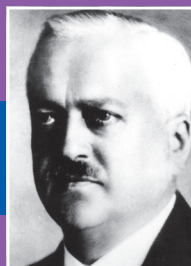
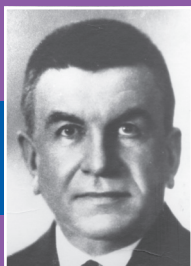
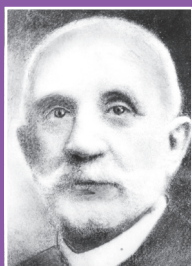


GYÓGYSZERÉSZET

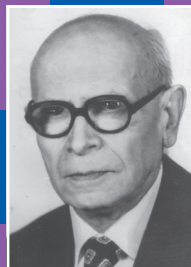
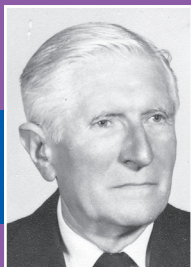
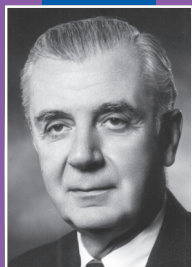
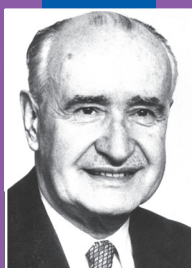
A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA



Néhai elnökeink



Prof. Clauder Ottó



A TARTALOMBÓL

*Az atípusos
antipszichotikumok
gyógyszerkémiái
áttekintése*

*Inkretintengelyen
ható gyógyszerek a
2-es típusú diabetes
kezelésében*

Fagyasztva szárítás

*Az internetes
gyógyszer-
forgalmazás
aktuális kérdései*

*Egyedi engedélyezési
eljárások*

*Ciklodextrinek
alkalmazása*

2014/9.

LVIII. ÉVFOLYAM
2014. SZEPTEMBER
ISSN 0017-6036



KÜLDETÉSNYILATKOZAT

MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság a hazai gyógyszerészet legnagyobb hagyománnyal rendelkező szervezete. A Társaságot 1924-ben a gyógyszerésztudomány jeles képviselői hozták létre. Céljuk a gyógyszerészi hivatás tudományos alapjainak erősítése mellett a szakma társadalmi elismertségének és a gyógyszerészet területein munkálkodók összefogásának elősegítése volt.

Az alapítók céljaival összhangban a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság a hazai gyógyszerészet tudományos fejlődésének előmozdítását, hazai és nemzetközi képviselőségét, magas szakmai és etikai színvonalának megőrzését, valamint hagyományainak ápolását tekinti elsődleges céljának a gyógyszerészet valamennyi területén; a közforgalmú és kórházi/klinikai gyógyszerellátásban, a gyógyszeriparban, az oktatásban és kutatásban dolgozó gyógyszerészek, valamint a gyógyszerészeti tudományok területén működő társszakmák valamennyi képviselőjének érdekében.

