalmazásuk esetén, nagyfokú tisztításnak kell alávetni az olajokat. El kell távolítani a peroxidokat, pigmenteket, oxidatív bomlási termékeket és egyes elszappanosíthatatlan elemeket. A természetes olajoknak aflatoxin-, herbicid- és peszticidmentesnek kell lenniük [6]. Rutinszerűen orális, topikális, rektális, fülészeti, nazális és parenterális készítményekben kerülnek alkalmazásra. Az összes gyógyszerforma közül a parenterálisan felhasználható olajokkal szemben támasztott követelmények a legszigorúbbak. Ezek a gyógyszerkönyvekben találhatók meg [4, 8, 21].

Pufferek és pH-beállító segédanyagok

Folyékony gyógyszerformák esetén a pH kiemelten fontos, mert hatása lehet a hatóanyag oldékonyságára, aktivitására, stabilitására és a beteg együttműködésre (pl.: izohidriás készítmény esetén kevesebb fájdalommal jár egy injekció). Továbbá a kémhatással összefüggésbe hozható egyes készítmények viszkozitása is [21]. Mivel a gyógyszermolekulák mintegy kétharmada rendelkezik ionizálható funkciós csoporttal és gyenge elektrolitként viselkednek vizes közegben, a pH beállításával oldékonyságuk növelhető. Ez az egyik legfontosabb és leggyakrabban alkalmazott oldékonyságnövelési módszer [17, 20, 22]. A pH optimális megválasztásával nemcsak a hatóanyag oldékonysága növelhető, hanem sok esetben annak stabilitása is biztosítható (pl.: hidrolízis mértéke viszszaeszenyítható). Továbbá bizonyos segédanyagok, pl. egyes tartósítószeresek csak a megfelelő kémhatású közegben tudják szerepüket hatékonyan kifejteni. A fen-

tiekből érthető a kémhatás és a kémhatás beállítására szolgáló segédanyagok fontossága.

Számtalan sav, bázis és puffer áll rendelkezésre, melynek kiválasztásánál az elsődleges szempont a biokompatibilitás. Az ilyen, biokompatibilis segédanyagok száma is nagyon sok (néhány példát feltüntetünk a *III. táblázatban*), azonban a legnépszerűbbek a citrát, az acetát és a foszfát pufferek, illetve a sósav (pl.: Iopamigita 300 mg I/ml oldatos injekció vagy infúzió) és a nátrium-hidroxid (pl.: Dobutamin Admeda 250 mg oldatos infúzió). Bizonyos esetekben az arginin, a glicin és a hisztidin is alkalmazásra kerül. Ezek mind tolerálhatóság, mind alkalmazhatóság szempontjából előnyös anyagok [17]. Alkalmazásuknál koncentrációjukra, pufferkapacitásukra és ionerősségükre kell különösen figyelni. Például parenterálisan a citrát puffert 5-15 mM koncentrációban biztonságosan lehet alkalmazni, viszont 50 mM koncentráció felett már túlzott fájdalmat okoz [4]. Emulziók esetén kerülik a pufferek alkalmazását és inkább erős savakat vagy lúgokat használnak, hogy elkerüljék a készítmény destabilizálását [6].

A pufferek kiválasztásán túl az alkalmazott kémhatásnak van elsődleges szerepe. Egyes készítmények, például injekciók, szemcseppek és orrcseppek esetén ajánlás az izohidria, vagyis a fiziológiás kémhatású készítmény alkalmazása. Bizonyos esetekben ettől el lehet térni.

Sűrűségmódosítók

Szuszpenziók esetén a jelentős sűrűségkülönbség elősegítheti az ülepedést, és ezáltal a készítmény instabilitása nő. Ennek megakadályozására sűrűségmódosítóként szacharózt és propilénlikolt használnak a leginkább [11].

Klasszikus gyógyszerészeti tudományok újabb eredményei

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság továbbképzési-pontos sorozata – 2013.

Központi téma: Interakciók, inkompatibilitások és egyéb speciális gyógyszeralkalmazások tudományos háttere

Gyógyszertechnológia

Dr. Antal István (egyetemi docens, SE)

1. A gyógyszertechnológiai interakciók jelentősége, korszerű szemlélete
2. Hatóanyag(ok) és segédanyag(ok) kölcsönhatásai
3. Csomagolóanyagok, tartályok, adagolók kölcsönhatásai

Gyógyszerhatásan

Prof. Dr. Szőkő Éva (egyetemi tanár, SE)

1. Leggyakoribb farmakológiai interakciók a terápia során, egyes készítmények együttadása;
2. Speciális gyógyszeralkalmazások: terhesség, öregkor stb.;
3. Gyógyszer-táplálék interakciók.

Gyógyszerészi Kémia/Gyógyszeranalitika

Dr. Szakonyi Gerda (egyetemi adjunktus, SZTE)

1. Leggyakoribb hatóanyag és bomlástermék interakciók;
2. Előírások, analitikai eljárások az egyes interakciók detektálására;
3. Kémiai interakciók a szervezetben.

Farmakognózia

Dr. Hunyadi Attila (egyetemi adjunktus, SZTE)

1. Gyógynövény-gyógyszer interakciók lehetséges mechanizmusai
2. A legfontosabb gyógynövény-gyógyszer interakciók
3. Gyógynövény-gyógyszer interakciók a téma mellől

Gyógyszerügyi menedzsment

Prof. Dr. Blaskó György (egyetemi tanár, DE)

1. Az interakciók feltérképezése és kezelése a gyógyszerértékben;
2. Mellékhatásokként jelentkező interakciók-farmakovigilancia;
3. A farmakovigilancia szabályozási háttere; gyógyszerészi teendők.

Szabadon választható, minősített, elméleti továbbképzés (korábbi kötelezően választható)

A kétnapos regionális képzések továbbképzési pontértéke 15, sikeres tesztvizsgával 30.

A továbbképzés részvételi díja MGYT-tagoknak 15 000 Ft, MGYT-tagsággal nem rendelkezőknek 23 000 Ft, + minden résztvevőnek 500 Ft pontjováírási díj (GYOFTEX)

(MGYT tagdíj összege: aktív korú kollégák részére: 5 000 Ft/év; nyugdíjas tagjaink számára: 1 500 Ft/év)

A részvételi díjról elkészített számlát a továbbképzés előtt nyolc nappal postázzuk a jelentkezési lapon feltüntetett névre és címre.

A 2013. továbbképzéseinek helyszínei és időpontjai

Pécs október 26–27. helyszín szervezés alatt

Budapest II. november 23–24. helyszín szervezés alatt

Jelentkezés esetén kérjük az alábbi, vagy az MGYT honlapján (www.mgyt.hu) található jelentkezési lapot kitölteni és az MGYT Titkárságára elküldeni. Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., fax: 266-9433; e-mail: tagdij@mgyt.hu



JELENTKEZÉSI LAP

„Klasszikus gyógyszerészeti tudományok újabb eredményei 2013.”

☐ MGYT tagsággal rendelkezem

☐ Pécs

☐ Budapest II.

☐ MGYT tagság kezdeményezése

A jelentkező neve:

Nyilvántartási száma:

Elérési cím:

Telefon, fax, e-mail:

A részvételi díjról szóló számlát az alábbi névre és címre kérem:

A részvételi feltételeket elfogadom, magamra nézve kötelezőnek tartom. A részvételi díj határidőre való befizetéséről gondoskodom.

Dátum:

Aláírás:



Budapest, 2014. április 10–12.

Budapest Kongresszusi Központ

Regisztráció és információk: www.cph2014.hu

Tisztelt Kollégák!

Nagy örömmel és tisztelettel hívom Önöket a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság soron következő nemzeti kongresszusára, a Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV.-re, amit 2014. április 10-12. között rendezünk a Budapest Kongresszusi Központban.

Társaságunk alapításának 90. évében kerül sor e nagyhagyományú kongresszusaink soron következő rendezvényére. Választott mottóunk első része „Megőrzött hagyományok”, utalás az évfordulóra, valamint arra, hogy büszkék vagyunk eddigi eredményeinkre, fontosnak tartjuk múltunk értékeinek megőrzését. Ugyanakkor tudjuk, hogy a következő kilencven év sikerének záloga nem lehet más, mint hogy felkészülünk a gyógyszerészet, a gyógyszerkutatás és fejlesztés, a gyógyszergyártás, a gyógyszerellátás előttünk álló változásaira, a „harmadik évezredi kihívások”-ra, ahogy ez mottóunk második részében szerepel.

A kongresszus hagyományosan fóruma a gyógyszer- és gyógyszerészeti tudományok területén tevékenykedők tudományos, szakmai eredményei bemutatásának, kiváló lehetőséget nyújt új ismeretek és ismeretségek szerzésére, valamint a gyógyszer tudományok és a gyógyszerészet jövőjét érintő kérdések áttekintésére.

A Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. a magyar gyógyszerésztársadalom kiemelkedően fontos eseménye, ezért is bízom benne, hogy résztvevői között köszönhetjük majd Önt és munkatársait!

Prof. Dr. Szökő Éva
a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
elnöke

A KONGRESSZUS TUDOMÁNYTERÜLETEI

az előadás-összefoglalók lehetséges témakörei:

- Gyógyszerkémia • Gyógyszeranalitika • Farmakognózia • Farmakológia • Gyógyszer technológia
- Gyógyszerfelügyelet • Farmakoökonomia/gyógyszerszolgáltatás • Humán gyógyszer szolgálat • Terápia
- Gyógyszerészi gondozás • Gyógyszerésztörténet • Oktatás

RÉSZVÉTELI DÍJAK

Résztvételi díjak	2014. február 15-ig történő befizetéssel	2014. febr. 16 - április 1. között történő befizetéssel	2014. április 2. utáni befizetéssel
MGYT tag*	60 000 Ft + áfa	65 000 Ft + áfa	70 000 Ft + áfa
nem tag	70 000 Ft + áfa	75 000 Ft + áfa	80 000 Ft + áfa
PhD hallgató**	30 000 Ft + áfa	35 000 Ft + áfa	40 000 Ft + áfa
Napijegy*** (csak szombat)	25 000 Ft + áfa	28 000 Ft + áfa	30 000 Ft + áfa

*MGYT tagok kedvezményes díjjal történő jelentkezésének feltétele a 2014. évi tagdíj előzetes kiegyenlítése!

** PhD hallgató kedvezményes díjjal történő fizetésének feltétele az illetékes doktori iskola vezetőjének aláírásával ellátott igazolás, valamint a beküldött absztrakt elfogadásának visszaigazolása.

***Napijegy: a szombati tudományos programon, valamint a gyakorlatorientált tréningen való részvételt biztosítja, ami kreditpontos továbbképzés.

A résztvételi díj tartalmazza:

– az előadásokon, a gyakorlatorientált tréningen (max. 2), valamint a kiállításon való részvételt, a kongresszusi kiadványokat, a kávészüneteket, a pénteki és szombati ebédet, valamint az első esti nyitófogadást.

Napijegy: a szombati tudományos programon, a gyakorlatorientált tréningen (max. 2) való részvételt, valamint a szombati kávészüneteket és ebédet tartalmazza.

Jelentkezés: kizárólag on-line, a rendezvény honlapján (www.cph2014.hu).

A regisztráció két lépésben történik.



Színezőanyagok

A színezőanyagok, melyek a készítmény küllemét változtatják meg, nem járulnak hozzá közvetlenül a terápiás hatásához, azonban felismerhetőséget biztosítanak és bizonyos esetekben elfogadhatóvá teszik a készítményt. Alkalmazásuk során a szín biztosításához szükséges legkisebb koncentrációt kell használni és a tapasztalat azt mutatja, hogy általában a készítmény ízéhez igazítják, pl.: eper íz – piros szín. Különös figyelmet kell fordítani a színezett készítmények kémhatására, mert a festékek színe pH változás hatására változhat (nem feltétlenül jelentős mértékben, de világosodhat vagy sötétedhet). Egyes gyógyszerformákban, például parenterális készítmények esetén, alkalmazásuk tilos [5].

A színezékek természetes vagy szintetikus eredetűek (lásd **IV. táblázat**). Előbbiek ásványi (pigment), növényi és állati eredetűek lehetnek.

Tartósítószer

Az antimikrobiális tartósítószereket a mikrobák elszaporodásának megakadályozására (steril gyógyszerformák) vagy a mikrobák növekedésének minimalizálására (pl.: orális, topikális) használják [24]. Azonban fontos tudni, hogy a mikrobák elszaporodása nem „csak” fertőzésveszéllyel jár, hanem például emulziók esetén, annak fizikai stabilitását is ronthatja viszkozitás- és pH-változás révén, szuszpenzió esetén pedig a szuszpendáló anyagok hatékonyságának csökkentése révén [8, 25]. Ennek megfelelően a legtöbb gyógyszerforma tartalmazhat tartósítószereket, kivéve például a szirupokat, amelyek a magas cukortartalmuk miatt eleve prezerváltak, illetve a manapság egyre népszerűbb tartósítószer-mentes készítmények. Az Európai Gyógyszerkönyv ajánlása alapján parenterális készítmények esetén többadagos készítményekben és 15 ml

nél kisebb térfogatú egyadagos készítményekben lehet őket alkalmazni [4]. Orális gyógyszerformák esetén eltérő a helyzet, köszönhetően annak, hogy ezen készítmények a legritkább esetben sterilek és általában több adagos készítmények, így fokozott a mikrobiológiai fertőzés kockázata [5]. Ebből kifolyólag az orális folyékony gyógyszerforma az a gyógyszerforma, amelyben legvalószínűbb a tartósítószer előfordulása. Ugyancsak széles körben kerülnek alkalmazásra tartósítószer szem-, fül- és orrcseppekben.

Egy ideális tartósítószer széles spektrumú, fiziológiailag és kémiaiilag összeférhető, stabil, olcsó, elfogadható ízű, szagú és színű, inaktíválható, hatása hosszantartó, gyors és pH független [8]. Mivel ezen tulajdonságokkal egy tartósítószer sem rendelkezik önmagában, illetve prezerváló hatásuk bizonyos esetben nem elegendő, ezért sokszor kombinációban alkalmazzák őket [25]. A legsűrűbben alkalmazott tartósítószer a *benzil-alkohol*, a *parabének* és a *tiomerzál*. A többi széles körben elterjedt tartósítószer kémiai szerkezetük és felhasználási területük alapján csoportosítottuk az **V. táblázatban**.

Viszkozitásnövelők

Viszkozitásnövelőket a készítmény folyási tulajdonságainak megváltoztatására alkalmaznak. Ez bizonyos esetben a készítmény stabilitását, bizonyos esetben hatásosságát növelheti (pl.: szemcseppek) [5]. Az ideális viszkozitásnövelők tisztán, szintelenül oldódnak, nagy viszkozitásúak és kompatibilisek a készítmény többi összetevőjével. Mivel alkalmazásuk a szemészeti készítményeknél igen elterjedt, ezért ott arra is kell figyelni, hogy törésmutatójuk ne térjen el a szemköznyétől, ne irritálják a szemet, ne okozzanak látáscsökkenést, sterilizálhatók legyenek és eltarthatók [8]. A leginkább használt viszkozitásnövelők a cellulóz-éterek [pl.: *metilcellulóz* (pl.: Ceclor 250 mg/5 ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz), *hidroxietilcellulóz* (pl.: Kiranol 20 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp), *hidroxipropilmetilcellulóz*]; a vinilpolimerizátumok [pl.: *poli(vinil-alkohol)* (pl.: Efflumidex Liquifilm 1 mg/ml szuszpenziós szemcsepp), *polividon*, *poliakrilsav*]; a *dextrán*, a *makrogolok*, az *agar*, az *alumínium-monosztearát* és a *zselatin*.

Szemcseppek esetén viszkozitásnöveléssel lehet megnövelni a készítmény nyálkahártyán való tartózkodási idejét. Egy 15-30 mPa.s oldat már nem folyik ki olyan gyorsan, mint a vizes szemcsepp, így több idő áll rendelkezésre a hatás eléréséhez (a VII. Magyar Gyógyszerkönyv 50 mPa.s-ben maximálja a szemcseppek viszkozitását) [8].

Viszkozitásnövelőket orrcseppek esetén is alkalmaznak, de a túl magas viszkozitású oldat a ciliák mozgását béníthatja. Legtöbbször metilcellulózt, polividont, makrogolt és poliakrilsav származékokat használnak [8].

IV. táblázat
Leggyakrabban alkalmazott színezőanyagok és színeik [23]

Szín	Színezőanyag
fehér	titán-dioxid
kék	indigó
	indigókármin
piros	amaránt
	kármin
zöld	klorofil
sárga	tartarazin
	sunset yellow
	sáfrány
	annatto mag
	festőbuzér
barna	karamell

V. táblázat

Tartósítószer, csoportosításuk és felhasználási területük [1, 26]

Tartósítószer kémiai csoport	Példa	Gyógyszerforma
alkil/aril alkoholok	benzil-alkohol, cetil-alkohol, szteril-alkohol, klórbutanol	topikális/nazális, parenterális pl.: Diclofenac AL 75 mg/3 ml oldatos injekció
alkil/aril amidok	klóracetamid	topikális/nazális
alkilsav/arilsav	nátrium-benzoát, benzoésav, szorbinsav, kálium-szorbát, propionsav	orális, topikális/nazális, parenterális, szemészeti pl.: Meddex Wick 20 mg/15 ml méz ízű szirup
aminoarilsav észter	metil-, etil-, propil-parabén	orális, topikális/nazális, parenterális, szemészeti, inhalációs, rektális,
biguanidok	klórhexidin	topikális/nazális, parenterális, szemészeti pl.: Sinex Wick eukaliptusz 0,5 mg/ml oldatos orrspray
fenolok	4-klórkerzol, diklorofén, haxaklorofén, fenol, kloroxilenol	topikális/nazális, parenterális, fülészeti pl.: Saizen 8 mg/ml oldatos injekció
formaldehid donor	imidurea	topikális/nazális, szemészeti
kvaterner ammóniumsók	benzalkónium-klorid, cetrimónium-bromid, benzetónium-klorid	topikális/nazális, parenterális, szemészeti, fülészeti pl.: Calypsol 50 mg/ml oldatos injekció)
szerves higanyvegyületek	tiomerzál	topikális/nazális, parenterális, szemészeti, fülészeti pl.: Fluval P szuszpenziós injekció

Rektális oldatok esetén is célszerű az oldat viszkozitásának növelése, így hosszabb kontaktust lehet elérni a felszívódást biztosító felülettel, valamint védeni lehet a nyálkahártyát. Leginkább zselatinoldatot, dextránt, polividont és a már említett cellulóz étereket használják ezen készítményekben [8].

Viszkozitásnövelőket természetesen szuszpenziók esetén is alkalmaznak, mint a stabilizálás egyik lehetőségét. Erre a célra az említett cellulóz-étereken kívül alginátot, *akáciát*, *tragakanát*, *kolloid szilícium-dioxidot*, *bentonitot* és poliakrilsav-származékokat használnak (Carbopol-ok) [8, 11].

Zeta-potenciál módosítók

Szuszpenziók esetén a szuszpenzió stabilizálását szolgálják. Általában *acetát*, *foszfat* és *citrátok nátrium sói*, esetleg ionos tenzidek vagy disszociáló polimerek [8, 11].

A biotechnológiai készítmények segédanyagai

Újdonságuknak köszönhetően a fehérjét tartalmazó készítményekre külön fejezetet szánunk a közleményben. Ugyan segédanyagaiknak az összetételben betöltött szerepe – hasonlóan a többi gyógyszerformához – a készítmény stabilitásának és alkalmazhatóságának biztosítása, mégis az eddig ismertett gyógyszerformákhoz képest egyéb és más felhasználásuk is elkép-

zelhető biotechnológiai készítményekben. Mivel a biológiai gyógyszerek többsége oldat formájában kerül alkalmazásra injekcióként, vagy infúzióhoz való koncentrátumként, meg kell felelniük az adott gyógyszerformával kapcsolatos általános gyógyszerészeti követelményeknek (izotónia, izohidria, izoionia; sterilitás). Ezen felül a készítmény minősége szempontjából lényeges, hogy a segédanyagok az aktív komponensként jelen lévő fehérjemolekula másodlagos, illetve harmadlagos szerkezetét a kívánt állapotban stabilizálják a lejárati időn belül, biztosítva ezzel, hogy a fehérje az emberi szervezetben a megfelelő biológiai hatást váltassa ki.

A segédanyagok minősége különös jelentőséggel bír a készítmények stabilitása szempontjából. A gyógyszerkönyvi követelményeknél sok esetben szigorúbb előírások alkalmazására lehet szükség például a következő segédanyag szennyezők esetében: peroxidok, fémionok, proteázok, redukáló cukrok [27].

A pH megfelelő és szűk határértékek között tartása alapvetően fontos tényező a fehérjék stabilitása szempontjából, ezért *pufferek* alkalmazására szükség van az összetételekben. A puffer komponensek leggyakrabban a következők közül kerülnek ki a kereskedelmi forgalomban megtalálható termékekben: *acetát*, *citrát*, *foszfat*, *hisztidin* és *esetleg ezek kombinációi*.