Ezen belül feladatának tekinti

- a hazai alap- és alkalmazott gyógyszerészeti kutatások támogatását, az eredmények megismertetéséhez szükséges nyilvánosság biztosítását, nemzetközi szinten történő megjelenítésének segítségét; kapcsolattartást a Magyar Tudományos Akadémia releváns osztályaival a gyógyszerészeti tudományok és művelők képviselője érdekében;
- az egyetemi gyógyszerész- és szakgyógyszerészképzés, valamint a tudományos utánpótlás-nevelés (PhD képzés) fejlesztését célzó törekvések előmozdítását, a képzőhelyek közötti egyeztetést; a gyógyszerészeti tudományok, a gyakorlat és a képzés összhangjának erősítését;
- a hazai gyógyszeriparral való együttműködést és közreműködést az új kutatási eredmények ipari, gyakorlati felhasználásának elősegítésében;
- a közforgalmú és kórházi/klinikai gyógyszerellátásban dolgozó gyógyszerészek szakmai kompetenciájának és kompetencia területeinek fejlesztését, a tagok tudományos ismereteinek bővítését a magas szintű, tudományos bizonyítékokon alapuló beteg- és gyógyszerellátás érdekében; a gyógyszerellátás szakmai színvonalának folyamatos javítását;
- a gyógyszerészek társadalmi megbecsülésének előmozdítását a gyógyszerészek által végzett tevékenységek bemutatásával és népszerűsítésével; a gyógyszer, mint érték társadalmi szintű elfogadásának és ennek köztudatba kerülésének segítségét;
- a gyógyszerészeti és az egészségügyi ellátást érintő érdekek megvalósulásának támogatását szakmai állásfoglalásokkal a tagjait érintő ügyekben, együttműködve a szakmai szervezetekkel; a társadalmi hasznosság és felelősség jegyében előmozdítani a lakosság egészséggel kapcsolatos tájékoztatását, az egészséges életmódra nevelést, a prevenciós lehetőségek bemutatását az erre irányuló programokban való aktív részvétellel, azok népszerűsítésével.

A Társaság olyan tagok közössége, akiket szakmai igényességük arra ösztönöz, hogy aktívan vegyenek részt a gyógyszerészeti tudományok képviselőjében és fejlesztésében; az egyes szakterületek közötti kommunikáció révén naprakészek legyenek a szakmát érintő legfontosabb hazai és nemzetközi eseményeket és fejlesztési irányokat illetően, és ezzel a tudással hasznos tagjai legyenek a társadalomnak.

GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

LVIII. ÉVFOLYAM
GYOGAI 58. 525–588
2014. szeptember

„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: 483-1466
E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu;
honlap: <http://www.mgyt.hu>

Főszerkesztő:

Takácsné dr. Novák Krisztina

Felelős szerkesztő:

Dr. Hankó Zoltán

Szerkesztők:

Dr. Bozó Tamás

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. Cseh Ildikó

Dr. Csopor 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
örzését vagy visszaküldését
nem vállaljuk.

TARTALOM

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

- Takácsné Novák Krisztina, Szász György, Tolnay Boróka: Az atípusos antipszichotikumok gyógyszerkémiái áttekintése 527
-  Jermendy György: Inkretintengelyen ható gyógyszerek a 2-es típusú diabetes kezelésében: az antidiabetikumok új hatástani csoportja 539
- Katona Gábor, Jójártné Laczkovich Orsolya és Szabóné Révész Piroska: Fagyasztva szárítás az innovatív gyógyszerkészítmények előállításában 546
-  Mohay Ágoston, Fittler András: Gyógyszert az internetről: Az internetes gyógyszerforgalmazás aktuális kérdései és egyes jogi vonatkozásai. II. rész 554
- Pálffyáné Poór Rita, Csakurdáné Harmathy Zsuzsanna: Egyedi engedélyezési eljárások a magyar gyógyszerhatóságnál 562
- Szászné Réti-Nagy Katalin, Fenyvesi Ferenc: Ciklodextrinek alkalmazása 2..... 568

HÍREK

Magyar Orvosok, Gyógyszerészek és Szakdolgozók VIII. Világtalálkozója; XI. Gyógyszerésztörténeti Nyári Egyetem; Gyógyszerésztörténeti fotó-kvíz az MGYT Gyógyszerésztörténeti Szakosztálya szervezésében; Hírek Szegedről; Jójárt Imre PhD véde; Látogatás Vértesacsán a Kazay Gyógyszertárban; Dr. László László (1940-2014) – In memoriam 571

TALLÓZÓ 580

A Társaság elnökei voltak

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság 2014-ben ünnepli alapításának 90. évfordulóját. Erre való tekintettel idén a borítón a magyar gyógyszerészet nagyjai közül, a Társaság néhai elnökeinek korabeli portréit tesszük közzé, rövid életrajzi ismertetővel.