Az alkalmazás szempontjából előnyös, ha az injekciós oldat (közel) izotóniás, mert így kevésbé lép fel fájdalom és csípő érzés az alkalmazás során. *Izotoni-*

záló szerként a következő komponensek jelennek meg a készítményekben: nátrium-klorid, szorbit, mannit, glicin [27].

A fehérjék összetett szerkezetüknek köszönhetően sajátos bomlási útvonalakkal rendelkeznek, amelyek közül jelentőségét tekintve kiemelkedik az aggregáció. Ennek eredményeképpen az oldatban aggregátumok keletkeznek, amelyek az emberi szervezetbe jutva akár immunreakciót is indukálhatnak. A fehérje aggregáció megakadályozására általában nemionos felületaktív anyagokat alkalmaznak, ezek közül is leggyakrabban a poliszorbátokat (Poliszorbát 20 és 80) [28].

Többadagos, jellemzően injekciós tollban forgalomba kerülő termékek esetében szükség van mikrobiológiai tartósítószer (pl.: fenol, meta-krezol, benzil-alkohol) jelenlétére is, amely megakadályozza a mikroorganizmusok szaporodását az oldatban az ismételt alkalmazás során [29].

Hatósági szempontok

Általánosságban véve elmondható, hogy a segédanyagok inerteek, azaz nincs vagy elhanyagolható farmakológiai hatásuk van. Ez azonban nem mindegyikre érvényes és bizonyos esetekben saját hatással rendelkeznek. Ezen segédanyagok is használhatók gyógyszerkészítményekben, de kísérőirataikban, a szokásos segédanyagokat érintő felsoroláson túl külön figyelemztetéseket kell feltüntetni. Ilyen módon lehet felhívni a beteg figyelmét például a laktóz, szacharóz vagy egyéb ismert hatású segédanyagok jelenlétére. A European Commission Excipients in the label and

package leaflet of medicinal products for human use guideline alapján a VI. táblázatban felsorolt segédanyagok rendelkeznek ismert hatással (a felsorolás kizárólag a folyékony gyógyszerformákban alkalmazott segédanyagokat tünteti fel).

Konklúzió

A korábbi felfogás, miszerint a segédanyagok inerteek és csupán „töltőanyagként” kerülnek felhasználásra, egyre elavultabb. Napjainkban sok olyan segédanyag kerül gyógyszerünkbe, amelyek jelentősen befolyásolják a hatóanyag hatását és javítják a készítmény hatékonyságát [32]. Ezen segédanyagok tulajdonságait messzemenőig ismerni kell ahhoz, hogy a kívánt célra a legmegfelelőbbben lehessen őket alkalmazni. Az ilyen segédanyagok használata bővülőben van, és segítségükkel egyre hatékonyabb terápiát lehet biztosítani. Ezzel a tendenciával párhuzamosan és a hagyományos segédanyagok egyre régebbi használatából kifolyólag jelentősen bővült ez utóbbiakról az ismeretünk. Számos segédanyag alkalmazása vetett fel aggályokat és emiatt szűkült felhasználásuk, azonban összességében el lehet mondani, hogy a múltba visszanyúló használatukból kifolyólag hatásaik és esetleges mellékhatásaik javarészt ismertek. Ezek az előnyös és jól ismert tulajdonságaik teszik továbbra is kedvelt anyagokká a hagyományos segédanyagokat és alkalmazásuk ma is széleskörű a gyógyszertechnológiában. Jelen közleményben célunk volt bemutatni mind az új, mind a hagyományos segédanyagokat és példákkal illusztrálni felhasználásukat a hazai gyógyszerkincsben.

VI. táblázat

Folyékony gyógyszerkészítményekben alkalmazott ismert hatású segédanyagok

Adagolás	Ismert hatású segédanyag
orális	aszpartám, azoszínézékek, búzakeményítő, Cremophor, etanol, fruktóz, glicerin, glükóz, invert cukor, kálium, laktóz, maltit-szirup, mannit, nátrium, parahidroxibenzoátok és származékaik, propilénlglikol, szacharóz, szorbit, szulfítok (nátrium-metabiszulfít), xilit
topikális*	benzalkónium-klorid, benzoésav és benzoátok, butil-hidroxianizol, butil-hidroxitoluol, cetil-sztearil-alkohol, Cremophor, dimetil-szulfoxid, formaldehid, higany vegyületek (tiomerzál), parahidroxibenzoátok és származékaik, propilénlglikol, szorbinsav és sói, sztearil-alkohol
szemészeti	benzalkónium-klorid, higany vegyületek (tiomerzál), parahidroxibenzoátok és származékaik
respiratórikus	benzalkónium-klorid, parahidroxibenzoátok és származékaik, szulfítok (nátrium-metabiszulfít)
parenterális	benzil-alkohol, benzoésav és benzoátok, Cremophor, etanol, fruktóz, glükóz, higany vegyületek (tiomerzál), kálium, nátrium, parahidroxibenzoátok és származékaik, propilénlglikol, szorbit, szulfítok (nátrium-metabiszulfít)
rektális	glicerin
összes gyógyszerforma	fenilalanin, szezámolaj, szójaolaj

* beleértve a bőrön külsőlegesen alkalmazott, inhalálással a tüdőbe juttatott és az orális, nazális, rektális vagy vaginális mukózán alkalmazott készítmények [4, 30, 31].

IRODALOM

1. www.ogyi.hu - 2013.08.12. – 2. *Elder, D.P., Crowley, P.J.*: Am Pharm Rev. Jan 01, 2012. (www.americanpharmaceuticalreview.com - 2013.08.28.) – 3. *Stampf, Gy., Nikolics, M., Kovács, K., Antal, I., Klebovich, I.*: 2007. Parenterális gyógyszerformák és készítmények. Semmelweis Kiadó, Budapest, Magyarország. – 4. *Nema, S., Brendel, R.J., Washkuk, R.*: Excipients: Parenteral dosage forms and their role. In: J. Swarbrick, J.C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical technology 2nd Ed. 2006. Informa Healthcare, USA. – 5. *Parasrampur, J., Pitt, S.W.*: Liquid oral preparations. In: J. Swarbrick, J.C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical technology 2nd Ed. 2006. Informa Healthcare, USA. – 6. *Floyd, A.G.*: Pharmaceutical Science and Technology Today. 4(2), 134-143 (1999). – 7. <http://kol11.chem.u-szeged.hu/colloids/staff/eti/oktatas/Reologia/reologiajegyzetreszletr-fizika.pdf> - 2013.09.02. – 8. *Rácz, I., Selmeczi, B.*: Gyógyszertechnológia. 2001. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, Magyarország. – 9. <http://formulation.vinensia.com/2011/12/eye-drop-ophthalmic-preparations.html> - 2013.08.27. – 10. *Reiland, T.L., Lipari, J.M.*: Flavors and flavor modifiers. In: J. Swarbrick, J.C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical technology 2nd Ed. 2006. Informa Healthcare, USA. – 11. *Singh, S.K., Naini, V.*: Dosage forms: Non-parenterals. In: J. Swarbrick, J.C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical technology 2nd Ed. 2006. Informa Healthcare, USA. – 12. <http://compoundingtoday.com/TonicityAdjust/> - 2013.09.08. – 13. <http://formulation.vinensia.com/2011/12/wetting-agents-for-suspensions.html> - 2013.08.24. – 14. *Saleh, A.M., El-Khordagui, L.K.*: Int J Pharm 24, 231–238 (1988). – 15. www.avantipolarlipids.com – 2013.08.26. – 16. www.ema.europa.eu – 2013.09.14. – 17. *Sweetana, S., Akers, M.J.*: J Pharm Sci Technol. 50(5), 330-42 (1996). – 18. *Stampf, Gy., Kovács, K.*: Gyógyszerészet 51, 142-146 (2007). – 19. *Chen, F.-J., Patel, M.V.*: Compositions and methods for improved delivery of ionizable. US Patent No 6383471, Apr 6, 1999. – 20. *Yalkowsky, S.H.*: Solubility and solubilization in aqueous media. 1999. Oxford University Press. New York, USA. – 21. <http://compoundingtoday.com/OleaginousVehicle/> - 2013.08.26. – 22. *Liu, R.*: Water-insoluble drug formulation, 2nd Ed. 2008. CRC Press. Florida, USA – 23. <http://formulation.vinensia.com/2011/12/flavoring-and-coloring-agents-in.html> - 2013.09.01. – 24. <http://compoundingtoday.com/Preservative/> - 2013.08.25. – 25. <http://formulation.vinensia.com-preservatives-used-in-pharmaceutical-suspensions> – 2013.08.25. – 26. <http://www.docstoc.com/docs/66377278/pharmaceutical-preservative-and-its-usage-2013.08.25>. – 27. *Chang, B.S., Hershenson, S.*: Practical Approaches to Protein Formulation Development. In: J.F. Carpenter, M.C. Manning: Rational Design of Stable Protein Formulations. 2002. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, USA. – 28. *Theodore W. Randolph, LaToya S. Jones*: Surfactant-Protein Interactions. In: J.F. Carpenter, M.C. Manning. Rational Design of Stable Protein Formulations. 2002. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, USA. – 29. *Shalaev, E.Y., Wang, W., Gatlin, L.A.*: Rational Choice of Excipients for Use in Lyophilized Formulations. In: E.J. McNally, J.E. Hastedt: Protein Formulation and Delivery, 2nd Ed. Informa Healthcare, USA. – 30. *Baldrick, P.*: Pharmaceutical Excipient Development: The Need for Preclinical Guidance. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2000;32,210-218. – 31. European Commission. Notice to Applicants. Volume 3B, Guidelines Medicinal products for human use, Safety, environment and information, Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. – 32. *Kovács-Kiss, D.*: Gyógyszerészet 54, 544-550 (2010).

Kovács K., Kollár É.: **Excipients of liquid pharmaceutical dosage forms.**

Present publication summarizes the excipients used in liquid pharmaceutical dosage forms intended for human use. The authors present each excipient family and illustrate their use through examples taken from national products. Owing to its novelty a separate section details the excipients used in biotechnological products and a separate part describes the regulatory perspective of excipients.

¹*kovacs_kristof@freemail.hu*

²*Richter G. Nyrt., Budapest, Gyömrői u. 19-21. – 1103*

A nem-klinikai (preklinikai) biztonsági vizsgálatok helye és szerepe a gyógyszer engedélyeztetésben I. rész

Dányi Dezső

Bevezetés

Jelen dolgozat célja a humán gyógyszerfejlesztés során szükségessé váló nem-klinikai biztonsági vizsgálatok összefoglalása az érdeklődő számára. Azon olvasóinknak, akik kedvet kaptak ezen – nemritkán több mint egy évtizedig tartó és több tudományágat és szakmát átívelő – folyamat részletesebb tanulmányozására, ajánlom „Humán gyógyszerfejlesztés” címen e tárgyban a Medicina kiadónál 2006-ban megjelent kötetet Dinya Elek szerkesztésében [1].

A gyógyszer engedélyeztetés során az engedélyező hatóság bizonyítékokat vár el arról, hogy a forgalomba hozandó készítmény *hatékony* és *biztonságos* lesz, mégpedig úgy, hogy a készítmény minden forgalomba bocsájtott tétele ezen tulajdonságait a vállalt és engedélyezett lejárati időn belül megtartja (*minőség*). A tudomány mai állása szerint a hatékonyság és biztonságosság csak emberen, klinikai vizsgálatokkal igazolható. Mindazonáltal belátható, hogy az elméletileg farmakonként felhasználható vegyületek közvetlen emberi kipróbálásával nem rendelkezünk az indikációra és a dozírozásra vonatkozó támpontokkal, etikaiilag nem igazolható kockázatoknak tennénk ki az erre vállalkozókat, és anyagilag és technikailag kivitelezhetetlen számú vizsgálatot kellene végeznünk. Ezért nem-humán modelleken, ún. nem-klinikai (régebben: preklinikai) vizsgálatokban valószínűsítjük a reménybeli farmakon hatékonyságát és biztonságosságát. Az ezen vizsgálatokból levont következtetések helytállósága nagy mértékben függ az alkalmazott modellektől, melyek hagyományosan nagyrészt kísérleti állatokon végzett vizsgálatokat jelentenek. Ezen vizsgálatok végzésének elméleti alapját az jelenti, hogy a törzsfajlás folyamán a genetikai állomány nagyfokú konzervativizmusról tesz tanúbizonyságot, a természet a jól bevált megoldásokhoz ragaszkodik.

A nem-klinikai hatékonyság és biztonságosság módszertana közös töről ered, diszciplínáinak szétválását az eltérő kérdésfelvetésből adódó eltérő vizsgálati tervezés indokolja. A hatékonyság vizsgálatánál a kóroktani kutatások során feltárt lehetséges mechanizmusokra gyakorolt hatást tanulmányozzuk, s amennyiben egy vagy több ilyen paraméterben a farmakon kedvező irányú változást idéz elő, a hatékonyságra vonatkozó feltevésünk megalapozottnak tekinthető. A biztonságosság tekintetében a felteendő kérdésünk nem ilyen egyszerű: *fennáll-e annak a veszélye, hogy*

A cikk egy áttekintés a nem-klinikai gyógyszerbiztonsági adatok felhasználói számára ezen vizsgálatok típusairól, koncepciójáról és a végzésük mögött rejlő tudományos indokokról. Összefoglalja a végzésük időzítését érintő hatósági követelményeket és gyakorlati megfontolásokat, továbbá tárgyalja a felmerülő minőségi elvárásokat és utal az eredmények helyére a törzskönyvezési dokumentációban.

a kérdéses vegyületet terápiás céllal a szervezetbe juttatva, annak hatására kedvezőtlen élettani változások jöjjenek létre?

A kérdésből látszik, hogy a vizsgálandó végpont kevésbé definiált, komplex élettani szervezetek esetében, mint az ember, az elméletileg károsítható elemi fiziológiai mechanizmusok száma több tízezer, és jelenlegi ismereteink szerint egyenként nem tesztelhető. Ebből következően a nem-klinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok módszertana kettős: egyes, kiemelt jelentőségű biztonsági végpontot (melyek maguk is komplex fiziológiai folyamatok eredőjeként jelentkeznek) speciális célvizsgálatokkal, az ezen körbe nem tartozókat pedig ún. általános toxikológiai vizsgálatok segítségével tanulmányozzuk.

Bár általában elmondható, hogy a nemhumán modelleken végzett vizsgálatok eredményei csak valószínűsítik az emberi szervezet működésében a szer hatására létrejövő változásokat, vannak olyan gyógyszerbiztonsági végpontok, melyek célzott vizsgálatokkal történő klinikai értékelése etikai vagy praktikus okokból nem lehetséges (pl. a magzatra kifejtett toxikus vagy daganatkeltő hatás), melyeknél jobb híján a nem-klinikai modelleken nyert eredmények alapján kell a vegyületet megítélnünk.

A nem-klinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok célja

A diszciplína atyja, *Paracelsus* (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541) fogalmazta meg először a gyakran idézett gondolatot, mely szerint minden anyag mérgező, s ennek megnyilvánulása csak a dózis függvénye („*Mi az, ami nem mérge? Minden mérge és semmi sincs mérge nélkül. Csupán a dózis határozza meg, hogy egy dolog mérgező-e vagy sem.*” [2]). A klinikusok és a gyógyszer-engedélyező hatóság feladata a kockázat / haszon arány mérlegelése, melyhez a nem-

klinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatokat végző szakembernek

- előjelzést kell szolgáltatnia a nem kívánt hatások mibenlétére, súlyosságára és visszafordíthatóságára nézve,
- ezekkel kapcsolatban korai előjelző paramétereket (ún. „surrogate marker”, manapság ún. „biomarker”) kell javasolnia,
- becsléssel kell szolgálnia arra nézve, hogy mekkora terápiás tartomány (a már hatékony és a még nem kívánt hatást nem okozó dózisok közti különbség) várható,
- fel kell hívnia arra a figyelmet, hogy speciális betegpopulációkban történő alkalmazásnál (idősek, várandós nők, beszűkült máj vagy vesefunkciókkal rendelkezők, enzimhiányos vagy csökkent enzimaktivitással rendelkezők) várható-e a mellékhatások alacsonyabb dózison való megjelenése,
- várható-e, s ha igen, mely xenobiotikumokkal való együttadás során nem kívánatos kölcsönhatás fellépte.

A kitettség kérdése

Paracelsusnak a bevezetőben ismertetett alapvetéséből következik, hogy a kívánt vagy a nem kívánt hatás eléréséhez a hatóhelyen a hatóanyag nullánál nagyobb koncentrációjának kialakulása szükséges a hatás kialakulásakor, vagy azt megelőzően, továbbá, hogy a hatás mértéke arányos az így kialakult koncentrációval. Ezt a koncepciót tovább finomította F. Haber [3], aki harci gázok hatásait tanulmányozva arra a következtetésre jutott, hogy a koncentráció és a kitettség idejének szorzata állandó hatást eredményez. Az összefüggést leíró képlet ($C \cdot t = \text{konstans}$) a toxikológiai irodalomban Haber szabályként szerepel. Ez a koncepció a toxikus ágens (toxikokinetikai) vagy a toxikus hatás (toxikodinamikai) halmozódását feltételezi, mely a gyakorlatban nem minden anyagnál és hatásnál, de főleg nem minden koncentrációtartományra bizonyult igaznak. Korlátozott érvénye ellenére az alább leírt megfontolások után ez képezi a nem-klinikai biztonsági elemzések alapját, mikor alacsony elemszámon, rövid ideig, magas dózissal végzett vizsgálatok eredményei alapján becsljük a más fajon, nagy populációban, hosszú ideig, alacsony dózisban létrejövő kitettség káros hatásait (ún. humán extrapoláció).

A (toxikus) hatás létrejöttéhez az elsődleges toxikológiai célpont és a toxikus ágens kölcsönhatása szükséges. A nem specifikus reakciók esetén ez általában nem korlátozza az extrapoláció megbízhatóságának, de specifikus kötések kapcsán a kötőhely affinitása gyakran mutat faji különbséget, továbbá a kötés hatására létrejövő élettani reakció is különbözhet.

A humán extrapolációhoz szükséges, hogy a toxikus ágens mind az emberben, mind a modellként szolgáló rendszerben eljusson az interakció helyére. A xenobiotikumok transzportját és eliminációját (lebon-

tását és kiürítését) végző makromolekulák fajok közti különbözőségéből következően, gyakran különböznek a nem-klinikai modellben keletkező metabolitok, továbbá mind a vizsgált anyag, mind annak metabolitjai eltérő mértékben jutnak el a hatás kiváltásának helyéhez. Ezért a biztonsági vizsgálatokhoz használt modellek kiválasztásánál a következő szempontokra kell tekintettel lennünk:

- a modell legyen alkalmas laboratóriumi körülmények közti tartásra és álljon rendelkezésre róla eleget adó historikus adat,
- lehetőleg mutassa az elvárt farmakológiai hatást,
- minden jelentős emberi metabolitot produkáljon (jelentős emberi metabolitnak tartjuk azokat, melyek az anyaggal és származékaival elért összes terhelés legalább 10%-át létrehozzák, vagy melyek által gyakorolt biztonsági kockázatról információknak van).

Ezen követelmények sajnos többnyire nem összeegyeztethetők. A toxikológiai vizsgálatra alkalmas fajok száma véges, így a modellben nem keletkező emberi metabolitokat külön megszintetizálva kell tesztelnünk, mégpedig olyan beadási mód mellett, mellyel az emberben várható terhelés megfelelő többszörösét modellünkben el tudjuk érni. A másik oldalról a humán extrapolációt nehezíti a modellre specifikus metabolitok által okozott terhelés. Ezen metabolitok emberre nem jellemző (mellék)hatások megjelenését okozzák, fals pozitív eredményeket hozva értékelésünkbe. Alapelvként leszögezhetjük, hogy minden toxikus jelenséget emberre relevánsnak kell tartanunk mindaddig, amíg annak ellenkezőjét kísérletes bizonyítékokkal alátámasztani nem tudjuk. Ez történhet speciális célvizsgálatokkal (pl. a jelenséget reprodukáló *in vitro* rendszerben az elváltozást csak az emberre nem releváns metabolit okozza) vagy életet nem veszélyeztető, reverzibilis és klinikailag jól monitorozható (pl. érzékeny előjelző paraméterrel rendelkező) elváltozások esetében visszamenőlegesen, a szoros ellenőrzött klinikai vizsgálatok (I. és II. fázis) eredményeinek felhasználásával.