Prof. Clauder Ottó

Witkowitz-ban született 1907 február 26-án. A Pázmány Péter Tudományegyetemen szerzett gyógyszerészi diplomát 1929-ben. Winkler Lajos professzor intézetében doktorált, majd gyógyszergyárban dolgozott. 1933-tól Schulek Elemér asszisztense az OKI Kémiai osztályán, majd 1937-től a Richter Tablettázó és Injekciós Üzem vezetője. Később főmérnök a Richterben. A háború után az egyesített Üzemesítési és Kutató laboratórium vezetője 1958-ig. Eközben 1950-ben a Budapesti Orvostudományi Egyetem I. Belklinikáján egyetemi docensi kinevezést kap és az ELTE Szerves Kémiai Intézetében egyetemi magántanári képesítést szerez. 1952-ben kandidátus. A gyógyszerészhallgatók oktatásával 1953-ban bízták meg. Az 1957-ben létesített Szerves Vegytani Intézet tanszékvezető egyetemi tanára a kezdetektől egészen nyugdíjba vonulásáig. Az intézet fő kutatási tevékenységét az alkaloid-kutatás jelentette. 106 előadás, 63 dolgozat, 65 szabadalom fűződik a nevéhez. Fontosnak tartotta intézetében a TDK tevékenység támogatását.

Alapító elnöke az MGYT Gyógyszerkutató Szakosztályának, megszervezte a két évenkénti debreceni gyógyszerkutató konferenciákat. MGYT elnöki időszakára esik a VI. Magyar Gyógyszerésztudományi Kongresszus.

Hamburgban hunyt el 1985. szeptember 2-án, Budapesten helyezték örök nyugalomra.

(Forrás: Nyolcvan év a magyar gyógyszerészet szolgálatában. MGYT, 2004. Budapest, fel. szerk.: Hankó Zoltán)

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

Adóigazolási szám: 19000754-2-42

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

Készült 1650 példányban.

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

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató



Organizers:



Semmelweis University,
Department of Pharmaceutics
Budapest, HU



Hungarian Academy of Sciences,
Committee on Pharmaceutical Sciences,
Working Committee on Separation Sciences
Budapest, HU



Hungarian Society for
Pharmaceutical Sciences
Budapest, HU



aaps
American Association of
Pharmaceutical Scientists
Arlington, VA, US



International Pharmaceutical Federation
Hague, NL



European Federation for
Pharmaceutical Sciences
Stockholm, SE

Workshop Co-Chairs:

Prof. Imre Klebovich, Budapest, HU
klebovich.imre@pharma.semmelweis-univ.hu
Prof. Vinod P. Shah, North Potomac, MD, US
dr.vpshah@comcast.net

Scientific Advisory Board:

Surendra K. Bansal, New York, NY, US
Leslie Z. Benet, San Francisco, CA, US
Henning H. Blume, Oberursel, DE
Daan J. A. Crommelin, Utrecht, NL
László Endrényi, Toronto, ON, CA
A. Atilla Hincal, Ankara, TR
Imre Klebovich, Budapest, HU
Panos Macheras, Athens, GR
Stefan Mühlebach, Glattpburg, Basel, CH
Tamás L. Paál, Budapest, Szeged, HU
Pat J. Sandra, Ghent, BE
Vinod P. Shah, North Potomac, MD, US
Sven Stegemann, Graz, Bornem, AT, BE
Peep Veski, Tartu, EE

Local Organizing Committee:

Imre Klebovich (Chair), Budapest
István Antal, Budapest
György Bagdy, Budapest
István Greiner, Budapest
Lajos Hegedűs, Gödöllő
Tamás Janáky, Szeged
Hedvig Juhász, Budapest
Lajos Sente, Budapest
Imre Szentpéteri, Budapest
Eva Szókó, Budapest
András Telekes, Budapest
György Thaler, Budapest
László Tóthfalusi, Budapest
Romána Zekő, Budapest

International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs

Budapest, Hungary, October 27-28, 2014



Budapest, 2014. augusztus 30.