A nem-klinikai gyógyszerbiztonsági vizsgálatok tervezésének és kivitelezésének általános szempontjai

Ezen vizsgálatok a gyógyszerkutatás és a gyógyszerfejlesztés határmezsgyéjén helyezkednek el. Mint a kutatás részei, tervezésükben és kivitelezésükben a vegyületről és annak biológiai hatásáról rendelkezésre álló információk kellene, hogy meghatározó szerepet játszanak, másrészt mint a gyógyszerfejlesztés és a hatósági engedélyezési folyamat részei, más vegyületekkel összehasonlítható információt kell szolgáltatniuk. A hatóságok, a szakmai szervezetekkel karöltve, az általános érvényűen elemzendő biztonsági végpon-

tok vizsgálatára a legtöbb területen iránymutatásokat dolgoztak ki. A szakirodalomban publikált módszerek közül a leginkább validálhatónak tartott és a legszélesebb szakmai konszenzussal bíró módszereket szabványosítják, meghatározva az egyes vizsgálatok minimális tartalmát. Az egyes hatóságok által kiadott irányelvek fejlődésében jól nyomon követhető azok szakmai tapasztalata, és az adott területen működő véleményformáló szaktekintélyek álláspontja. Ezen tényezők hatására jelentős területi különbségek alakultak ki a klinikai vizsgálatokhoz megkövetelt nem-klinikai vizsgálatok számára, időtartamára és szakmai alapelveire vonatkozólag. A gyógyszerfejlesztés költségeinek emelkedésével megtérülés csak olyan új készítménytől várható, melyek az összes nagy gyógyszerfogyasztó régióban piacon van, másrészt a betegek érdeke is megköveteli, hogy minél gyorsabban hozzájuthassanak a lehető legkorszerűbb terápiához. Ezért a három legnagyobb gyógyszerfogyasztó régió – az Európai Unió, az USA és Japán – hatóságai és gyógyszergyártóinak szervezetei létrehoztak egy szakmai egyeztető fórumot „*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*” néven (Nemzetközi konferencia az emberi gyógyszerek regisztrációjához szükséges technikai követelményekről – rövidítve: ICH). A minőség, biztonságosság és hatékonyság területén a szervezet öt formalizált lépésből álló folyamatban alkot irányelveket, melynek az ötödik lépésében a konszenzusos dokumentumot a résztvevő hatóságok mint saját iránymutatásukat kiadják. Ezen folyamat eredményeképp az ICH-ban résztvevő bármely hatóság irányelvei szerint végzett gyógyszerfejlesztési folyamatban előállított dokumentáció elfogadható lesz törzskönyvezési célra a másik két hatóságnál is. A számunkra irányadó európai szabályozás az Eudralex „*The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*” kiadványának 3. kötetéből, vagy az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (*European Medicines Agency*, EMA) honlapjáról ismerhető meg. Ezen testület nemcsak tudományos/technikai iránymutatásokat dolgoz ki, hanem a törzskönyvezési folyamat adminisztrációs igényeinek összehangolása érdekében megalkotta a törzskönyvi beadvány formátumára és tartalmára vonatkozó irányelvet is. Az egységesített dokumentum a CTD (*Common Technical Document*), ennek elektronikus verziója az eCTD (*electronic Common Technical Document*) nevet viseli.

A hatóságok a gyógyszerjelöltek nem-klinikai értékelését legalább a következő biztonsági végpontok tekintetében követelik meg:

1. a vitális paraméterekre gyakorolt hatás (ún. biztonsági farmakológia),
2. folyamatos, a humán alkalmazáshoz hasonló úton történő kitettség hatására bekövetkező bármely élet-tani hatás (ún. általános toxikológiai vizsgálatok),

3. immunrendszerre gyakorolt hatás,
4. az örökítő anyagra gyakorolt hatás (ún. genotoxikológiai vizsgálatok),
5. reprodukív toxicitási vizsgálatok,
6. karcinogenitási vizsgálatok,
7. a bejutás helyére gyakorolt hatásra irányuló (ún. lokál tolerancia) vizsgálatok,
8. juvenilis toxicitás,
9. a gyógyszerek környezetre gyakorolt hatása (jelen dolgozatban nem tárgyalt).

A vizsgálati típusok rövid ismertetése

1. Biztonsági farmakológiai vizsgálatok

Biztonsági farmakológiai vizsgálatoknak nevezzük az olyan célvizsgálatokat, melyek elrendezése a gyógyszerjelölt egyes vitális funkciókra gyakorolt hatásának felderítésére optimalizáltak, továbbá a megcélzott terápiás kategória már ismert tagjai, vagy a szerkezetileg rokon vegyületek által kiváltott mellékhatásoknak a kérdéses vegyülettel való kiválthatóságát vizsgálják. Ezen vizsgálatok általában egyszeri adagolással történnek, amennyiben nincs arra mutató információ, hogy a hatás kiváltásához hosszabb időtartamú adagolás szükséges. Ez a terület számít a legkevésbé szabályozottnak a követendő vizsgálati módszerek tekintetében. Az ICH (lásd előbb) keretében konszenzus alakult ki arra nézve, hogy a vizsgálandó vitális funkcióknak minimumként azokat kell tekinteni, amelyek átmeneti felfüggesztése visszafordíthatatlan károsodást vagy halált okozhat, de az ezt előjelző fiziológiai változások az általános toxikológiai vizsgálatok során rejtve maradhatnak. Ezért a keringésre, légzésre, központi idegrendszeri működésre gyakorolt hatást célvizsgálatokkal kell elemezni. Ezen vizsgálatok összességét szokás biztonsági farmakológiai alapkészletnek („*safety pharmacology core battery*”) nevezni. Amennyiben az általános toxikológiai vizsgálatok, a klinikai eredmények, a strukturálisan vagy hatásmechanizmusukban hasonló vegyületekkel szerzett tapasztalatok egyéb szervrendszer érintettségére utalnak, az adott szervrendszer funkcióját vizsgáló kiegészítő vizsgálatokat („*supplemental safety pharmacology studies*”) kell végezni. Ezek között speciális szerepet játszanak az abúzusra hajlamosító tulajdonságot vizsgáló tesztek, melyeket központi idegrendszeri támadáspontú vegyületeknél, különösen, ha a támadáspont új, vagy abúzusra hajlamosító szerek kapcsán gyanúba keveredett, el kell végezni. Ezen vizsgálatok a gyógyszer megkülönböztetés („*drug discrimination*”), az önadagolás („*self-administration*”) és a megvonás („*withdrawal*”) hatásainak vizsgálata.

A megvonás tanulmányozható az általános toxikológiai vizsgálatok utómegfigyelési szakaszában a klinikai tünetek, testtömeg-gyarapodás, táp- és vízfo-gyasztás értékelésével.

A másik két végpont értékeléséhez speciális vizsgálatokat használnak.

A *gyógyszer megkülönböztetés* során a tesztállatokat arra kondicionálják (tanítják), hogy ismerjék fel, placebo, vagy egy ismert abúzus potenciállal rendelkező anyagot kapnak úgy, hogy az adagolás után a megfelelő pedál működtetését jutalmazza (food pellet). A vizsgálat második felében a pozitív kontroll anyagot a vizsgálandó szerre cserélik le. Amennyiben az állat a vizsgálandó anyagot a pozitív kontrollhoz hasonlóan ismeri fel (az ehhez tartozó pedált nyomja le), a teszt eredménye pozitív.

Az *önadagolás* vizsgálata során a tesztállatokat arra kondicionálják, hogy egy pedál működtetésére ismert abúzus potenciállal rendelkező anyagot kapnak. Az abúzus potenciállal rendelkező anyagok sajátja, hogy hígabb oldatból többször, töményebből ritkábban adagol magának a kondicionált állat. Ha a pozitív kontroll anyagot a tesztanyagra kicserélve a koncentrációfüggés megmarad, a teszt pozitív.

2. Általános toxikológiai vizsgálatok

Ezeket hagyományosan az adagolás időtartamától függően ún. „akut” és „ismételt adagolású” vizsgálatokra osztjuk.

Akut toxicitási vizsgálatok

Ezzel az összefoglaló névvel illetjük mindazon általános toxikológiai vizsgálatokat, melyekben a vizsgálandó anyagot egyszer, vagy az alkalmazás technikai nehézsége esetén, 24 órán belül többször adagoljuk. Célja a véletlen vagy szándékos mérgezés esetén kialakuló, életet veszélyeztető hatások mibenlétének és dózisfüggésének feltárása. A biztonsági analízis során ezek azok a vizsgálatok, melyekben szándékos célpont a halálos kimenetelű mérgezés, s legtöbbször csak ezen vizsgálatok eredményeiből tudunk következtetni a halálos mérgezés bekövetkeztének valószínűségére a dózis függvényében. Historikusan, ez a vizsgálatípus szolgálta a medián letális dózis (LD_{50}) paraméter becslését, mely paraméter a dózis / letalítás görbe legszűkebb megbízhatósági határértékkel becsülhető (legjobban reprodukálható) pontja. Ez a vizsgálati végpont lett a közvélemény szemében a leginkább kritizált vizsgálati cél, melynek hatására a klinikai vizsgálatokhoz elegendő az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokhoz végzett dóziskereső (nem GLP) vizsgálatokban talált magas dózisú toxicitás dokumentálása. A nagy létszámú betegpopuláció exponálása előtt még ma is követelmény akut toxicitási vizsgálat végzése. Célpontja még ezen vizsgálatoknak a károsított élettani rendszerek meghatározása, a késői károsodások felderítése és maximális nem toxikus dózis megállapítása. A választandó állatfaj egér, patkány és a hosszabb

távú toxikológiai vizsgálatokban használt nem rágcsáló állatfaj. Az alkalmazás módja legyen a tervezett emberi alkalmazási módnak megfelelő. A tesztanyag alkalmazását legalább kéthetes megfigyelési idő kell, hogy kövesse. Ezt a megfigyelési időt meg kell hosszabbítani akkor, ha késői toxicitásra vonatkozó jeleket észlelünk, pl. fogyás vagy a normális testsúlygyarapodás hiánya, klinikai tünetek.

Új elem a toxicitási vizsgálatok körében a kiterjesztett akut toxicitási vizsgálat, melyet az ismételt adagolású vizsgálatoknál ismertetett módon és paraméterekkel kell kiértékelni.

Az ebből nyert eredmények alkalmasak mikrodózisú explorációs klinikai vizsgálatok támogatására.

Ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok

Az akut toxicitási vizsgálatok során a tesztanyag egyszeri adagolásával legtöbbször az alapvető életfunkciók károsodását hozzuk létre, mely tünetek elfedik az olyan funkciók károsodását, melyek átmeneti működésképtelensége nem, vagy csak nehezen megfigyelhető tüneteket vált ki. A gyógyszerfejlesztés folyamán elvégzett egyre hosszabb ismételt adagolású vizsgálatok célja, hogy felderítse a vizsgált vegyület vagy metabolitjának toxikokinetikai (a károsodás helyén történő felhalmozódása által kiváltott) vagy toxikodinámiás (az újabb és újabb sérülések által a javító és kompenzációs mechanizmusok kimerülése által kiváltott) mechanizmussal létrejövő toxikus elváltozásokat. Ezen vizsgálatok célja még küszöbdózisok, például az észlelhető toxicitást nem okozó (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), a viszonylag enyhe toxicitás okozó (LOAEL – *Lowest Observed Adverse Effect Level*) és a legnagyobb eltúrt dózis (MTD – *Maximum Tolerated Dose*), továbbá a hozzájuk tartozó szisztémás expozíció mérőszámainak [egyensúlyi maximális koncentráció ($C_{max,ss}$) és a koncentrációgörbe egy napra eső integráltja (AUC_{0-24})] közelítő meghatározása.

A modell kiválasztása

Tradicionalisan legalább két, egy rágcsáló és egy nem rágcsáló fajon végzett vizsgálat szükséges az emberi adagoláshoz elvárt kockázatelemzéshez. Általában valamely rágcsáló faj az, amelyben az emberben várt hatékonyságot valószínűsítettük. Mivel táplálkozása és életmódja nagyon eltér az emberétől, egy nem rágcsáló faj vizsgálata növeli a biztonságot.¹

Az ismételt adagolású vizsgálatnak nem célja elhulláshoz vezető dózis alkalmazása, de a célszerv és az arra jellemző toxicitás karakterizálása igen. Bár elméletben lehetséges lenne a rövidtávú vizsgálatot követő-

¹ A kiválasztás szempontjait lásd még „A kitétség kérdése” alcím alatt.

en azonnal a célként kitűzött leghosszabb (általában krónikus) toxicitási vizsgálat indítása, de ez, a dózisválasztás megalapozatlanságának veszélye miatt célszerűtlen, és a vizsgálat megismétlésekhez vezethet, mely állatvédelmi, etikai szempontok miatt helytelen és gazdasági szempontok miatt is kerülendő. Az egyre hosszabb, és a célszervtoxicitás megismerésével és a klinikai eredmények visszacsatolásával tervezett vizsgálatokban egyre alacsonyabb dózissal egyre kisebb mértékű patológiás elváltozásokat felderíteni hivatott vizsgálatokban egyre nagyobb csoportokat alkalmazunk a statisztikai erő növelése érdekében. Ez folyamatosan növekvő terhet ró a fejlesztőre; a krónikus és a karcinogénitási vizsgálatok költségei 2-300 millió forint körül járnak. A téves dózisválasztás miatt megismétlendő vizsgálatok évekkel hátráltatják a fejlesztést, csökkentve a megtérülés esélyét, ezért a krónikus vizsgálatokat azonos formulációval és adagolásmód mellett végzett szubkrónikus vizsgálatok kell, hogy megelőzzék.

A vizsgált paraméterek

Az általános toxikológiai vizsgálatokra jellemző kérdésfelvetés miatt a vizsgált paramétereket úgy kell megállapítani, hogy a kivitelezhetőség határain belül a toxikus elváltozások lehető legszélesebb tartományát képesek legyenek detektálni. Ezért a paraméterek kiválasztásánál a patológiás folyamatok kóroki diagnózisa helyett inkább globális funkcionális kórjelzők kiválasztására kell törekedni, és szükség esetén a részletesebb analízist speciális célvizsgálatokra hagyni. Ezen általános kórjelzők mellé választunk olyan speciális diagnosztikai eljárásokat, melyek az előző vizsgálatokban felfedett, vagy a terápiás kategória már ismert tagjai vagy szoros strukturális analógok ismert mellékhatásai meglétére diagnosztikus értékűek, amennyiben nem sértik a vizsgálat elsődleges célkitűzéseit.

A vizsgálandó általános paraméterek

A központi idegrendszeri működés zavarait hivatott jelezni a viselkedés folyamatos megfigyelése, időszakonként a tartási és kiváltott reflexek, izomerő, tónus ellenőrzése.

A modell fejlődésére és tápanyagforgalmára utaló paraméterek, mint a testtömeg és annak gyarapodása, takarmányfogyasztás és –hasznosítás, érzékeny indikátorai a modell általános állapotának, nyomon követhetőségük lehetőséget nyújt az egyébként csak a vizsgálat végén azonosítható kóros folyamat időbeli lezajlásának utólagos analízisére.

A periodikusan elvégzett klinikai kémiai, hematológiai és vizeletanalitikai vizsgálatok paramétereinek megválasztásánál arra kell törekedni, hogy a máj,

vese, fehérje, cukor és zsírsanyagcsere, haemopoiesis, immun és alvadási rendszer funkcionális elváltozásai nyomon követhetőek legyenek. Az ehhez szükséges mintavételek viszont nem károsíthatják az elsődleges cél, azaz a tartam végén végzett analízis minőségét. Ezért kisállatokon a vizsgálat folyamán nem célszerű, vagy külön csoport beállítását igényli a vérvétel.

Szemészeti vizsgálat végzésével kell felderíteni a tesztanyag töröközegekre vagy a retinára gyakorolt káros hatását.

Az EKG vizsgálatok az ismételt adagolás hatására létrejövő ingervezetési zavarok és aritmiák felderítésével egészítik ki a vonatkozó biztonságfarmakológiai vizsgálatok eredményeit.

A vizsgálat végén minden állatot fel kell boncolni, és a látható elváltozásokat rögzíteni kell. A körülhatárolható szervek tömegmérése érzékeny indikátora a bennük lezajlott patológiás folyamatoknak. Minden, a boncolásnál észlelt patológiás elváltozásból, és a szakmai iránymutatásokban meghatározott több mint 30 szervből és szövetből szövettani mintát kell venni, és azt értékelni. Rágcsálókon végzett vizsgálatoknál megengedhető, hogy csak a nagy dózisban patológiás elváltozásokat mutató szerveket értékeljük szövettanilag a kisebb dózisokból.

A humán interpoláció alátámasztásához szükséges, hogy a terhelés mértékét jellemző kinetikai paramétereket ($C_{\max}$, AUC) legalább hozzávetőlegesen becsülni tudjuk. Ennek érdekében toxikokinetikai vizsgálatot kell végeznünk. Azon modelleknél, ahol az ehhez szükséges mintavétel a vizsgálat értékelhetőségét befolyásolná, erre a célra a vizsgálatban elkülönített ún. szatellit csoportból, vagy azonos fajon azonos körülmények között végzett célvizsgálatból történik a mintavétel.

A toxikokinetikai vizsgálatnak nem célja a kinetikai paraméterek *state-of-art* meghatározása, általában előzetes kinetikai vagy toxikokinetikai vizsgálatban kimért szérumszint lefutás alapján kiválasztott négyhat mintavételi pont elegendő a létrejött szisztémás terhelés bizonyítására, és annak hozzávetőleges számszerűsítésére. Az analízis során törekedni kell a már ismert jelentősebb metabolitok meghatározására is. Az expozíciót monitorozni kell a vizsgálat elején (az első kezelés után) és a végén is. Azonos dózisokkal végzett hosszabb távú vizsgálatoknál a vizsgálat elején történő mérés nem kötelező.

Az ismételt adagolású általános toxicitási vizsgálatokat hosszuk szerint három osztályba soroljuk:

- rövidtartamú ismételt adagolású vizsgálatok (*Short Term Repeated Dose Study*), melyet a régebbi irodalomban szubakutként aposztrofáltak és hosszuk 7 naptól 1 hónapig terjed,
- szubkrónikus (3 hónapos) vizsgálatok,
- krónikus (6 hónapos vagy annál hosszabb) vizsgálatok.

3. Az immunrendszerre gyakorolt hatás

A gyógyszerjelöltek célzottan vagy mellékhatásként modulálhatják az immunrendszer működését. A hatás lehet immunsuppresszáns vagy immunválasz fokozó. Az immunrendszerre gyakorolt hatás vizsgálata első lépésben az általános toxikológiai vizsgálatokba integráltnak, az immunszervek (csecsemőmirigy, lép, környéki nyirokcsomók) morfológiai vagy tömegbeli elváltozásai, a fehérvérsejtek számának és megoszlásának változása, a vér albuminhoz viszonyított globulin tartalmának változása alapján, és az immunrendszer funkcióját érintő jelek (az infekciók vagy a tumorkok számának dózisfüggő gyarapodása) értékelésével történik.

Az immunsuppresszív hatást akkor kell speciális vizsgálatokkal elemezni, ha:

- az általános toxikológiai vizsgálatokban immunkárosításra utaló jeleket találunk,
- a reménybeli gyógyszer hatásmechanizmusából immunmoduláló hatásra lehet következtetni,
- a megcélzott betegpopuláció különösen érzékeny,
- a vegyület szerkezeti hasonlóságot mutat ismert immunmodulátor(ok)kal,
- a vegyület vagy metabolitja immunszervekben halmozódik, vagy
- klinikai gyanú kivizsgálásaképpen.

Az immunrendszerre gyakorolt hatásra utaló jelek

Az ekkor választott vizsgálat a gyanúval érintett sejtpopulációtól függ.

T-sejt függő antitest válasz (TDAR)

A vizsgálat elve, hogy a kísérleti állatokat olyan antigénnel kezeljük, mely ismerten robosztus antigén választ vált ki T-sejt függő mechanizmussal, és amellyel az állat a kezelésig biztosan nem találkozott. Az így kiváltott választ mérjük, általában ELISA segítségével. A módszer általános toxikológiai vizsgálatba integrálható.

Immunofenotipizálás

A toxikus ágens hatására az immunsejtek egyes altípusainak számossága csökkenhet, melyet célszerűen áramlások sejt számlálásával (*flow cytometry*), vagy immunhisztokémiai módszerekkel vizsgálhatunk. A vizsgálat elve, hogy a különböző szubpopulációk különböző sejt felszíni markereket fejeznek ki, melyeket jelzett antitestekkel megjelölhetünk, és mikroszkóp alatt, vagy folyadékáramban megszámolhatjuk. A módszer általános toxikológiai vizsgálatba integrálható.

Természetes ölősejt (NK cell) aktivitás vizsgálata

Ha az immunofenotipizálás az NK sejtek számának változását mutatja, annak biológiai jelentőségét funkcionális teszttel vizsgálhatjuk. Ekkor a vizsgálati anyaggal kezelt állatokból kinyert (lép, vagy perifériás vér) NK sejteket a króm 51-es izotópjával feltöltött más fajból eredő sejttenyésztéssel inkubáljuk, és a sejtpusztulás során felszabaduló izotópot mérjük.

A gazda rezisztencia (Host Resistance) vizsgálata

A tesztanyaggal kezelt állatokat különböző típusú patogének (baktériumok, vírusok, gombák, tumorsejtek) különböző koncentrációjával kezelik. A placébóval és a tesztanyaggal kezelt csoportok válaszainak különbsége utal a toxicitással érintett immunsejt populációra.

A makrofág / neutrofil sejtek funkcionális vizsgálata

A tesztanyaggal *in vitro* vagy *ex vivo* kezelt sejtek funkcionális vizsgálata a fagocitáló képességük, oxidatív szabadgyök képző képességük, kemotaxis vándorlásuk és sejtölő képességük mérésével történik.

A sejtközvetítette immunválasz mérése

A tesztanyaggal kezelt állatokban idegen fehérjével kiváltott túlérzékenységi reakcióra gyakorolt hatást vizsgálják.

Az immunműködést fokozó hatás vizsgálata

Az immunműködés fokozása autoimmun betegségek vagy más anyagra kialakult túlérzékenység fellángolását okozhatja. A gyógyszer önmaga is lehet immunogén, s így allergiás reakciók kiváltója. Bevetett módszer csak az utóbbi hatás vizsgálatára van.

Tengerimalac tesztek

– *Tengerimalac „maximizációs” teszt* (Magnusson-Kligman). Szubkután szenzitizálás Freud komplett adjuvánssal (FCA), a tesztanyaggal, FCA + tesztanyaggal. A 7. napon a bőrre adagolt tesztanyagot zárt kötés alatt a bőrön tartjuk 48 órán keresztül, majd a 21. napon a leolvasáshoz 24 órára megismételjük az eljárást, majd a bőrreakciók pontozása következik. A tapasztalatok szerint a módszer sok fals pozitív eredményt ad.

– *Zárt kötéses folt-teszt* (Buehler). Heti rendszerességgel háromszor 6 óráig zárt kötés alatt tesszük ki az állatok bőrét a tesztanyag hatásának enyhén irritáló koncentrációban, majd 2 héttel az utolsó kezelés után a reakció kiváltására megismételjük a kezelést, de most már a lehető legmagasabb még nem irritáló

koncentrációban, majd a létrejövő reakciókat pontozzuk. A Magnusson-Kligman tesztnél jobb klinikai korrelációt mutat.

Egér teszt

- Helyi nyirokcsomó teszt (*Local Lymph Node Assay*). A testanyagot egerek egyik fülének külső felszínére kenjük három egymást követő napon (a másik fül szolgál kontrollként), majd a 6. napon 20 μ Ci [3H]-metil-timidint adagolunk az állatoknak. 6 órával később az elvezető nyirokcsomókat kivesszük. A felvett [3H]-metil-timidint hasonlítjuk a kontrollhoz, mely arányos az immunsejtek proliferációjának mértékével.

4. Az örökítő anyagot károsító hatás vizsgálata

A gyógyszerjelölt örökítő anyagot károsító (mutációt, azaz gének vagy a teljes genom által hordozott információ mennyiségi vagy minőségi változását okozó) hatását az ún. genotoxikológiai vizsgálatokkal próbáljuk megbecsülni.

Habár a mutációt tartjuk a törzsfejlődés motorjának, könnyen belátható, hogy minél összetettebb szervezetben jön létre, annál kisebb esélye van annak, hogy eredménye, a megváltozott funkcióképességű fehérje előnyösen befolyásolja az összetett szervezet működését. A testi sejtekben létrejövő mutációkat tartjuk felelősnek a daganatok képződéséért, vagy magzatok esetében, a fejlődési rendellenességek létrejöttéért. Ha a mutáció ivarsejtben jön létre, átadódik az utódoknak. Kifejeződés szempontjából lehet domináns, vagy recesszív. A domináns mutáció az első generációban rögtön kifejeződik, a magzat halálát, vagy genetikai eredetű betegségét idézve elő. Recesszív kifejeződés esetében több generáción keresztül öröklődhet, mire klinikailag manifesztálódó kórképet okozna.

A mutációk osztályozása:

- pontmutáció (bázispár csere, addíció vagy deléció),
- kromoszóma szerkezeti változás,
- kromoszóma szám változás (aneuploiditás).

A pontmutációk

Bázispár cserék

Tranzíció esetén purin purinra (pl. adenin guaninra) vagy pirimidin pirimidinre (pl. citozin timinre) cserélődik, transzverzió alatt pedig egy purin pirimidinre, vagy pirimidin purinra való cserélődését értjük. Oka-ként bázisanalóg beépülését, az eredeti bázis kémiai módosulását vagy elektrofil vegyület bázishoz való kötődését (addukt) feltételezzük. Az így módosult bázis elveszti komplementer specificitását, így a másolást végző enzim a komplementer láncba téves bázist

épít be, és a változás az osztódás során a téves bázisnak megfelelő komplementer bázissal történő hibridizációval fixálódik (azaz a hiba a repair enzimek számára már nem felismerhető, így nem is javítható).

Deléció vagy addíció

Nagyméretű adduktok DNS szálhoz kapcsolódása a másolást végző enzim hibás működését okozhatja, melynek során egy bázis kimarad, vagy a következő kodon egy bázisa kétszer kerül bele a másolatba. Míg a bázispár csere a gén produktumát képező fehérje minimális (1 aminosavas) változását okozza, addig a deléció vagy addíció ún. frameshift mutációt hoz létre, azaz a hibától kezdve a gén végéig az „olvasási keret” eltolódik, így a produktum szinte bizonyosan funkcióképtelen lesz.

Kromoszóma szerkezeti változások (aberrációk)

Kromoszóma aberrációk eredete a sejtciklus folyamán lezajló és a specifikus pontokon létrejövő kromoszóma törésekre, a törtvég elvesztésére, azonos vagy más kromoszómára történő megtapadására vezethető vissza. Ezen elváltozások megváltoztatják az egyes kromoszómák morfológiáját, és metafázisban mikroszkopikusan észlelhetők. Kémiai úton indukálva a létrehozó ágenszt klasztogénnek nevezzük. A szerint, hogy a kromoszómának csak egyik, vagy mindkét kromatidja mutat rendellenességet, kromatid vagy kromoszóma típusú aberrációról beszélünk.

Aneuploiditás

A kromoszóma aberrációk, vagy az osztódási orsó hibás működése az osztódás során kromoszóma hiányt, vagy számfeletti kromoszómát eredményezhet. Amennyiben ez a meiosis során történik, a keletkezett utód életképtelen, vagy genetikai hibákkal terhelt jön világra (Dawn, Edward, Turner stb. szindrómák).

A mutagén hatás vizsgálata

A mutagén hatás vizsgálatára számos *in vitro* és *in vivo* tesztet fejlesztettek ki a XX. század második felében. Mivel a legtöbb *in vitro* rendszer nem, vagy csak csekély mértékben rendelkezik metabolikus kapacitással, s így nem adna információt az esetlegesen létrejövő reaktív metabolitok által kiváltott mutagén hatásról, az ilyen teszteket elvégzik külön metabolikus rendszer hozzáadásával (metabolikus aktiválással) is. Erre a célra számos (sejtes és sejtmentes) preparátumot fejlesztettek ki, melyek közül leggyakrabban előzetesen a kevert funkciójú oxidáz enzim rendszert (citokróim P450) indukáló ágensekkel kezelt patkány májának homogenizátumából 9000 g-n történő centri-

fugálással előállított mikroszóma frakciót, az ún. S9-et használják. Ez a frakció tartalmazza a simafelszínű endoplazmatikus retikulum membránhoz kötött fehérjéit, és kofaktorokkal kiegészítve adja az ún. S9 mix-et, mely a tesztvegyülettel inkubálva képes az ún. I-es fázisú metabolikus reakciók végrehajtására. Azon vegyületeket, melyek metabolikus aktiválás nélkül is képesek mutációt kiváltani, direkt, melyek csak aktiválással, indirekt mutagéneknek nevezzük.

Bakteriális mutációs tesztek

Ezen tesztekkel a pontmutációt kiváltó hatást észlelhetjük. Legnagyobb áteresztő képességgel és szenzitivitással az ún. reverz mutációs tesztek rendelkeznek. Itt a mutációval rendelkező baktérium törzset kezelik a tesztanyag, vagy annak metabolikusan aktivált formájának különböző dózisaival annak észlelésére, hogy képes-e az eredeti mutációt visszaváltoztatni, vagy azt semlegesítő mutációt létrehozni. Ha az eredeti mutáció egy aminosav szintézisét gátolta, a mutáns képes lesz szaporodni azon aminosav hiányában is. Ezen kolóniákat megszámlálva a kapott szám arányos lesz az indukált mutációk frekvenciájával. Ezen tesztek legismertebbje, amelyet a *Salmonella typhimurium* különböző mutációkat hordozó hisztidin auxotrof (külső hisztidin forrás függő) törzseivel végzünk, kidolgozójáról Ames tesztnek nevezzük. Ezen törzseket különösen alkalmassá teszik a bennük lévő egyéb – a sejtfal átjárhatóságát fokozó, a virulenciát csökkentő, a baktérium DNS hiba javító képességét csökkentő – mutációk, fokozva a teszt érzékenységét. Használunk még ún. forward mutációs tesztek is baktériumokon, melyekben legtöbbször valamely citotoxikus ágens ellen kialakuló rezisztencia szolgál indikátorul. Ezen tesztek alacsonyabb érzékenységük miatt kevésbé általánosak.

Eukarióta mutációs tesztek

Mivel eukariótákban és prokariótákban a genetikai információ szervezésében fontos különbségek vannak, feltételezhető, hogy a bakteriális tesztek nem mutatnak ki minden, az eukariótákban releváns mechanizmussal létrejövő mutációt. Ezen megfontolásból a gyógyszereket eukarióta rendszerekben is vizsgálni kell.

– *In vitro* emlőssejteken végzett mutációs tesztek. Az emlőssejteken *in vitro* forward mutációs és citogenetikai vizsgálatokat végeznek. Leggyakoribb használt sejtvonalak kínai hörcsög (V79, CHO) vagy eger (L5178Y) tumorokból deriváltak. A mutáció detektálása azon az elven alapszik, hogy a sejtek specializált enzimekkel rendelkeznek abból a célból, hogy saját szintézis helyett a környezetükben lévő nukleotid prekursorokat képesek környezetükből felvenni, és DNS-ükbe beépíteni, mely funkció

előnyös a sejt energiaháztartására. Ha a sejtet toxikus nukleotid analógok környezetébe helyezzük, a fent említett rendszerek képesek ezeket is a sejt belsőjebe transzponálni, ezzel a sejt halálát okozva. Azon sejtek, melyeknél ezen enzimek aktivitása elveszett, túlélnek a toxikus nukleotid analógokkal történő expozíciót, lehetővé téve a mutáció detektálását. Preferált enzimek a hipoxantin guanin foszforibozil transzferáz (Hgp_{rt}) és a timidin kináz (TK). A megfelelő toxikus nukleotid analógok a 6-tioguanin vagy a 8-azaguanin a Hgp_{rt}, és trifluorotimidin a TK gén tesztelésére. Mivel eukarióták a szomatikus gének két kópiáját is hordozzák, a fenotípusos kifejeződéshez a mutációnak mindkét génben létre kell jönnie, melynek valószínűsége meglehetősen alacsony. Ezért a kimutatáshoz X kromoszómához kötött enzimátikus működést kell detektálni hímváru egyedből származó sejtvonalon (pl. a Hgp_{rt} gén a V79 sejtvonalban), vagy a másik allélnak eleve hibásnak kell lennie (CHO Hgp_{rt} X kromoszóma veszteség, L5178Y TK+/-). A modell kiválasztásánál szempont, hogy a kínai hörcsög sejtvonalak kevésbé érzékenyeknek bizonyultak, továbbá egyrétegű tenyészetben hajlamosak a metabolikus kooperációra, azaz sejtközi plazmahidak kiépítésével a hiányzó enzim mRNS-ét át tudják adni a mutáns sejtnak, fals negatív eredményt produkálva. További hátránya ennek a rendszernek, hogy a Hgp_{rt} marker csak pontmutációk kimutatására alkalmas, kromoszóma rendellenességek kimutatására külön citogenetikai vizsgálatot (osztódásra indukált sejteket metafázisban megállítva a kromoszómák fénymikroszkópos morfológiai analízise) kell végezni, mely meglehetősen munkaigényes. Az eger lymphoma sejtvonalon (L5178Y TK+/-) végzett vizsgálat előnye, hogy jól működik szuszpenziós kultúrákban is, ahol a metabolikus kooperációra nincs lehetőség, klasztogén anyagokra is érzékeny, sőt a mutáns sejtek által képzett kolóniák mérete iránymutatást ad a két típusú mutáció arányáról.

– *In vivo* emlős mutációs tesztek. Az *in vivo* végzett vizsgálatok jellemzője, hogy az *in vitro* végzett metabolikus aktiválással szemben 2. fázisú, sőt nem máj eredetű metabolizáló enzimek is rendelkezésre állnak a toxikus metabolitok előállítására. A germinális sejtek mutagenézisére is csak *in vivo* vizsgálatok során kaphatunk információt.

Domináns letális teszt

E tesztben a szülő kezelésével létrehozott germinális sejt mutáció nyomán keletkező korai és késői magzati halálozást észleljük. Egéren és patkányon, leggyakrabban a hímvarsejtek mutációját tesztelik a fogamzóképes hímek egyszeri vagy max. 5 napos kezelésével, miután nyolc hétig hetente 2-3 kezeletlen nősténnyel

pároztatják, így biztosítva, hogy a spermatogenezis minden fázisa tesztelve legyen. A nőtényeket a vemhesség 14-19-ik napján felboncolják, a sárgatesteket megszámlálják, és a számból az élő magzatokat és a beágyazódás után elhalt magzatok helyén a méhnyálkahártyán található deciduomákat levonva megkapják a korai magzati halálozást. A korai és késői magzati halálozást a kontroll megfelelő számaival összehasonlítva kaphatunk információt a hímivarsejtekben a magzat életképtelenségét okozó mutációk számáról. A nőtényeket korai magzati fejlődés során kezelve a specifikusan a petesejtekre mutagén hatást ismerhetjük meg. Mivel az adatok analízise azt mutatta, hogy a germinális mutagének mindegyike mutagén a testi sejtekben is, a teszt nem nyert popularitást a gyógyszerjelöltek vizsgálatában.

Rágcsáló mikronukleusz teszt

Mikronukleusz képződés klasztogén anyagok hatására jön létre, amikor a centromérával nem rendelkező kromoszóma törmelékek az osztódási orsó által egyik leánysejt magjába sem szállítva valamelyik leánysejt citoplazmájában DNS festéssel láthatóvá tehetők. Csontvelőben, perifériás vérben vagy részleges májtávtólással regenerációra stimulált májban tesztelhető. A legjobban standardizált és legszélesebb körben elfogadott az egér vagy patkány csontvelői mikronukleusz teszt, ahol csoportonként öt hím állatot a különböző dózisu kezelés után 24 és 48 (esetleg 72) órával leölnek, lábszárcsontjuk velőürjét kimosva csontvelőszuszpenziót készítenek, majd festés után fénymikroszkópos analízisnek vetik alá. Legalább ezer éretlen (polikromáziás) vörösvérsejtet megszámlálva megállapítják a mikronukleusszal rendelkezők arányát, majd ezt a kontrollal összevetve értékelik. Újabban hatósági elfogadást nyert a teszt jobban automatizálható, egér perifériás vérből mikronukleusszal rendelkező polikromáziás vörösvérsejteket kimutató változata is. Amennyiben információ van arra, hogy a metabolizmusban kvalitatív ivari eltérés van, a tesztet nőtényeken is el kell végezni.

UDS teszt

A genetikai állomány épségén több ismert javító mechanizmus is öröklik. Ezek közül az egyik a hibás szakaszt kivágó és azt újonnan szintetizáló ún. „incision repair” rendszer, melynek fokozott működése fokozott DNS károsodásra utal. Patkányokat a tesztanyaggal és jelzett nukleotiddal kezelve – pl. 3H-timidin – a májmetszetek autoradiográfiáján az

UDS-es magok felett finom granulációt látunk, szemben a frissen osztódott sejtek magvainak erős reakciójával. Ezen sejtek számának a kontrollhoz való hasonlításával képet kaphatunk a tesztanyag által kiváltott javító aktivitásról.

Több száz mutagenitási vizsgálat került publikálásra, melynek csak elenyésző hányada állta ki az idő próbáját szenzitivitás, specificitás, reprodukálhatóság és kivitelezhetőség tekintetében. Az ICH folyamat egy minimális tesztcsomag kialakításához vezetett, melyben szereplő tesztek negativitása esetén a gyógyszerjelölt nem mutagénnek minősíthető. Ez áll a bakteriális reverz mutációs teszt öt specifikált törzsön metabolikus aktivációval és anélkül történő elvégzéséből, a gyógyszerjelölt *in vitro* emlőssejteken forward mutáció és klasztogénitászempontjából való teszteléséből (pl. CHO Hgprt és citogenetika, vagy egér lymphoma tk) és rágcsáló csontvelői mikronukleusz vagy egér perifériás vér mikronukleusz tesztből. Bár ezen tesztek mindegyikével extenzív validációs vizsgálatok történtek, egy teszt pozitív eredménye (különösen, ha az bakteriális teszt) nem jelenti azt, hogy anyagunk feltétlenül humán mutagén lenne. Ilyen esetben további tesztekkel kell kizárni az anyag mutagén potenciálját. Kétes esetben megfontolandó, hogy még az első emberi kipróbálás előtt a reprodukciót károsító és a karcinogén hatás vizsgálatára sort kerítsünk.

A dolgozat II. részét következő számunkban tesszük közzé.

IRODALOM

1. Dinya, E.: *Humán gyógyszerfejlesztés - A molekulatervezéstől a terápiáig*. Budapest : Medicina Könyvkiadó, 2006. ISBN 963 242 998 2. – 2. *Paracelsus, Teofrast*: Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Recepte. In: Septem Defensiones 1538. *Werke Bd. 2*. Darmstadt : ismeretlen szerző, 1965, old.: 508-513. – 3. *Haber, F.*: Zur Geschichte des Gaskrieges. *Fünf Vorträge aus den Jahren 1920–1923*. Berlin : Julius Springer, 1924, old.: 76–92.

Dányi, D.: *The place and role of non-clinical safety studies in the registration procedure of medicines. Part I.*

The article is a primer for the users of non-clinical safety data on the types, concepts and scientific reasoning behind performing non-clinical safety studies. Regulatory and practical considerations regarding timing of the studies are provided; furthermore quality and administrative issues are also discussed.

Nem kívánatos gyógyszerhatások megnyilvánulása váz-izomrendszeren: osteoporosis, hyperostosis, myopathia



Kun Judit

A mindennapi gyakorlatban számos olyan gyógyszerrel találkozunk, amelyek a mozgásszervet érintő nem kívánt hatásokkal, mellékhatásokkal rendelkeznek. A mozgásszervek toxikus elváltozásai az idegrendszer centrális, valamint perifériás részét ért káros behatások, direkt hatások, valamint különböző betegséghez társuló okok következményei lehetnek. Leggyakrabban a gyógyszerek váz-izomrendszeren direkt módon kifejtett károsító hatásaival kell számolnunk, ilyenek lehetnek: végtagfájdalom, myalgia, arthralgia, hátfájás, csontelváltozások (osteoporosis, osteosclerosis), myopathia (izomfájdalom, izomatrófia, izomhipertrófia), hyperostosis. A nem kívánt hatások megjelenése és erőssége a gyógyszer farmakológiai hatásain kívül függ az adott készítmény dózisától és az adagolás időtartamától is.

Osteoporosis

Az osteoporosis az egyik leggyakoribb betegség napjainkban. Átlagosan a lakosság mintegy 10%-át érinti, de az 50 év feletti populációban prevalenciája már elérheti a 30%-ot is. Az osteoporosis a csontrendszer szisztémás betegsége, amely a szerves és szervetlen állomány fogyásával, a mikroarchitektúra megbomlásával jár. Mindez a csontszövet szilárdságának csökkenéséhez, a csonttörékenységek fokozódásához vezet. A betegség sokáig tünetmentes volta miatt nevezik gyakran az osteoporosist néma járványt okozó kórképnek. Az osteoporosis, mint biológiai folyamat önmagában panaszt nem okoz. A klinikai tüneteket okozó osteoporosis esetén a csontszövet fogyása már mikroszkópos vagy makroszkópos törésekkel jár együtt. Ha nem makrotörésről van szó, akkor a fájdalom elsősorban a gerinc és a medence táján jelentkezik.