Igen Tisztelt Kollégák!

A Szervezőbizottság nevében örömmel és tisztelettel hívjuk a **2014. október 27-28.** között, Európában először megrendezésre kerülő, egyedülálló nemzetközi gyógyszerkutatási konferenciára, az **International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs** rendezvényünkre (SRACD 2014).

A Szimpózium rendkívüli találkozási lehetőséget biztosít a résztvevők számára az originális és generikus/bioszimiláris gyógyszerfejlesztés Európából és a tengerentúlról érkező vezető kutatóival. Az átfogó előadások felölelik a különböző típusú bioszimiláris, bioekvivalencia, bioanalitikai, gyógyszer technológiai, speciális formulációs vizsgálatok új lehetőségeit és előírásait, valamint a biológiai és nem-biológiai komplex gyógyszerek vizsgálati követelményeit is; külön hangsúlyt kapnak mindezek hatósági és klinikai szempontjai.

Amint azt a mellékelt First Circular/Első Értesítő is bizonyítja, a Szervezőbizottság szándéka az volt, hogy átfogó képet adjon e multidiszciplináris terület jelenéről és várható dinamikus fejlődéséről.

A tudományos rendezvényen a szakterület hazai és nemzetközi kiállítói és CRO-i is képviseltetik magukat.

A Szimpózium kiemelkedő tudományos programjához a **Hotel Danubius Health Spa Resort Margitsziget****Superior** biztosít méltó helyszínt, ahol várhatóan több kontinensről érkeznek résztvevők. A First Circular-ban meghirdetett tudományos témakörökben **poszter bemutatási lehetőségre is mód nyílik**.

Abban a reményben várjuk regisztrációjukat, hogy a Szimpózium szakmai és társasági programja minden elvárásuknak meg tud felelni.

A Szimpózium kedvezményes részvételi díja magyar résztvevők számára 2014. szeptember 30-ig történő befizetéssel **55.000 Ft+ÁFA**. 2014. október 1-től a részvételi díj **61.000 Ft+ÁFA** összegre módosul.

A részvételi díj tartalmazza:

- a tudományos előadások és poszter szekciók látogatását
- a kiállítás megtekintését
- a Szimpózium nyomtatott anyagát
- a konferenciatáskát
- a hangversenyt és bankettet
- a kávészüneteket és az ebédeket.

A rendezvény pontszerző továbbképzésként akkreditált az **OFTEX** és **GYOFTEX** portálokon. Gyógyszerészek és orvosok számára a megszerezhető „Szabadon választható” típusú továbbképzési pontszám **32**.

A Szervezőbizottság nevében sok szeretettel várjuk jelentkezésüket.

Prof. Klebovich Imre

Prof. Vinod P. Shah

a Szimpózium társelnökei

Workshop Secretariat:

Diamond Congress Ltd. **Attila Varga** H-1255 Budapest, P.O. Box 48. Hungary
Phone: +36 1 225 0210 Fax: +36 1 201 2680 E-mail: diamond@diamond-congress.hu
www.sracd2014.hu

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 58. 527-538. 2014.

Az atípusos antipszichotikumok gyógyszerkéimiai áttekintése

Takácsné Novák Krisztina, Szász György, Tolnay Boróka¹

A skizofrénia igen összetett patomechanizmusú, heterogén tünetekkel járó, az elmeműködés zavarát jelentő, súlyos mentális betegség. Általában a korai felnőtt korban jelenik meg, jelentős a genetikai predispozíciója. Jellemzően hármass tünet-együttesrel írható le. Az ún. *pozitív* tünetek (hallucináció, téveszmék, dezorganizált gondolkodás és beszéd, agitáltság, agresszív viselkedés stb.) mellett, *negatív* tünetek (apátia, szociális visszahúzódás, feszültség, deprimáltság stb.) valamint *kognitív* zavarok (tanulási nehézség, kommunikációs problémák, memóriadeficit, munkaképtelenség stb.) jellemzik. Bár a betegség pontos etiológiája minden részletében nem ismert, az bizonyított, hogy a monoamin neurotranszmisszió, ezen belül elsősorban a dopaminerg rendszer zavara áll a háttérben [1].