Annak megítélése, hogy a gyógyszerek mennyiben játszanak szerepet az osteoporosis „járványban” nehéz, mert megbízható epidemiológiai adatokkal nem rendelkezünk

Glükokortikoid okozta osteoporosis (szteroid osteoporosis)

A szervezeti glükokortikoid koncentráció fiziológiást meghaladó mértéke, akár endogén (pl. Cushing-kór),

akár exogén eredetű, osteoporosis kialakulásához vezet. Az exogén, terápiás célú glükokortikoid bevitelhez kapcsolódóan, a kortikoszteroid kezelés során kialakuló csontvesztés mértéke függ az alkalmazott dózistól és a terápia időtartamától. A trabeculáris csontok ásványi anyag tartalmának csökkenése általában jelentősebb, mint a corticalis szerkezetű csontoké. Ennek megfelelően a csonttörés leggyakrabban a csigolyákat érinti, a Cushing-kóros, iatrogen Cushing szindrómás betegek egyharmadában csigolyatörés következik be. Annak a betegnek, aki folyamatos szteroid kezelésben részesül (pl. rheumatoid arthritis) combnyaktörési kockázata kétszeres a szteroidot nem szedőkhöz képest. Gyakoriak azok a betegségek, melyek gyógyításában kortikoszteroidokat használnak, azonban önmagukban is hajlamosítanak az osteoporosisra (pl. asthma bronchiale). A csontbontás fokozódik, csökken a kalcium bélből való felszívódása, fokozódik az ürülése a vesén át, fokozódhat a parathormon produkció, esetleg az érzékenység. Mindezek mellett krónikus kortikoszteroid kezelés mellett gyakori a sekunder hypogonadismus, csökkenhet a növekedési hormon termelődése, és valószínű, hogy a prosztaglandinok szintézisének gátlása is szerepet játszik a csontvesztésben. A glükokortikoidok által okozott csontvesztés visszafordítható időben elkezdett D-vitamin- és kalciumpótlással. Az inhalációs és lokális szteroid-kezelés az orális adagoláshoz viszonyítva kevésbé emeli a csonttörések kialakulásának kockázatát [1, 2, 3].

Protonpumpa-gátlók okozta osteoporosis

A protonpumpa-inhibitorok (PPI) alkalmazása kapcsán emelkedik a csípőtáji törés kockázata, és ez a kockázat a nagy-dózisú PPI-kezelés alatt álló betegeknél a legmagasabb. A protonpumpa-gátlók megzavarják a kalcium felszívódását azáltal, hogy hypoclorhidriához vezetnek, de gátolják az osteoclastok működését is az intracelluláris vakuolumok protonpumpáinak gátlásával. A PPI terápia indikálásakor gondolni kell a fokozott kockázatra és a betegségnek megfelelő, legkisebb hatékony dózist, a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. Különösen a tartós és nagy dózisú kezelést igénylő idős betegeknél van szükség a kalciumpótlás fontosságának hangsúlyozására [4].

Szelektív szerotonin visszavétel gátlók okozta osteoporosis

A szerotonin rendszer tartós farmakológiai befolyásolása megzavarhatja a csont anyagcserét is, csökkenhet a csont sűrűsége és ezáltal nő a törések valószínűsége. Egy külföldi kutatás eredménye szerint az SSRI-t szedők körében kétszer gyakoribbak voltak a csonttörések [5].

Heparin okozta osteoporosis

Hosszan tartó heparin adást (több hónap) követően, elsősorban nagyobb adagok alkalmazásakor és különösen arra hajlamos betegeknél osteoporosis fejlődhet ki az osteoblastokra gyakorolt negatív hatás révén, melynek következtében csökken a csontképződés, mindemellett gyorsul a csontreszorpció sebessége is. Az alacsony molekulású heparinokkal (LMWH) kapcsolatban viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, de az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, kisebb az osteoporosis kialakulásának kockázata [1, 2].

Egyéb hormonok

Az *l-tiroxin* > 0,093 mg/nap adagolás csontreszorpcióhoz vezet, ami a THS alacsony értékével hozható összefüggésbe. Az *aromatáz-gátlók* és *antiandrogének* alkalmazása során fellépő alacsony ösztrogén szint következtében fokozódhat a csonttörések valószínűsége. Az anastrozol nem védi a csontokat (nem szelektív ösztrogén receptor modulátor, mint a tamoxifen!), ezért csont-izületi panaszok, fokozott csontvesztés és a csonttörések számának emelkedése kíséri évekig tartó adagolását. Biszfoszfonátokkal megelőzhető az anastrozol csontokra gyakorolt ilyen negatív hatása [1]. Az osteoporosist kiváltó gyógyszereket, a kiváltás lehetséges hatásmechanizmusát a **I. táblázatban** foglaltuk össze.

Hyperostosis

A hyperostosis a csigolyákat összekötő szalag meszesedése. Hyperostosis esetén feltételezhető az osteoblastok fokozott működése és a rostos porc enchondrális csontosodása. A csont turnover és remodeling szabályozásában résztvevő lokális faktorkok részben az osteoblastokra, részben az osteoclastokra hatva, minden bizonnyal kulcsszerepet játszanak a jelenség kialakulásában. A diffúz idiopathiás skeletális hyperostosis (DISH) krónikus degeneratív mozgásszervi betegség, melynek lényege az íntapadás (enthesis) fokozott csontosodási hajlama. Alaptünete a gerinc elülső hosszanti szalagjának elcsontosodása, szubjektív tünete lehet a hátfájás.

Izotretinoin

Valamennyi A-vitamin származék (retinoid) hatással lehet a csontokra, izmokra és inszalagokra, és ízületi vagy izomfájdalmat okozhat, de különösen sok közlés van az izotretinoinra vonatkozóan. Becslések szerint az izotretinoint szedő betegek 15%-ánál alakulnak ki csont- és izomrendszeri tünetek a kezelés alatt. Az izotretinoin az inak és inszalagok meszesedését is okozhatja. Egyes beszámolók szerint bizonyos betegeknél az izotretinoin szedése után leállt a növekedés. Emellett csonttörésekről és a törött csontok gyógyulásának lassulásáról is érkeztek bejelentések az izotretinoin szedésével összefüggésben. Az izotretinoin nagy adagban és hosszú ideig alkalmazva megzavarja a csontanyagcserét, így az ásványianyag-tartalom csökkenését, a csontok elvékonyodását, az epiphysisek korai záródását, valamint hyperostosist és periostosist okozhat. Ezen hatások oka az, hogy a többi retinoidhoz hasonlóan az izotretinoin is gátolja az új porc képződését, késleltetve ezzel az epiphysealis lemezben porc csontosodását, lelassítja a növekedést és ezt követően leállítja az összes meglévő porc csontosodását [6]. Egy külföldi tanulmányban 30 órális retinoid terápiában részesülő beteget figyeltek több éven keresztül. Egy betegnél alakult ki diffúz idiopathias hyperostosis. Egy másik vizsgálatban 31 betegből 3-nál észleltek radiológiai vizsgálattal csontrendszeri elváltozásokat a hosszú távú retinoid terápia következményeként [7]. Nagy dózisú izotretinoint (1 mg/ttkg) szedő aknés betegeknél az izotretinoin 6 hónapos alkalmazása után csökkent a csontsűrűség. Azonban az egyszeri 4-6 hónapos izotretinoin kúrában (kumulatív dózis: 120 mg/kg) részesülő betegeknél nem jelentkezett klinikailag jelentős negatív hatás a csontanyagcsere tekintetében. A meszesedések többsége tünetmentes és klinikailag nem jelentős [8].

Myopathia

A myopathia az izomzat különböző okok miatti megbetegedésének általános elnevezése. A myopathiák lehetnek idegrendszerrel összefüggő (neurogén) vagy izom eredetűek (myogén).

Az izombetegségek leggyakoribb tünetei izomgyengeség, izomtónus zavarai (izommerevség, görcsök), izomfájdalom, az izom zsíros vagy kötőszövetes átalakulása (dystrophia), izomsorvadás (atrophia).

Számos gyógyszer összefüggésbe hozható a nem kívánt muscularis hatásokkal. Ilyenek a szteroidok, sztatinok, fibrátok, immunszuppresszánsok, antivirális szerek, kolchicin, amiodaron, néhány daganatellenes készítmény. Ezen gyógyszereket kombináltan alkalmazva fokozódhat a myopathia előfordulási gyakorisága és súlyossága (pl. sztatin és fibrát, ciklosporin és kolhicin) [9, 10].

I. táblázat

*Osteoporosist kiváltó gyógyszerek**

Gyógyszercsoport	Hatóanyagok	Hatásmechanizmus	Kezelés
Glükokortikoidok	prednizolon, dexametazon, metilprednizolon, triamcinolon, bétametazon	Csökkent csontképződés, csökkent osteoblast differenciálódás és funkció, fokozott csontreszorpció	Kalcium, D-vitamin, biszfoszfónát
Protonpumpa gátlók	omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, ezomeprazol	Csökken a bélből a kalcium felszívódása, az intracelluláris vakuolumok protonpumpáinak gátlásával az osteoclastok működése is csökken	Váltani H2-antagonistára, kalciumpótlás
SSRI (szelektív szerotonin visszavétel gátlók)	paroxetin, szertralin, fluoxetin, citalopram	A szerotonin receptorok és transzporterek az osteoblastokon és osteocytákon befolyásolják a csontanyagcserét	Kalcium, D-vitamin, biszfoszfónát
Heparinok		Csökkent csontképződés, megnövekedett csontreszorpció	Fondaparinux kezelésre áttérni
Tiroid hormonok	L-tiroxin	Fokozott csontfelszívódás, citokin termelés	Kalcium, D-vitamin, biszfoszfónát
Aromatáz-gátlók	letrozol, anasztrozol	Fokozott csontanyagcsere	Biszfoszfónát
Nemihormonok és rokon vegyületeik	medroxiprogesteron acetát, GnRH agonisták	A petefészek hormon termelésének csökkentése	A gyógyszer elhagyása
Antiepileptikumok	fenitoin, valproinsav, karbamazepin	A mechanizmus nem teljesen tisztázott, a D-vitamin anyagcsere felgyorsulhat	Kalcium, D-vitamin
Kacsiuretikumok	furoszemid	Gátolja a kalcium reabszorpciót	Váltani
Immunuszuppresszánsok	ciklosporin, takrolimus, metotrexát	Jelentősen növelik a csontreszorpciót, a D-vitamin fokozott metabolizmusa következtében kialakuló másodlagos hyperparathyreosis	Kalcium, D-vitamin, biszfoszfónát
Vírusellenes készítmények	zidovudin, lamivudin	Csontfelszívódás fokozása az osteoclast tevékenység növelésével, a csontképződés határfokának rontása az osteoblastok mitokondriális károsítása által	Kalcium, D-vitamin, biszfoszfónát
Thiazolidindion	pioglitazon	Csökkent osteoblast képződés, a megnövekedett IGF-1 szint következtében csökkent csontképződés, megnövekedett osteoclast differenciálódás és csontreszorpció	A gyógyszer elhagyása
Orális antikoagulánsok	warfarin	Csökken a mátrixban az osteocalcin	váltani

*Forrás: *Mazziotti, et al.: Drug-induced Osteoporosis: Mechanisms and Clinical Implications, The American Journal of Medicine 123, 877-884 (2010).*

Szteroid myopathia

A hosszan tartó glükokortikoid kezelés következményeként kialakuló vázizom sérülést más néven szteroid myopathiának nevezzük, amely izomgyengeséggel, izomfájdalommal és izomsorvadással jár együtt. Hasonló a krónikus alkoholos myopathiához. Szteroid

myopathia általában az erős hatású, fluorozott szteroidok (dexametazon, betametazon, triamcinolon) alkalmazása során léphet fel, de a jelenséget megfigyelték már a nem-fluorozott származékoknál (prednizolon, hidrokortizon) is [13].

A kortikoszteroidok okozta izomorvadás kialakulása ún. iatrogen Cushing tünetegyüttes részeként ér

II. táblázat

A toxikus myopathiák típusai és kiváltó tényezői

A toxikus myopathiák patológia mechanizmusuk alapján	Főbb kiváltó tényezők
nekrotizáló myopathia	sztatinok, fibrátok, amiodaron
vakuoláros myopathia	malária elleni szerek (klorokin)
gyulladásos myopathia	tiol-származékok (SH- csoport), D-penicillamin, szulfonamidok, interferon-alfa, fenitoin, prokainamid, levodopa, propiltiouracil
mitokondriális myopathia	antivirális szerek (zidovudin)
protein szintézis károsodása (szteroidok myopathia)	szteroidok
hypokalémiás myopathia	vízajtók glicirrhizin (édesgyökér) krónikus alkoholfogyasztás

telmezhető, azaz a negatív feed-back hatás következtében létrejövő fokozott fehérjebontás miatt a végtagok izomzata csökken. Glükokortikoidok okozta myopathiákban a szövettani vizsgálat a 2. típusú izomrostok abszolút számának és arányának csökkenését mutatja, emellett gyulladásra utaló jelek nem láthatóak. Szövettani vizsgálat segíthet elkülöníteni a kórképet egyéb pl. gyulladásos eredetű myopathiáktól [13].

Kortikoszteroid indukálta myopathiában a szteroid adagjának csökkentése javítja a myopathia tüneteit, azonban a beteg alapbetegsége a gyógyszer adagjának csökkentését nem mindig teszi lehetővé. Az izomgyengeség kezelés nélkül hosszú ideig fennáll, de megfelelően végzett mozgásterápia jelentős javulást, izomerő fokozódást eredményez. A kortikoszteroid indukálta myopathiák eseteiben a terápia hatékonyságát a vázizmok erejének fokozódása jelzi, ezért fontos az izomok erejének rendszeres vizsgálata.

Akut myopathiáról számoltak be nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés esetén, mely leggyakrabban neuromuscularis transzmissziós rendellenességben (pl. myasthenia gravisban) szenvedő, vagy neuromuscularis blokkolókat (pl. pankuroniumot) kapott betegeknél jelentkezhet. Az akut myopathia generalizált, érintheti a szem körüli és a légzőizmokat is, valamint tetraparesist is okozhat. A kreatinin-kináz (CK) szintjének emelkedése is kialakulhat. A kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően a klinikai javulás vagy gyógyulás hetekig, akár évekig is elhúzódhat [9, 10, 12, 13].

Sztatin myopathia

A sztatinok dózisának növelése fokozza a nem kívánt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a myopathia. Még ma sem teljesen ismert kialakulásának pontos pathomechanizmusa. A tipikus sztatin indukált myopathiára jellemző az izomfájdalom, nyomásérzékenység, izomgyengeség és az emelkedett CK szint [12].

A sztatinok által okozott izombántalom lehet:

1. *izomfájdalom* (myalgia), izomgyengeség az izomrostok megbetegítése nélkül. A gyógyszeres terápia

felülvizsgálata, esetleg elhagyása, hatóanyagváltás lehet szükséges;

2. az *izomrost* betegségével (myopathia) összefüggő. Sokszor nehezen különíthető el az előző szituációtól. A gyógyszeres terápia megszakítása szükséges;

3. ritka esetben az izomzat pusztulásával, izomszövet szétesésével (rhabdomyolysis) jár. Rossz gyógyszer-választás, több gyógyszer kölcsönhatása, gyógyszer átalakulását, kiürülését befolyásoló betegségek (máj, vese) esetén fordulhat elő [11, 12, 13, 14].

Egyes vizsgálatok szerint a meglévő metabolikus károsodás provokálódik a sztatinkezelés során. Ez nem gyulladásos eredetű, hanem toxikus, mások feltételezik az autoimmun reakció szerepét is. A sztatin gátolja az izommembrán glükoprotein szintézisét, csökkenti az ubiquinon koncentrációt a mitochondriumban, melynek eredményeként súlyos energia deficit alakul ki. Az izommembrán klorid-csatornáinak aktivációja elmarad, és ennek következtében növekszik az intracelluláris kalcium koncentráció, amely a membrán funkciókárosodásához vezethet. Ebben a folyamatban jelentős szerepe lehet a sztatinok lipid oldékonyságának is, a lipofil sztatinok könnyebben jutnak be az izomsejtekbe és kifejezettebb izomkárosító hatást képesek kifejteni. Ezen kívül a citochrom P450-en keresztül történő metabolizáció gátlása (interakció!) is hozzájárulhat a nem kívánt mellékhatások kialakulásához [13].

Összefoglalás

A gyógyszerek váz-izomrendszert érintő nem kívánt hatását több tényező is befolyásolja. A nem kívánt hatás függ az adott gyógyszer elsődleges farmakológiai hatásától, dózisától, az adagolás időtartamától, a beteg aktuális állapotától, életkorától, egyéb társult betegségtől, a gyógyszer-kombinációkban történő alkalmazástól. A jelentkező hatások, tünetek lehetnek enyhék vagy erősebbek, reverzibilisek, de akár irreverzibilisek is. Fontos ismerni, időben felismerni, mint nem kívánt gyógyszerhatást valamely mozgásszervi kellemtelen tünetet, ezáltal a súlyosbodást, irreverzibilitást megelőzni.

IRODALOM

1. Zofková, I.: Drug induced osteoporosis; Vnitr Lek. 59(1), 59-63 (2013). – 2. Mazziotti, G., Canalis, E., Giustina, A.: Am J Med. 123(10), 877-84 (2010). – 3. Sewerynek, E., Stuss, M.: Aging Health. 8(5), 471-477 (2012). – 4. Seprődi, B.: JAMA 296, 2947-2953 (2006). – 5. Doheny, K.: Do Antidepressants Make Bones Brittle? Whashington Post, 2008. Jul., 11. – 6. DiGiovanna JJ.: J Am Acad Dermatol. 45(5), S176-82 (2001). – 7. Montag, M., Reiser, M., Hamm, H., Traupe, H., Vogt, H.J.: Radiologe 28(7), 320-5 (1988). – 8. Kilcoyne, R.F., Cope, R., Cunningham, W., Nardella, F.A., Denman, S., Franz, T.J., Hanifin, J.: Invest Radiol. 21(1), 41-4 (1986). – 9. Finsterer, J.: Nervenarzt. 77(6), 682-6, 688-93 (2006). – 10. Le Quintrec, J.S.: Baillieres Clin Rheumatol. 5(1), 21-38 (1991). – 11. Schoser, B.G., Pongratz, D.: Internist (Berl). 46(11), 1198-206 (2005). – 12. Coquet, M., Bannwarth, B., Henin, D.: Rev Prat. 51(3), 278-83 (2001). – 13. Owczarek, J., Jasińska, M., Orszulak-Michalak, D.: Pharmacological Reports 57, 23-34 (2005). – 14. Mastaglia, F.L.: Drugs 24(4), 304-21 (1982). – 15. Anu Prabhala, M.D., Rajesh, Garg, D.M., Paresh, Dandona, M.D.: Arch Intern Med. 160, 1199-1203 (2000).
- K u n , J.: **Drug induced musculoskeletal disorders (osteoporosis, hyperostosis, myopathies)**

Kőhegy Gyógyszertár, Pomáz, Jankovich Gy. u. 2. - 2013

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság idén, a 2012. évi személyi jövedelemadók 1%-ának felajánlásából 212.873 Ft-ot kapott, melyet sikeres pályázatot benyújtó fiatalok Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. rendezvényen való részvételének támogatására fogunk felhasználni.

Felajánlásait köszönjük, s kérjük, hogy ez évi SZJA 1%-uk felajánlásával is segítsék törekvéseink megvalósulását.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
elnöksége

AKTUÁLIS OLDALAK

Gyógyszerészet 57. 628-629. 2013.

CONGRESSUS PHARMACEUTICUS HUNGARICUS XV.

Interjú prof. Szökő Éva elnök asszonnyal a kongresszusról

– Tisztelt Elnök Asszony! A Gyógyszerészet olvasói, és akik a Társaság honlapját figyelemmel kísérik, jó ideje tudhatják, hogy jövő év tavaszán Budapesten rendezi a Társaság a XV. Nemzeti Gyógyszerésztudományi Kongresszusát, közkeletű rövidítéssel a CPhH-t. Mikor és miért született meg erről a döntés?

– Mint tagjaink számára jól ismert, a CPhH Társaságunk legfontosabb tudományos rendezvénye, amit általában két-háromévenként rendezünk. A legutóbbit azonban 2009-ben tartottuk. Ezért is volt a múlt év decemberében megválasztott elnökségünk egyik első döntése, hogy határoztunk a CPhH megrendezéséről és időpontjáról. A résztvevők várható száma miatt

– ami reméljük, hogy a korábbi éveknek megfelelően magas lesz –, a lehetséges helyszínek tekintetében elég szűk választási lehetőségünk volt. Ezt figyelembe véve, valamint a rendezvény tudományos programjához, a gyógyszerészet különböző területeiről érkező résztvevőkhöz méltó helyszíneként a Budapest Kongresszusi Központ mellett döntöttünk, ami már korábban is több sikeres CPhH-nak adott helyet.

– Elkészült a kongresszus emblémája is, amely sok vonatkozásban a korábbi kongresszusokat idézi fel. Az emblémán szereplő jelmondat azonban új: a hagyományokra és a harmadik évezred kihívásaira utal, és erre rimel az emblémán szereplő régi latin mondás is. Ennek magyar fordítása szerint „Változnak az idők, és mi változunk velük”. Mit szeretnének ezekkel a szimbolikus elemekkel üzeni a Társaság vezetői a gyógyszerészeknek?

– Valóban, a pajzs szokásos eleme a CPhH emblémájának, ami utalás arra, hogy rendszeres kongresszusaink egyik soron következő tagjáról van szó. Nyilván sokakban idézi a korábbi sikeres kongresszusok emléket, s mintegy hívásként szolgál a következőn való részvételre. Társaságunk jövőre ünnepli alapításának 90. évfordulóját. A közel száz év alatt számos sikert értünk el. Jól működő, nagy hagyományokkal rendelkező, nemzetközileg ismert Társaságot hoztak létre elődeink. Kiemelkedően eredményes időszaka volt ez a hazai gyógyszerészetnek, köszönhetően elsősorban a



nemzetközileg magas színvonalú gyógyszerkutatásunknak, gyógyszeriparunknak. Ezért fontos számunkra az értékek megőrzése, de talán még ennél is fontosabb, hogy képesek legyünk alkalmazkodni a gyógyszerészet időről időre megújuló igényeihez. A tudományos ismeretek bővülése miatt gyorsan változnak a gyógyszerkutatás és fejlesztés trendjei, az alkalmazott technikák és technológiák, ami folyamatosan korszerűsödő ismereteket, új készségeket követel mindnyájunktól. Az egészségügy rendszerébe integrált kórházi és közforgalmú gyógyszerészet fejlődése is mind újabb követelményeket támaszt, egyre inkább előtérbe helyezve a megalapozott és napra kész tudáson alapuló, betegköz-

pontú gyógyszerellátást. Tehát ha továbbra is sikerek szeretnénk lenni, akkor gyorsan kell követnünk a változásokat, s lehetőség szerint magunknak is részt venni a fejlődés irányainak meghatározásában. Ezért kell hivatásunk változását követve változni nekünk magunknak is, hogy változatlanul sikeresek lehessünk. Ezt leginkább az új eredmények és ismeretek átadásával, szakmai vitákkal érhetjük el, amiknek egyik fontos fóruma lehet a CPhH.

– Kik a kongresszus tudományos és szervező bizottságának a tagjai?

– A tudományos bizottság tudományos alelnökünk, Soós Gyöngyvér professzor asszony vezetésével működik. Tagjai szakosztályaink és szervezeteink vezetői, akik elsősorban a kongresszus szekcióprogramjainak összeállításáért felelősek. Döntés született arról, hogy interdiszciplináris szekcióprogramok kialakítására törekszünk, azaz azt szeretnénk, ha egy témakörhöz kapcsolódóan több tudományterületről hangzanának el előadások egy-egy szekcióban, az adott témát több szempont szerint bemutatva. A kongresszus szervezőbizottsága Takács Gézáné rendezvényi titkár vezetésével dolgozik. Itt kapnak feladatot az elnökség tagjai mellett a Kórházi, az Ipari és a Budapesti Szervezet képviselői is. Jelenlegi legfontosabb feladatuk a rendezvény lehetséges szponzorainak a megkeresése, támogatások szervezése.

– *Ahogy az előzetes tájékoztatóból kitűnik, a kongresszuson valamennyi gyógyszerészeti tudományterületről várnak előadásokat. Van-e már döntés a plenáris előadásokról? Kik lesznek a többi előadók, és hogyan történik a szakmai-tudományos programok szervezése?*

– Igen, a plenáris előadások, előadók tekintetében már döntés született. A jelmondatnak megfelelően a múlttól a jövőig terjedő áttekintés jellemzi a kongresszus plenáris előadásait. A megnyitót követően Társaságunk és a hazai gyógyszerkutatás eredményeiről hangzik el két előadás. A második napon a felfedező gyógyszerkutatástól a gyógyszerek terápiás alkalmazásáig terjedően szeretnénk bemutatni a gyógyszer tudományok különböző területeinek jelenlegi helyzetét az egyes szakterületek kiváló képviselőinek előadásaival. A harmadik, záró napon pedig a jövőnek szentelve a kutatás, a gyógyszerellátás és a gyógyszerészképzés területén várható változásokat tekintenénk át. Erre a napra a nemzetközi gyógyszerész szervezetek, a FIP, EUFEPS képviselőit és az európai gyógyszerészképzést áttekinthető projekt egyik vezetőjét is szeretnénk megnyerni előadónak. A szekciók témái is körvonalazódnak. Ezekre az összeállításukért felelős szakosztályelnökök kérnek fel előadókat, illetve a kongresszusra előadást bejelentők közül kerülhetnek be azok, akiknek témája kapcsolódik valamelyik szekció tervezett témájához.

– *A tervek szerint milyen lesz a kongresszus programstruktúrája?*

– A kongresszus mindhárom napján lesznek szekcióprogramok is a plenáris előadások mellett. Tizenkét előadás-szekciót tervezünk, amit négy blokkban tudunk elhelyezni, tehát három szekció programjai futnak majd párhuzamosan. Ez közel száz előadást jelent. Az előadások mellett kiemelten fontosnak tartjuk poszterek bemutatását, hiszen számos olyan értékes és fontos eredmény van, amelyek a szekciók tervezett témáihoz szorosan nem kapcsolódnak, de feltétlenül szeretnénk, ha nyilvánosságot kapnának.

– *A legutóbbi CPhH-n sikeresek voltak a gyakorlat-orientált tréningek. Tervezik-e ezek újbóli megszervezését és ha igen, milyen témákban?*

– Az utolsó nap délutánjára tervezünk ilyen tréningeket, ami elsősorban a gyógyszerellátásban dolgozó kollégáknak szóló része a kongresszus programjának. A három tréning témája igen változatos. A depresszióban, Alzheimer kórban szenvedő betegekkel kapcsolatos speciális gyógyszerészeti feladatokkal foglalkozik az egyik. A másik témája a gyógyszeralkalmazás komplex elemzése és értékelése, a harmadiké pedig a daganatos betegek biológiai gyógyszerekkel való kezelésének áttekintése. Mindhárom téma aktuális, amivel érdemes foglalkozni. Ezért is határoztunk úgy, hogy napijeggyel is látogatható a kongresszus utolsó napja, amikor a tréningek is lesznek, hogy azok is ott lehessenek, akiknek a munkája esetleg nem engedi meg, hogy végig részt vegyenek a kongresszuson.

– *Ha valaki posztert szeretne bemutatni, mikor és kinnél kell jelentkeznie?*

– A kongresszusi regisztrációra és az előadás vagy poszter bejelentésére is a kongresszus honlapján (www.cph2014.hu) keresztül van lehetőség december 1-ig. A tudományos bizottság ezt követően dönt ezek elfogadásáról és alakítja ki a szekciók végleges programját. A fiatalokat különösen szeretném biztatni arra, hogy eredményeiket mutassák be a kongresszuson. Szeretnénk, ha változatos lenne a poszter szekciónk, tükrözve a gyógyszerészet sokszínűségét.

– *A szervezéssel egy külső céget bíztak meg. Miért, és mit várnak tőlük?*

– Egy nagy kongresszus megrendezése profi szervezést kíván. Számos olyan kongresszus-szervező cég van, akiknek nagy tapasztalatai vannak a technikai lebonyolításban. Ezért ezt a részt rájuk hagynánk, az elnökség a kongresszus szakmai programjára szeretne nagyobb figyelmet fordítani. Persze emellett arra is, hogy minél több csatornán eljuttassuk az információt azokhoz, akiknek fontos lehet a kongresszuson való részvétel. Hisz a CPhH kiváló lehetőség a gyógyszer- és gyógyszerészeti tudományok területén tevékenykedőknek tudományos, szakmai eredményeinek bemutatására, és valamennyi résztvevőnek új ismeretek szerzésére, valamint a gyógyszerészet jövőjét érintő kérdések megvitatására.

– *Olvasom, hogy a részvételi díjak a jelentkezés időpontjától és attól is függenek, hogy tagja-e a résztvevő a Társaságnak? A tagsági viszonyal járó kedvezmény jóval nagyobb a tagdíjnál. Miért?*

– Az általános, hogy a korán jelentkezők számára kedvezőbbek a részvételi díjak. Hogy miért biztosítunk a tagdíjat meghaladó mértékű kedvezményt az MGYT tagjainak? Nem nehéz kitalálni, hogy azt szeretnénk, ha minél többen csatlakoznának Társaságunkhoz. Nem csak a kongresszus idejére, hanem a kongresszusok közötti időszakban is részt vennének szakosztályaink, szervezeteink munkájában, különböző programjaikon, amikből szerencsére sok értékes és érdekes van minden évben.

– *Mint a Társaság elnöke, mit vár a kongresszustól, és mikor lenne elégedett?*

– Szeretnénk olyan tudományos, szakmai programot összeállítani, ami egyaránt vonzó a gyógyszerészet számos, különböző területén dolgozó kollégáknak. Olyat, amiben megtalálják nem csak a számukra fontos, aktuális témákat, de rácsodálkozhatnak más területek szakmai-tudományos eredményeire is. A kongresszus sikerét azonban nem csak a szakmai program minősége szabja meg, hanem az is, hogy mennyire aktívak a résztvevők. Azt tartanám tehát igazi sikernek, ha a korábbi kongresszusokhoz hasonlóan sokan jönnének és sok kérdés, élénk vita jellemezné a szekciókat.

(hankó)

HÍREK

A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

KUTATÓK ÉJSZAKÁJA

Immár hagyománnyá válik, hogy a Semmelweis Egyetem évente megrendezi a Kutatók éjszakáját, amikor az érdeklődő nagyközönség számára bemutatjuk intézeteink, klinikáink gyógyítás-kutatással összefüggő tudományos módszereit és eredményeit. Ebből a kezdeményezésből szeptember 27-én a Gyógyszerésztudományi Kar is kivette a részét, két helyszínen fogadta a vendégeket. Jelmondatunk a következően hangzott: „Képes vagy! A hatóanyagtól a patikáig.” Prof. Zelkó Romána dékán aszszony irányításával fiataljaink kiváló prezentációkat állítottak össze, és órákon keresztül álltak az érdeklődők rendelkezésére. Az Ajtósi Dürer soron a Professzorok házában négy kari intézet standjának felállítására került sor.

- A Farmakognóziai Intézet gyógynövények extrakciójával vonult fel.
- A Gyógyszerészi Kémiai Intézet egyes hatóanyagok pl. a kinin-szulfát azonosítását és fluoreszkáló reakciókat mutatott be.
- A Gyógyszerészeti Intézet három standon is szerepelt, mikrokapszulák, pelleték módosított hatóanyag leadásával, tabletták ellenőrző vizsgálatával, valamint kúp, globulusz és kenőcskészítéssel.
- A Szerves Vegytani Intézet molekula modellezést sze-



Kleiner Dénes Ph.D. (Farmakognóziai Intézet)
gyógynövények extrakcióját mutatja be

repeltetett aminek a nehézségi fokát az érdeklődők életkorához és felkészültségéhez tudta szabni.

Igen érdekesen színesítette a bemutatók kínálatát az ELTE Kémiai Intézete Analitikai Kémia tanszékének oszcillációs reakciókat bemutató asztala.

Két érdekességet a „fellegvárunkban” tártunk a közönség elé. Az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet receptura részlegén a magisztrális gyógyszerkészítés rejtelseivel ismerkedhettek a betérők. A Hőgyes Tömb másik szegletében a 600 MHz NMR készülékkel vizsgálható csodálatos világba kukkanthattak be a fiatalok. Erre az alkalomra egy film készült, amely



A Gyógyszerésztudományi Kar plakátja



Balogh Balázs tanársegéd a Szerves Vegytani Intézetből
molekula-modellezést mutat be a legifjabbaknak



Kállai Szabó Nikolett adjunktus (Gyógyszerészeti Intézet) tablettá kioldódást végeztet

intézeteink legérdekesebb és legeredményesebb kutatásait mutatta be. Az ipari gyógyszergyártás és gyógyszer-vizsgálatot fő szponzorunk az EGIS Gyógyszergyár szemléltette egy igen érdekes DVD-n. E helyen is köszönetet mondunk segítségükért.

Az érdeklődésre nem lehetett panaszunk! Főleg az iskolások éltek ezzel a lehetőséggel, de meglett korú emberekkel is találkozhattunk. Ezzel a rendezvénnyel egyetemünk kivonult az ún. „elefántcsonttoronyból” és gazdag ízelítőt nyújtott a patinás falak között végzett munkáról. A lakosság így jobban megismerhette az Egyetem életét, a fiataloknak pedig hasznos tanáccsal szolgálhatta a pályaválasztást illetően.

Stampf György

HÍREK SZEGEDRŐL

120 éve született Szent-Györgyi Albert

A Nobel-díjas biokémikus 1893. szeptember 16-án született Budapesten, 1940-41-ben a szegedi egyetem rektora volt. Izolálta a C-és a P-vitamint, és más fontos élettani és biokémiai felfedezéseket is tett. Munkásságát 1937-ben orvosi és élettani Nobel-díjjal ismerték el. Egész alakos bronzszobrát, a mátészalkai Bíró Lajos alkotását, aki kezében pipát tartó, a járókelők között sétáló emberként ábrázolta a legendás hírű alapkutatót, Botka László polgármester avatta fel a Dugonics téren, a Rectori Hivatal előtt. Köszöntőt mondott Szabó Gábor akadémikus, rektor (*Délmagyarország*, 2013. szeptember 16.).

Ismét a világ-elitben a szegedi egyetem

A sanghaji Jiao Tong University 2003 óta állítja össze a világ legkiválóbb felsőoktatási intézményeinek sorrendjét, az *Academic Ranging of World University*-t. 2013-ban az ELTE a 301-400., az SZTE a 401-500. helyet szerezte meg. Így az SZTE ismét a világ legjobb ötszáz intézménye között szerepel (*Délmagyarország*, 2013. augusztus 28.).

Mérlegen az egyetem

A brit Quackquarelli Symonds (QS) 2004 óta minden évben elkészíti a felsőoktatási intézmények világrangsorát. Ennek alapja az oktatók és hallgatók aránya, a tudományos munkák idézési gyakorisága, ill. a külföldi hallgatók és az oktatók száma. A Szegedi Tudományegyetem – a megszorítások ellenére – az 501-550. helyre került, s ezzel az itthoni egyetemek közül az első helyen áll. Az ELTE az 551-600., a Debreceni Egyetem a 601-650., a Corvinus Egyetem a 651-700. közötti helyek egyikét szerezte meg (*Délmagyarország*, 2013. szeptember 11.).

Nemzetközileg jegyzett az SZTE

„Az SZTE a térség egyik legjelentősebb gazdaságfejlesztési tényezője” – nyilatkozta Szabó Gábor, egyetemünk rektora. Mint mondta, „folytatjuk a 2010-ben elkezdett

fesztes gazdálkodást. (...) A kora nyáron kialakított ideai költségvetési keret reálisnak látszik. (...) A hírek között pl. nem szerepelt tömeges elbocsátás. (...) Az évi két szünet 250 millió Ft megtakarítást jelent. (...) Összesen 6523 golya kezdte meg felsőfokú tanulmányait. (...) A QS Ranging szerint a Szegedi Tudományegyetem Magyarország legjobb egyeteme” (*Délmagyarország*, 2013. szeptember 14.).

Az SZTE és az Újvidéki Egyetem együttműködése

Az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikáján sikeresen folyik egy Határon Átnyúló Együttműködési Program, amelynek célja *antihormonális hatású daganatellenes gyógyszer-együttesek* előállításának. A főképpen kémiai-biokémiai kutatómunka 2014 januárjáig tart. A projekt teljes költségvetése 335 084 euro; ennek nagy részét az EU állja (*Délmagyarország*, 2013. szeptember 11.).

Tanévnyitó Szegeden

2013. augusztus utolsó napján a *Tanulmányi és Informatikai Központban* – ünnepélyes keretek között – tartották meg a tanévnyitót, amelyen Pálkás József, az MTA elnöke is részt vett. Beszédében kiemelte, hogy „világszínvonalú egyetemekre van szükségünk. Ami lehetetlen az egyetem, a gazdaság, a politika és a társadalom szereplőinek kölcsönös bizalmon alapuló felelős együttműködése nélkül”. Szabó Gábor akadémikus, rektor szerint „semmi nagy meglepetést nem várok az új tanévtől. Folyik egy vér nélküli harc, amelyben a hadsereget úgy hívják, hogy értelmiség, a kiképzőtábor pedig felsőoktatásnak... Ne csak diplomások, hanem értelmiségiek is próbáljanak lenni” (*Délmagyarország*, 2013. szeptember 1-2.).

„Már fészkelnek a szegedi golyák”

Szám szerint Szegeden 7334 fiatal kezdi meg tanulmányait (6523-an az alapképzésben, a többiek a mesterképzésben. 2010-ben még 9181 elsőévesünk volt). E hét al-bérletkereséssel, diákigazolvány intézésével stb. telt, ill.

ismerkedés volt a várossal és egymással. Ebben sokat segített a *Hallgatói Szolgáltató Iroda*. Az állami ösztöndíjas fiatalok *hallgatói nyilatkozatban* vállalják, hogy a képzési idő maximum másfélszereése alatt végeznek és utána képzési idejüket itthon ledolgozzák (Délmagyarország, 2013. augusztus 30.).

Martinek Tamás akadémiai doktori védése

Martinek Tamás, a GYTK Gyógyszerkémiai Intézetének egyetemi docense „*Peptid foldamerek: szerkezet és alkalmazás*” című akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitája 2013. szeptember 18-án volt az Akadémia Kupolatermében. Az értekezés opponensei: E. Kövér Katalin, az MTA levelező tagja, Huszthy Péter, az MTA levelező tagja és Szántay Csaba, az MTA doktora voltak. Martinek Tamás docens védésével a GYTK élő – aktív és nyugdíjas – akadémiai doktorainak száma 13 főre emelkedett.

Horányi Tamás osztályvezető előadása

Nevezett előadó a Béres Gyógyszergyár Zrt. törzskönyvezési osztályának vezetője, a Magyarországi Étrend-kiegészítő Gyártók és Forgalmazók Egyesületének alelnöke, aki „*Étrend-kiegészítő készítmények forgalomba hozatalának jogszabályi keretei*” címmel tartott előadást 2013. szeptember 18-án, a Gyógyszerésztudományi Kar egyik tantermében. A rendezvényt az MTA SZAB Gyógyszerésztudományi Szakbizottságának Farmakognózi Munkabizottsága és az SZTE Farmakognózi Intézete szervezte.

Prof. Norbert Sewald előadása

Az MTA SZAB Gyógyszerésztudományi Szakbizottsága – más kari szakmai szervezetekkel együtt – 2013. október 3-án tudományos ülést szervezett, amelyen prof. Norbert Sewald (Bielefeld University, Dept. of Chemistry, Organic and Biochemistry, Németország) „*Cytotoxic Peptide-Drug Conjugates Based on Cryptophycins*” címmel tartott érdeklődéssel kísért előadást.

Eltűnnek a kistéleplések patikái?

E tekintetben ilyennek számítanak a kétezer lakosnál kisebb falvak, amelyeknek csak 46,6%-ában van gyógy-

szertár. A *Hálózati Gyógyszertárak Szövetségének* alelnöke egész oldalas, fényképes cikkben aggódik: „a 2000 lakosnál népesebb településeken, ahol csak egy patika van, az állam a gyógyszerészeket megelőzve is többségi tulajdonossá válhat. (...) A hazai gyógyszertárak működtetése (...) évről évre egyre nehezebb, a még működő kispatikák sorsa is bizonytalanná vált (a vaklicitek és a forgalmazható termékek körének szűkítése következtében).” Ezzel szemben „a megyében nincs gond” – fogalmazott Kőhegyi Ferenc, a Kamara megyei elnöke – „amikor 2006-ban megnyíltak a lehetőségek, miért csak a nagyvárosokban nyitottak patikákat?” (Délmagyarország, 2013. augusztus 22.).

Októbertől 686 készítmény ára csökken

Az átlagos árcsökkenés 13,5% körül alakul – jelezte az OEP. Főként nyugtatók, altatók, savlekötők, fekély elleni gyógyszerek és antidepresszánsok ára csökken, némelyik akár 400 vagy 1000 Ft-tal is. Az árcsökkenést most is vaklicit előzte meg, ami a betegek részére előnyös, a gyógyszertárak árérése viszont várhatóan tovább csökken (Délmagyarország, 2013. szeptember 17.).

Örkény a vonalban ...

Örkény István (1912-1979) életéről és világhírű írói munkásságáról nyílt kiállítás a szegedi Fekete Házban. Az író 1912-ben – 101 évvel ezelőtt – még Österreicher néven született; később gyógyszerész és vegyészmérnök lett. Munkaszolgálatos is volt. 1956-ban hangzott el híressé vált mondása: „*Hazudtunk éjjel, nappal, hazudtunk minden hullámhosszon...*” – A kiállítás december közepéig látogatható (Délmagyarország, 2013. augusztus 31.).

Zolnay Kriszta a Golfvilágdöntőn

A legrangosabb amatőr világversenyen hatvannál több ország mintegy 65 ezer versenyzője méri össze tudását, amelyen magyarként Zolnay Kriszta, a szegedi Kígyó Gyógyszertár tulajdonosa egyedül vesz részt, aki „előbb lett első osztályú golfbíró, mint versenyző”. Csongrád megyében csupán egyetlen elütőpálya van (Délmagyarország, 2013. augusztus 31.).

Prof. Kata Mihály

ÉVFOLYAM-TALÁLKOZÓ, 1954–2013

A háborús események következtében elhunyt gyógyszerészek, majd 1950-ben a gyógyszerterek „államosítása” – azaz elkobzása – miatt kialakult gyógyszerészhiány okán 1954-ben a Szegedi Orvosegyetem Gyógyszerész Szakára 176 elsőévest vettek fel, akikből öt évvel később – betegség, szülés, bukás vagy börtönbüntetés következtében még azután is – Szegeden és Budapesten összesen 136-an végeztünk, közülünk tízen *kítüntetési oklevél*-l. Azt, hogy mennyire sok gyógyszerész hiányzott, az is mutatja, hogy az 1950-es évek elején, két évben a debreceni egyetem TTK-ján is indítottak olyan két éves alapot képzést, amelynek elvégzése után a hallgatók tanulmányukat harmadévesként vagy a budapesti, vagy a szegedi egyetemen folytatták!

2009 novemberében vehettük át aranyoklevelünket. Ez alkalomból „*Aranydiplomás gyógyszerészek Szegeden 1954–2009*” címmel reprezentatív kötetben őszintén vallottunk öt évtizedes tevékenységünkéről.

2013. augusztus 24-én az 1954-ben kezdett évfolyam közel száz élő tagja közül 28-an találkozóra jöttünk össze; 25-en kimentésüket kérték. Számos hozzátartozó szintén részt vett. Jelen volt Regdon Géza, aranydiplomás gyógyszerész, ny. egyetemi docens is, akinek első hallgatói lehettünk. Gyógyszerészként hatan még most is dolgoznak. Az unokák száma jócskán meghaladja a 200-at és már tucatnyi dédunokánk is van...

A három napos rendezvény első összejövetelén – pénteken este – a *Belvárosi Halászcárdában* (az ún. „*Sótartó*”-ban) 13-an; szombaton délután a *Gödör Étteremben* (az egykori I-es menzán) nyolcan és a vasárnap délelőtti programon, az *A Capella Cukrászdában* 23-an vettünk részt.

Legközelebb három év múlva, 2016 augusztusában találkozunk.

Fényképet is készítettünk: a Dugonics téren, a szökőkút mellett. A felvételen látható:

- az első sorban, balról jobbra: *Pénzes Éva, Abaffy Mária, Szűcs Erzsébet* (takarásban), *Birtha Ilona, Vass Pirooska, Torma Sándor* és felesége, *Asztalos Erzsébet* és mögötte férje, *Bogdányi Mária, Kozák Etelka, Papp Ilona* és férje;
- a második sorban: *Kalamár Zsófia* és mellette unokája, *Oszterland Irén, Nagypál Katalin, Lukács Mária, Koch Elza, Kovács Katalin, Grósz Erzsébet, Incze László* és előtte felesége, és *Rósa István*;
- a harmadik sorban: *Raffay Karolina, Pálffy László* és mellette *Májay Cecília, Szendrei Kálmán, Regdon Géza* sen. oktatónk, *Polgár József, Tóth László, Károlyi János, Orosz István, Kata Mihály* és *Grósz Erzsébet* férje (Cseh János nem látható).

Kata Mihály prof. emer.



SZAKIRODALMI TALLÓZÓ

REFERÁTUM

Rovatvezető: Jelinekné dr. Nikolics Mária és dr. Télessy István.

Referálók: Albert Levente (AL), Budai Marianna (BM), Csillagh Éva (CsÉ), Hankó Zsuzsanna (HZS), Kiss Tivadar (KT), Rozmer Katalin (RK), Rozmer Zsuzsa (RZS), Váradi András (VA).

AZ ISMERETLEN ISMERŐS MÁR 50 ÉVES

Az acetilszalicilsavat tartalmazó gyógyszerek mellé csatolt betegtájékoztató már mintegy 30 éve tartalmazza a következő figyelmeztetést: „Gyermekeknek csak indokolt esetben, orvosi utasításra adható lázcsillapítóként, és csak akkor, ha más gyógyszer hatástalan. A kezelést azonnal abba kell hagyni, ha súlyos hányás lép fel, az ugyanis a Reye-szindróma első tünete lehet, és sürgős orvosi megfigyelés indokolt.”

A betegséget először az ausztrál gyermekgyógyász és patológus, *Ralph Reye* írta le 1963-ban, amit később róla neveztek el. Leírása szerint a betegség gyermekkorban alakul ki, nem gyulladásos eredetű encephalopátiáról van szó, ami jellemzően a májból indul ki. A betegség lefolyásáról ma már többet tudunk: a májból kiinduló kór később a veséket és a szívmotort is károsítja, és ha nem indul el időben a kezelése, halálos kimenetelű is lehet. Fontos jellemzője, hogy a máj elzsírosodik. A transzamináz enzim mennyisége, valamint a szérum ammónium-szint a normál érték háromszorosa lesz, miközben a vércukorszint csökken. A máj képtelen normális funkcióit ellátni. A betegség késői stádiumában agyödémák keletkeznek, aminek hatása végzetes.

A betegség sejtes hátterében az állhat, hogy a mitokondriumok károsodnak, aminek következtében többek között savasodás történik, ammónium-ionok és zsírsavak halmozódnak fel. A kezdő lépés azonban, ami a folyamatot elindítja, máig ismeretlen. Különböző tényezőket feltételeztek az évek során: vírusok és toxinjaik, egyes hatóanyagok, mint az aszpirin, valproinsav, metoklopramid vagy növényvédőszeresek is okozhatják. Egyetlen anyagról sem bizonyították azonban kétségeket kizáróan, hogy Reye-szindrómát okoz.

A retrospektív vizsgálatok szerint a Reye-szindrómát a legtöbb esetben valamilyen vírusinfekció előzi meg, leggyakrabban influenza A vagy B vírus okozta megbetegedés. Néhány tünetmentes napot követően hányás alakul ki, ami egyre súlyosabbá válik. Azt már *Reye* is feltételezte, hogy a betegség hátterében többféle patomechanizmus áll. Manapság megkülönböztetik

a valódi, vagy klasszikus Reye-szindrómát és a hozzá hasonló tünetekkel járó betegségeket. Ez utóbbihoz tartoznak olyan genetikai eredetű kórok, amelyek metabolikus zavarokkal, enzimdefektusokkal járnak, és korábban – a pontos diagnózis felállításának hiányában – Reye-szindrómának gondolták.

A Reye-szindrómás betegek száma a 80-as évek óta folyamatosan csökken, ami egyrészt betudható annak, hogy a gyermekek azóta nemigen kapnak aszpirint, vagy akár a védőoltásoknak is, hiszen a feltételezett kiváltó vírusfertőzések száma is csökken. Sok kérdés azonban máig megválaszolatlan.

Pues, M.: Reye-Syndrom – Ein Unbekannter wird 50. www.pharmazeutische-zeitung.de/online (2013-33)

RZs

„TÖRPÉK” EGY ÓRIÁS EREJÉVEL

Nanorészecskék – az aprónál is apróbbak! A nanovilágban más törvények uralkodnak, ez teszi a nanorészecskéket többek között a gyógyszeripar számára is rendkívül érdekessé. Egészen különleges tulajdonságokkal bírnak, ami főként annak köszönhető, hogy térfogatukhoz képest nagyon nagy felülettel rendelkeznek. A nanorészecskék képesek lehetnek forradalmasítani a gyógyszeripart, hiszen vivőanyagként pontosan célba juttathatják a hatóanyagokat. A hagyományos gyógyszerformák esetén a hatóanyagok egy része „elveszik a rendszerben”, ami a kívánt hatást csökkenti, ugyanakkor a nemkívánt hatások rizikóját megnöveli. Sok esetben problémát okoz a potenciális hatóanyagok rossz vízoldékonysága, ami szintén megoldható a nanotechnológiával. Kutatók évtizedek óta dolgoznak a megfelelő eljárások kidolgozásán, és az utóbbi időben megjelent közlemények arról adnak számot, hogy a kutatómunka hamarosan célegyenesbe érkezik.

A *Plos One* folyóiratban nemrégiben megjelent közlemény szerint például arany nanorészecskék felületét trombin véralvadási faktorról vonták be, amit később lézerfényrel világítottak meg, aminek következtében felszabadult a hatóanyag. A módszer a lombikban jól működik, az *in vivo* kísérletek most kezdődnek. A leg-

fontosabb megoldandó feladat a részecskék pontos célba juttatása. A leginkább célravezetőbb módszernek az tűnik, amikor a nanorészecske felületéhez a hatóanyagon kívül egy olyan ligandot is kapcsolnak, amely szelektíven kötődik a célszövet sejtjeinek egyes struktúráihoz, és így odavezeti a részecskéket. Egy másik lehetőség lehet, hogy külső mágneses tér hatására irányítják a megfelelő helyre a nanopartikulumokat.

A nanorészecskék formája többféle lehet, a hatóanyagot nemcsak a felületükre lehet kötni, akár beljük csomagolni is lehet. Igen intenzíven kutatott nanorészecskék a liposzómák, amelyek foszfolipid-kettősrétegből állnak. Nagy reményeket fűznek a fullerénekhez is. A legújabb kutatások szerint, ezekbe a szénatomokból álló kis, „futballabda-szerű” gömbökbe a tumorterápiában alkalmazható radioaktív atomokat kívánnak zární.

Az intenzív kutatómunka ellenére egyelőre csak kevés készítmény került piacra. Az első liposzomás, doxorubicint tartalmazó tumorterápiás készítmény a 90-es évek közepén jelent meg. Egyre több nanokristály-technológiával előállított készítmény kerül forgalomba.

A nantotechnológia óriási léptékben fejlődik, de egyre több kérdés is felmerül. Mi lesz a szervezetben a részecskékkel, miután „elvégezték dolgukat”? Mivel maguk a részecskék nagyon különbözőek, minden ún. prototípusra külön kell vizsgálni. A „legpraktikusabbnak” a biológiailag lebomló anyagból készült részecskék tűnnek, hiszen így a felhalmozódás elkerülhető. Az biztos, hogy az intenzív kutatómunkának köszönhetően okosabbak lehetünk e téren.

Viegener, U.: Nanotechnologie – Zwerge mit Riesenpotential www.pharmazeutische-zeitung.de/online (2013-32)

RZs

A CUKOR IS ÉR ANNYIT, MINT AZ ANTIBIOTIKUM?

A nők húgyúti fertőzéseinek a megelőzésében a széles spektrumú, antibakteriális hatású kemoterapeutikumként alkalmazott *nitrofurantoin* és a *D-mannóz* hatása összemérhető – derül ki egy Horvátországban végzett kontrollált klinikai vizsgálat eredményeiből. Továbbá, a *D-mannóz* kedvezőbb mellékhatás-profillal rendelkezik, mint a *nitrofurantoin*.

A vizsgálatot végző urológusok 308 olyan nőt vettek be a vizsgálatba, akiket korábban – recidiváló húgyúti fertőzésük miatt – hét napig tartó *ciprofloxacin* terápiával gyógyítottak. Profilaktikus céllal a nők egymarmada fél éven keresztül napi 2 g *D-mannózt* kapott 200 ml vízben, a másik harmaduk napi 50 mg *nitrofurantoint* szedett, míg a résztvevők harmadik

harmada gyógyszeres profilaxisban nem részesült. A gyógyszeres kezelésben nem részesülők csoportjánál fél év elteltével 61%-ban alakult ki újra a betegség. Ezzel szemben, a *D-mannózt* alkalmazóknál mindössze 15%-ban, míg a *nitrofurantoin*nal kezelték 20%-ában lépett fel újra húgyúti fertőzés. A cukor és a napjaink gyógyszeres terápiában rutinszerűen alkalmazott *nitrofurantoin* profilaktikus hatása között szignifikáns különbséget nem mutattak ki. A mellékhatások tekintetben jóval kedvezőbbnek bizonyult a *D-mannóz* szedése; a cukrot szedőknél – a *nitrofurantoin*os csoportnál tapasztalttal összevetve – mintegy harmadnyi gyakorisággal fordultak elő mellékhatások, ami jellemzően hasmenés volt. A *nitrofurantoin* kezelésben részesülőknél fejfájás, hüvelyi égő érzés is szerepelt a mellékhatások listáján.

A *D-mannóz* mellett, hogy számos fehérje glikolizációjához szükséges, a baktériumok (pl. *E. coli*) pilusához kötődik, és a kórokozók húgyúti nyálkahártyához való kihorgonyzódását gátolja.

Harnwegsinfekte; Zucker schützt so gut wie Antibiotikum. www.aerztezeitung.de; 2013. augusztus 16.

BM

IDE GKÁROSODÁST OKOZHATNAK A FLUOROKINOLONOK

A fluorokinolon típusú kemoterápiás szerek (pl. ciprofloxacin, levofloxacin) perifériás neuropátiát is okozhatnak mellékhatásként – figyelmeztet az FDA. A nem kívánt hatás már néhány nap elteltével kialakulhat mind szájon át történő, mind intravénás fluorokinolon alkalmazást követően, és a terápia abbahagyását követően tartósan, akár egy évig is fennállhat.

A fluorokinolon alkalmazással összefüggő poli-neuropátia (azaz számos perifériás ideg egyidejűleg jelentkező működési zavara) kockázatának a ténye 2004-től ismert; ezért az USA-ban és Németországban (*a referáló megjegyzése: Magyarországon is*) a fluorokinolon készítmények tájékoztatóiban szerepel is a mellékhatások között. Mégis, az FDA szerint újra és újra előfordul az, hogy a kezelőorvosok a neuropátiás tünetek jelentkezését követően sem váltanak a betegeknél másik antibiotikumra. Lényeges tudni, hogy a fluorokinolon alkalmazás alatti/utáni neurológiai tünetek, mint például fájdalom, égő érzés, zsibbadás, halásvesztés, izomgyengeség, továbbá hő- és fájdalomérzékelési zavarok egyaránt a mellékhatásra hívják fel a figyelmet.

Dauerhafte Nervenschäden durch Fluorochinolone. www.aerzteblatt.de; 2013. augusztus 20.

BM

ZSÍR VAGY OLAJ?

A köztudatban elterjedt besorolás, hogy a telítetlen növényi olajok egészségesek, míg a telített állati zsírok egészségtelenek, nem állja meg teljes mértékben a helyét. A zsírok és olajok trigliceridekből épülnek fel és a glicerint észterező zsírsavláncok számában, telítettségi fokában és sorrendjében különböznek. Az élelmiszer-tudomány zsírnak nevezi a szobahőmérsékleten szilárd triglicerideket, míg a folyékonyakat olajnak. A telített zsírsavláncok növelik a szilárdságot, hőnek és oxidációnak ellenállóvá teszik a zsírokat, így jól alkalmazhatóak sütéshez, főzéshez. A többszörösen telítetlen zsírsavláncok fokozott száma nagymértékben csökkenti az ellenálló képességet, így a mogyoró- és a lenolaj csak hidegen alkalmazható, míg az egyszerűen telített láncokban bővelkedő olívaolaj még jobb hőellenálló képességgel rendelkezik. A zsírok reszorpcióját, metabolizmusra és lipidanyagcserére kifejtett hatását is a zsírsavláncok határozzák meg. A két legfontosabb esszenciális zsírsav a kétszeresen telítetlen linolsav (omega-6), melyből a lebontási folyamatok során gyulladások előidéző anyagai keletkeznek, míg a háromszorosan telítetlen linolénsavból (omega-3) gyulladáscsökkentő molekulák. A mai táplálkozási szokások miatt az említett zsírsavak beviteli aránya nagymértékben eltolódott a linolsav irányába, ezt mindenképp lejjebb kellene szorítani, a mai ajánlott arány (5:1) alá. A lipidszintet befolyásoló hatásoknál fontos, hogy szintén ne a közhieledelmekben élő állításra alapozva, vagyis, hogy a növényi olajokból készített margarin egészséges, az állati zsiradékokból készített vaj pedig káros, építsük fel étrendünket. A telített zsírsavak ugyan növelik a koleszterinszintet, de fontos, hogy nemcsak a „káros” LDL-koleszterin szintjét, hanem a „jó” HDL-koleszterin szintjét is. Ez a tulajdonság főként három zsírsavra, a palmitin-, laurin- és mirisztinsavra vonatkozik és ezek is szénhidrátban gazdag táplálkozás során képesek a koleszterinszintet döntő mértékben befolyásolni. Kevés olyan zsírsavcseré-betegség létezik, mely koleszterinmentes táplálkozást igényel. A metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetében is a módosított zsírsavbevitelre kell odafigyelni, vagyis a táplálék bővelkedjen egyszerűen telítetlen és omega-3 zsírsavakban, könnyen emészthető cukrokat tartalmazzon. Hideg konyha esetén erre a legmegfelelőbb a repce- és mogyoróolaj, sütés-főzés esetében pedig az olíva-, dió-, repceolaj és a kókuszolaj is. Kerülendők a finomított növényi olajok és az ezekből előállított margarinok, melyekben az intenzív feldolgozás során nem kívánt káros zsírsavak halmozódnak fel.

Gonder, U.: Welches Fett ist „erste Sahne”? *Dtsch Apoth-Ztg* (01.08.2013)

RK

RIZIKÓFAKTOR: KODEIN

Számos, kodein bevitelét követően gyermekek esetében megfigyelt haláleset és életveszélyes légzésdepresszióról szóló beszámoló megjelenése után, terjedelmes, retrospektív tanulmány indult. A kodein a természetben is előforduló major analgetikum, morfin származék. Önmagában száraz köhögés csillapítására, kombinációban más nem szteroid gyulladáscsökkentővel pedig közép-erős fájdalom csillapítására alkalmazzák. Gyermekek esetében széles körben alkalmazzák mandula- és orrmandula eltávolítását követően posztoperatív fájdalomcsillapítás céljával. Hatását aktív metabolitján, vagyis morfinon keresztül fejti ki, mely kb. 15%-ban keletkezik a lebontás során. Ezt a metabolizmust a CYP2D6 enzim katalizálja, mely az emberek 75-92%-ában normálisan működik. Léteznek olyan emberek is, melyeknél nem működik az enzim, illetve olyanok is, melyeknél az enzim „túlműködik”. Ez azt jelenti, hogy nagymértékben megnövekszik a metabolizmus sebessége, mely néhány gyógyszer esetében hatásvesztéshez vezet, de kodein esetében megnövekszik a keletkező morfin mennyisége. Ez mind a hatásosságot, hatékonyságot és a tolerálhatóságot is befolyásolja. 1969 és 2012 között 13 esetről számoltak be, melyben posztoperatív medikációban való alkalmazás utáni haláleset vagy életveszélyes légzésdepresszió lépett fel. A műtétet követő, morfin miatti fokozott alvási apnoe azal magyarázható, hogy légzési nehézségekkel küszködő gyermekek érzékenyebbek az opioid vegyületekre. Ebből kifolyólag az FDA 2013 márciusában kontraindikálttá nyilvánította a kodein alkalmazását mandula és orrmandula műtétet követően, ezen kívül minden kodeint tartalmazó gyógyszeres dobozon fel kell tüntetni az esetlegesen fellépő túladagolás veszélyeit és tüneteit is. Azóta több bejelentés is érkezett, melyek levertségről, aluszékonyságról és légzési gyengeségről szólnak, ezekről azonban nem bizonyítható, hogy valóban a bevett kodeintől származnak-e. Nagyon fontos felhívni a betegek figyelmét, hogy 12 éves kor alatt minél rövidebb időtartamú legyen és lehetőleg alacsony dózisban történjen a kodein-terápia. Ezen kívül fontos megemlíteni az esetlegesen fellépő túladagolásra utaló jellegzetes tüneteket, hogy a terápia időben felfüggeszthető legyen.

Said, A.: Risikofaktor Codein. *Dtsch Apoth-Ztg* (20.06.2013)

RK

ASPIRIN KOMPLEX – 10 ÉVE A PIACON

A Bayer cég fennállásának 150. évében több jubileumot is ünnepel: például épp 10 éve jelent meg a piacon a népszerű Aspirin® Complex készítmény. Ez alkalom-

ból nyilvánosságra hoztak egy tanulmányt, ami az acetilszalicilsavat és pszeudoefedrint tartalmazó kombi-készítmény hatásosságát vizsgálja. A kombinációt 2002 nyarán, fájdalommal és lázzal járó megfázásos megbetegedések tüneti kezelésére engedélyezték. Az acetilszalicilsav mint analgetikum és antipiretikum kap szerepet, a szimpatomimetikus hatású pszeudoefedrin az orrban megduzzadt erek konstriktóját váltja ki. A tanulmány célja annak felülvizsgálata volt, hogy vajon a készítmény a mai elvárásoknak is megfelel-e még.

A kombinált készítményekkel kapcsolatban elvárt követelmény, hogy javítsák a haszon-rizikó arányt azáltal, hogy a komponensek egymás hatásosságát javítják, vagy csökkentik a mellékhatások kialakulását, vagy egyszerűen leegyszerűsítik a terápiát. A kombináció előnyeit az egyes hatóanyagokkal szemben minden esetben bizonyítani kell.

A vizsgálatba több mint 830 résztvevőt vontak be, akik fájdalmas akut felső légúti fertőzéstől szenvedtek.

A kettős vak vizsgálat során a betegek vagy 1000 mg aspirint, vagy 60 mg pszeudoefedrint, vagy ezek kombinációját (ami kettő adag kombinált készítménynek felel meg), illetve placebót kaptak. Három napon át követték a betegek állapotának alakulását, egyrészt mekkora fájdalmat, vagy orrdugulást éreznek, illetve egy speciális vizsgálattal az orron át történő légzést is vizsgálták.

A placebóval „kezelt” betegek eredményeinél minden tekintetben sokkal jobban szerepelt a kombi-készítmény. Az orrdugulást nem csökkentette jobban, mint a pszeudoefedrin önmagában, de ha a fájdalomérzetet is figyelembe vesszük, akkor a kombináció jobban vizsgázott. A vizsgálat ideje alatt semmilyen nem várt tünet vagy mellékhatás nem alakult ki.

Arzbach, V.: *Erkältung – Neue Studie zu Aspirin Complex*. www.pharmazeutische-zeitung.de/online (2013-36)

RZs

KÖNYVISMERTETÉS

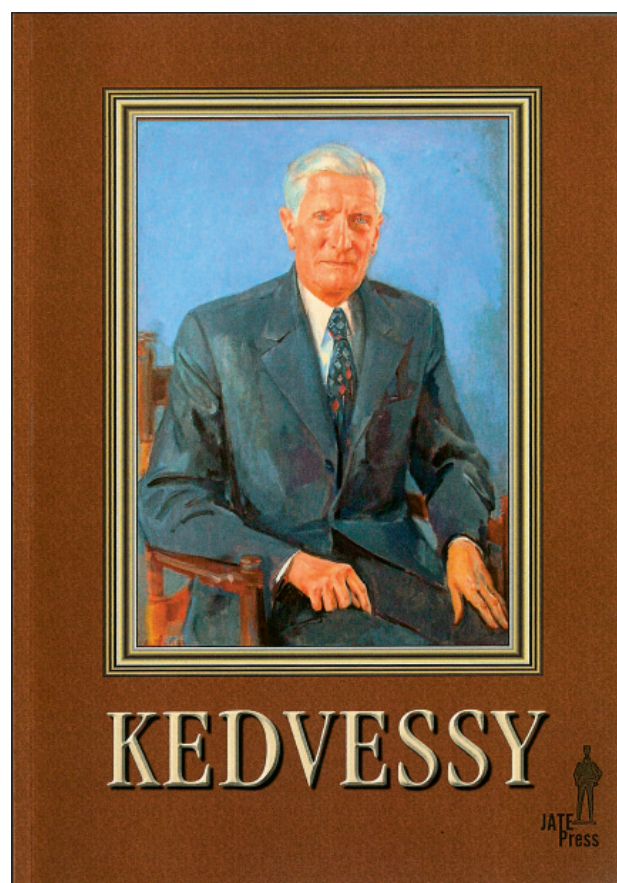
KEDVESSY

Kata Mihály: Kedvessy. 23x16,5 cm, puha kötésben. JatePress Kiadó, Szeged, 2013. 324 oldal. Méret B/5, példányszám: 500, munkaszám: 22/2013. Felelős kiadó: Dr. Révész Piroska egyetemi tanár, tanszékvezető. ISBN 978-963-315-123-5.

Az érdeklődő olvasó kézbe kap egy nagy körültekintéssel, számtalan korabeli dokumentummal kiadott kitűnő könyvet *Kedvessy György* professzor életútjáról és munkásságáról. Az anyaggyűjtés és rendszerezés egyáltalán nem lehetett könnyű, mert az összeállítás a magyar gyógyszerészet kiemelkedő képviselőjéről készült. Köztudott, hogy a professzor úr életpályája két szakaszra bontható. Az első az 1936–1959 közötti budapesti korszak volt, ahol *Mozsonyi Sándor* professzor munkatársaként dolgozott. Mint egyetemi adjunktus, lelkes oktató és eredményes kutató, már itt komoly hírnévre tudott szert tenni. Budapesti éveire esik egy nagyon nehéz, embert próbáló esemény: a gyógyszerész-hallgatók németországi kényszerű kitelepítése. Ebbe a „kalandba” a fiatal oktatót belekényszerítették, ez sok nehézséggel, küzdelemmel és méltatlan emberi reakciókkal volt terhes. Az események – korabeli feljegyzések, naplótöredékek és visszaemlékezések alapján – igen pontosan nyomon követhetők.

Dávid Lajos professzor nyugdíjba vonulása után a Szegedi Gyógyszertechnológiai Intézet igazgató professzora lett, amely tisztséget 25 éven át, egészen

1984-ig töltötte be. Intézetvezetői munkájára a magas rendű oktatási és kutatási tevékenység jellemző, igazi iskolateremtő egyéniség volt. Hiszen intézetéből négyen nyerték el a tudományok doktora fokozatot, min-



denki kandidátusi, ill. Ph.D-fokozattal rendelkezett. Kitűnő külföldi kapcsolatokat alakított ki többek között olyan hírességekkel, mint *prof. Claus Führer*, *prof. M. Chalabala*, *prof. Leszek Krówczynski*, *prof. Paul Heinz List*, *prof. Herbert Oelschlägel*, *prof. Zathureczky László*, és a sort még hosszan lehetne folytatni! A könyvben nyomon követhetjük e szakmai kapcsolatok tartalmát, eredőjét.

Közéleti tevékenységének élére kívánczik, hogy a Szegedi Egyetemen 1963-1967 között rektorhelyettesi tisztséget töltött be. Mint dékán 1967-1979 között 12 évig állt a Gyógyszerésztudományi Kar élén! Ez ma már elképzelhetetlen időtartam, sőt gyógyszerész végzettségű rektorhelyettes, sem előtte, sem azóta nem volt a magyar egyetemeken! A testületek ülésének programja is megtalálható a könyvben, ami roppant hasznos a korabeli események tanulmányozása miatt. Két ciklusban töltötte be a Magyar Gyógyszerészeti Társaság elnöki tisztségét, 1968 és 1972 között.

Kedvessy szakirodalmi munkássága kiemelkedő jelentőségű. A *Gyógyszerészi Közlönyben*, később a *Gyógyszerészerben* és a külföldi sajtóorgánumban megjelent publikációkból egy csokorra valót olvashatunk a könyvben. Nem szabad elfelejtenünk a több kiadást megért kiváló *Gyógyszertechnológia* tankönyvről, ami mindig megfelelő támpontul szolgált nemcsak a hallgatóknak, hanem a gyógyszertechnológiával foglalkozó oktatóknak, kutatóknak egyaránt. Tevékenyen részt vett a Magyar Gyógyszerkönyv galenusi fejezetének szerkesztésében.

A kitűnő összeállítású könyvből bepillantást nyerhetünk a szegedi gyógyszerészképzés történetébe, olvashatunk a Kar eredményeiről, impozáns fejlődéséről. Nem maradtak ki a kötetből a családi vonatkozások: a gyermekévek, az ifjúság nehézségei és szeretett családja bemutatása. Megszólal lánya *Bogdánné Kedvessy Andrea*, aki Budapesten gyógyszerész és fia *Kedvessy Tamás*, aki fogorvos Makón. A családi hagyomány folytatója *Bogdán András* gyógyszerész. Nyilatkoznak a munkatársak és a pályatársak, s elolvashatjuk a *Beszélgetősarok* keretében 1992-ben megjelent interjút, amely „Az egyén és a társadalom” címet viseli.

Az csak természetes, hogy ünnepélyes keretek között emlékeztek meg Kedvessy professzor 70., 75. és 80. születésnapjáról. Józan életű, igen szorgalmas ember volt, ezért is adatott meg számára a magas életkor. 2002. december 29-én, nyolcvannyolc éves korában érte utol a halál. A visszaemlékezések színes világa méltón emlékezik meg a gyógyszerész kiválóságról. Bevallom, mikor a kötetet olvastam, szinte megjelent előttem szálfá egyenes alakja, markáns arcvonása, sőt, mintha hallanám mély hangját is.

Miként is lehetne méltóbban jellemezni *Kata*

Mihály professzor munkáját, mint azzal: a könyv teljes mértékben egyenrangú alanyának életútjával.

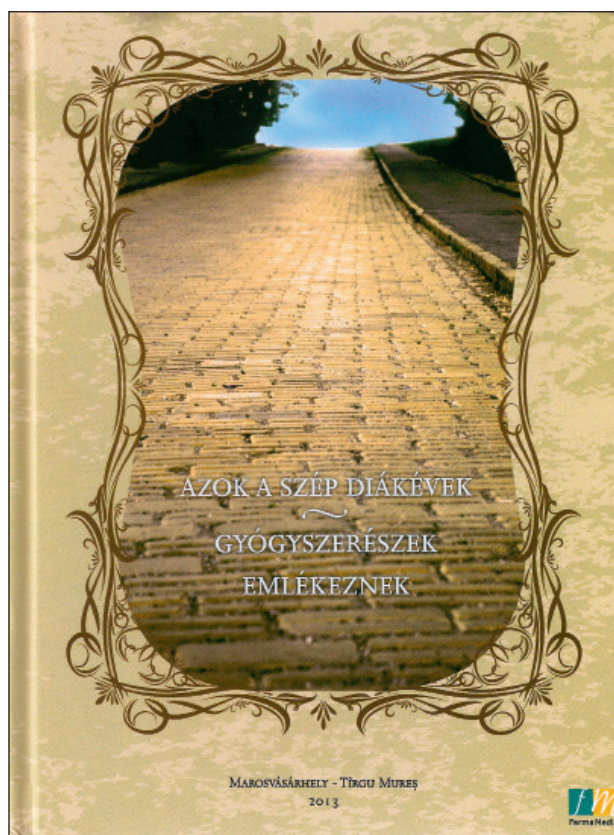
Stampf György

AZOK A SZÉP DIÁKÉVEK – GYÓGYSZERÉSZEK EMLÉKEZNEK

Azok a szép diákévek – gyógyszerészek emlékeznek. 65 éves a marosvásárhelyi magyar nyelvű gyógyszerészképzés. 23,5 x 17 cm. FarmaMedia kiadó, Marosvásárhely – Tirgu Mures, 2013. 463 oldal. Szerkesztette és szövegét gondozta: *prof. Gyéresi Árpád*.

ISBN 978-606-8215-24-2.

A kötet szerkesztője a Marosvásárhelyi Gyógyszerészeti Kar 65 éves történetét három kötetben dolgozta fel (e mostani könyv a befejező rész). Az első kötet „*A Marosvásárhelyi Gyógyszerészeti Kar 1948-1998*” címet viseli, amely a Kar 50 éves évfordulójára készült román és magyar nyelven (1999), s amelyben a tanszékek megírták történetüket az alapítástól, összegezték az eredményeket és a publikációkat. A második, szintén kétnyelvű kötet „*A hatodik évtized*” címmel jelent meg és az előző folytatása, gazdag fényképanyaggal, az egyes tanszékek munka-együttésének fotóival (2011). E kötetek alapján nyomon követhető az *Alma Mater*, a Marosvásárhelyen 1948-ban létesített, eredetileg ma-



gyar nyelvű gyógyszerészképzés krónikája. E 65 év alatt Marosvásárhelyen – 58 évfolyamon – összesen 2270 gyógyszerész végzett!

A kötet a szerkesztő ötlete alapján készült (fantasztikus tempóban, 2012 decemberétől bő félév alatt!). Ő koordinálta a munkát, gondoskodott a szövegekről és képi illusztrációkról, pl. saját kicsengetési (ballagási) kártyagyűjteménye és fényképei bevonásával, kiegészítve az egyes évfolyamok anyagaival. A fedőlap szintén a szerkesztő ötlete: az Egyetem előtt ilyen sárga keramit-téglás út volt, amely a domb tetején ért véget...

Az archív városképek, egyetemi fotók és az egyes írások a Kar történetének üvegcserepei. Régi lecke-könyvek lapjain a Kar alapító tanárainak aláírásai láthatók. A kötetben olvasható a *magyar nyelvű* képzés törvény által elrendelt beindításának dokumentuma is, benne a *magyar nyelvű* Egyetem alapításának Mihály király és „minisztere rendeletének” szövege, s aláírása. S hogy azóta hol tartunk, arról az elmúlt hónapokban elég sokat hallani...

A dékánok és dékánhelyettesek – kötetlenül, őszintén és elbeszélő stílusban – emlékeznek a kezdetekre, az oktatás szervezésére, fejlesztésére, szerkezetére és színvonalára, továbbá a tudományos életre és a tudományos rendezvényekre, az egyetemi és kari életre, a hallgatókra, a megvalósult tervek, a bel- és külföldi kapcsolatokra, valamint a Kar helyére, szerepére és képviselőit az Egyetem szervezetében. A kötet számot ad a Kar jó hírnevéről, végzettjeinek helytállásáról és megbecsüléséről, felvillant egyéb emlékeket, véleményeket tesz közzé és a jövőképpel is foglalkozik.

A Kar vezetőségének mindenkorai tagjai mellett az egyes évfolyamok reprezentánsai is felidézik Egyetemük fejlődését, a hallgatói és oktatói élet epizódjait. A kötet a következő témákat tartalmazza:

- évfolyamok visszaemlékezései;
- felvételi vizsgák;
- első benyomások az Egyetemen;
- a hallgatói élet (előadások és előadók, gyakorlati képzés, szabadidő programok és hangulat);
- az oktatás színvonala;
- sajátos emlékek, benyomások, egyetemi események és rendezvények;
- tudományos érdeklődés;
- ballagás;
- katonaság,

- államvizsga és állaspályázat (választás és kihelyezés);
 - képzés és a szakmai gyakorlat viszonya;
 - a szakma alakulása;
 - vallomások és vélemények a marosvásárhelyi gyógyszerészképzésről és a szakmai helytállásról;
 - évfolyam-találkozók;
 - sikerek és kudarok;
 - a szakma jelene és jövője;
- tehát minden, ami fontos az *Alma Mater*rel, a hivatással és a tapasztalatokkal kapcsolatban.

Az egyéni visszaemlékezésekben benne vannak az egyes évfolyamok élményei, gondoljai és reményei, az oktatásról és a szakmáról kialakított véleménye. Az összkép sokrétű és igen színes. Fontos, hogy a mai fiatalok mindezekkel szembesüljenek, s értékeljék az iskola-teremtők lelkes és áldozatos tevékenységét, megismerjék az elődöket, megértsék az esetleges kudarokat, s ezek alapján szakmai látókörük gazdagodjék.

A valóban színes visszaemlékezéseket közel hatszáz (!) illusztráció teszi még érdekesebbé, melyek között 265 színes és 220 fekete-fehér fénykép, ill. 110 dokumentum (*Meghívók*, lecke-könyvek, diplomák, könyvfedőlapok, oklevelek stb. színes vagy fekete-fehér kópiái) van.

A kötet szponzora a „BIOEEL” gyógyszergyártó cég (igazgató: *Albert Attila*). A helyi vállalkozó cégénél 19 Marosvásárhelyen végzett gyógyszerész dolgozott, közülük 6-nak jelenleg is ott van a munkahelye. Kiváló munkát végzett és zökkenőmentes volt az együttműködés a *FarmaMedia Kiadóval* (igazgató: *Mezei Attila*, honlap www.farmamedia.ro. Az on-line rendelés ára: 70 lej). A nyomdai munkálatokat egy gyergyószentmiklósi nyomda végezte, amelyik már „*A hatodik évtized*” kötet kiadását is gondozta.

A kötet magyar nyelven és gyógyszerészi körökben *unikum*, s nagyon valószínű, hogy a világon is ritkaságnak számít! Külön kiemelem a hitvallók elkötelezettségét magyarságunk és gyógyszerész hivatásunk mellett!

A méltó kötetet jó szívvel ajánlom mindazoknak, akik a marosvásárhelyi magyar gyógyszerészképzés színes története iránt érdeklődnek, s voltaképpen minden magyar gyógyszerésznek és értelmiséginek.

(A kötet bemutatójára 2013. október 3.-án került sor Marosvásárhelyen a Bernády-házban. – a szerk.)

Kata Mihály prof. emer.

GYÓGYSZERÉSZET

JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES

CONTENTS

Prof. István Bayer is 90 years old.....	579
---	-----

POSTGRADUATION

<i>Bayer, I.</i> : Drug problems I. What is a drug?	581
<i>Dévay, A.</i> : Significance of professional definitions in the pharmaceutical practice.....	584
<i>Rácz, Á., Béni, Sz.</i> : Drugs Affecting Hemostasis: Anticoagulants Part I.....	591
<i>Kovács K., Kollár É.</i> : Excipients of liquid pharmaceutical dosage forms.	602
<i>Dányi, D.</i> : The place and role of non-clinical safety studies in the registration procedure of medicines. Part I..	614
<i>Kun, J.</i> : Drug induced musculoskeletal disorders (osteoporosis, hyperostosis, myopathies)	623

CURRENT PAGES

Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. – Interview with prof. Éva Szökő president of HSPS	628
---	-----

NEWS.....	630
-----------	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	634
---	-----

Kreditpontos távoktatási program tesztkérdések Gyógyszerészet, 2013. október

Rácz Ákos, Béni Szabolcs: Véralvadásra ható szerek I. rész

1. Milyen kémiai alegységek találhatók meg minden heparinban?

- a) aminocukor-származékok és hexuronsavak ☐
- b) telítetlen, omega-9-zsírsavak ☐
- c) purin nukleotidok ☐

2. Melyik analitikai technikát nem használtatja a Gyógyszerkönyv heparin vizsgálatára

- a) NMR spektroszkópia. ☐
- b) bromatometriás titrálás ☐
- c) biológiai vizsgálat – birka vérplazma alvadási idejének megnyújtása ☐

3. Milyen formában kerülnek alkalmazásra a heparinkészítmények?

- a) intesztinoszolvens kapszulában, per os. ☐
- b) inhalációs aeroszolként ☐
- c) injekcióban ☐

Kun J.: Nem kívánatos gyógyszerhatások megnyilvánulása váz-izomrendszeren

1. Megelőzhető-e a glükokortikoid által okozott osteoporosis?

- a) igen, adjuváns kalcium és D-vitamin adagolás kivédi a szteroid csonttraktulást. ☐
- b) nem, az adjuváns szerek csak mérsékelten hatásosak ☐
- c) a racionális glükokortikoid kezelés jelenti a tényleges prevenciót; a fenntartó kezelés „elkerülése” a hatásos megelőzés. ☐

2. Mitől függ az izotretinoin által kiváltott hyperostosis?

- a) a napi adag nagyságától. ☐
- b) a kezelés időtartamától ☐
- c) az alkalmazott össz-dózistól és az egyéni hajlamtól ☐

3. Az antikoagulások közül melyik esetében nem alakul ki osteoporosis

- a) heparin-Na ☐
- b) acenokumarol ☐
- c) enoxaparin ☐



Több mint 100 év
szakmai tapasztalattal
a gyógyszergyártásban



Hazai tudásbázissal
a kutatás-fejlesztés
és az innováció terén



Biztos partnerként
több mint 100 országban
az egészségért

A minőségi gyógyítás szolgálatában.
Nemzedékeken át.



RICHTER GEDEON
www.richter.hu

■ 1901 óta ■



HUNGAROPHARMA

GYÓGYSZERKERESKEDELMI
ZÁRTKÖRŰEN MŰKÖDŐ RÉSZVÉNYTÁRSASÁG

- Vevőközpontú logisztikai szolgáltatás-menedzsment
- Korszerű logisztikai technológián alapuló nagy-kereskedelem
- Elkötelezettség a minőségi szolgáltatások megvalósításában
- Országos területi lefedettség

Logisztikai Központok

1106 Budapest, Tündérfürt út 13-15.

Telefon: 06-1-432-0300, Fax: 06-1-432-0340

4030 Debrecen, Kaskötő út 3.

Telefon: 06-52-592-400, Fax: 06-52-592-450

7400 Kaposvár, Nagygát út 1.

Telefon: 06-82-555-600, Fax: 06-82-555-601

**3533 Miskolc, Harmadik utca 13-15.
(Újgyőri főtér)**

Telefon: 06-46-531-153, Fax: 06-46-531-130

8200 Veszprém, Dornyai Béla u. 6.

Telefon: 06-88-547-800, Fax: 06-88-547-810