A gyógyszeres terápia alapja az antipszichotikumokkal [korábbi használt elnevezés(ek) szerint: neuroleptikumokkal, major trankvillánsokkal] való tartós kezelés. Az antipszichotikumok története lényegében a fenotiazinvázas klórpromazin felfedezésével kezdődött el a múlt század közepén [2], majd 3-4 évtizeden át fokozódó ütemben folytatódott, aminek eredményeként a különböző országokban jelenleg rendelkezésre álló antipszichotikumok száma több tucatra tehető (lásd táblázatok). Ennek ellenére a gyógyszeres terápia nem tekinthető megoldottnak, részint az alkalmazott antipszichotikumok megfelelő hatékonyságának hiánya és/vagy a nem elhanyagolható mellékhatásai miatt. Az *első generációs*, ún. *típusos* szerek (*first generation antipsychotics*, FGA) a dopamin- (D_2) receptorok gátlásával főleg a pozitív tünetek javulását eredményezik, de nem hatnak a negatív és kognitív tünetekre, továbbá súlyos ún. extrapiramidális (EP) mellékhatásokat (parkinsonizmus, tardív diszkinézia, akatízia), szedációt, ortosztatikus hipotenziót, szájszárazságot okoz(hat)nak. A *második generációs*, *atípusosnak* nevezett szerek (*second generation antipsychotics*, SGA) a D_2 -antagonista hatás mellett, jelentős affinitást mutatnak a szerotonin (elsősorban az 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}) receptorok iránt is, ami előnyösebb mellékhatás profilhoz vezetett, legalább is az EP tünetek vonatkozásában.

A szerzők, a gyógyszerészeti kémia tananyag fejlesztése és gyakorló gyógyszerészek továbbképzése kettős céljával, jelen közleményben gyógyszerkéimiai szempontból tekintik át a második generációs (atípusos) antipszichotikumokat. A skizofrénia és a bipoláris rendellenesség gyógyszeres kezelésében alapvetően fontos gyógyszercsoportban az elmúlt években intenzív fejlődés következett be. Ez időszerré teszi az újonnan megjelent gyógyszerek kémiai szerkezetének, tulajdonságainak, hatásmechanizmusának, metabolizmusának és analitikájának összefoglalását. A szerzők a közlemény anyagába bevették a jelenleg még törzskönyvezés előtt álló, várhatóan új originális magyar gyógyszert, a kariprazint is. Az alkalmazás fejezetben röviden kitérnek a jelenlegi terápiás stratégia irodalmi értékelésére.

A skizofrénia a civilizált országokban a felnőtt lakosság 1%-át érinti, és az e betegségben szenvedők mintegy 30%-a nem reagál a meglévő gyógyszeres kezelésre. A kutatás e területen ezért is folyamatos, és az elmúlt évtizedben több új antipszichotikum bevezetését eredményezte. Itt említjük meg, hogy e területen a magyar gyógyszerkutatás is élen jár, hiszen a Richter Gedeon Nyrt. által kifejlesztett új antipszichotikum, a kariprazin az USA-ban törzskönyvezés alatt áll. Sikeres engedélyeztetés esetén – közel 20 éves szünet után – ismét lehet új originális magyar gyógyszer a piacon. Közleményünk célja, hogy a jelenleg (2014 júliusával bezárólag) forgalomban levő vegyületek táblázatos felsorolása (nemzetközi név, esetleges gyógyszerkönyvi név), kémiai szerkezet szerinti ábrázolása és csoportosítása után, alapvetően építve a korábban általunk publikáltakra [3, 4] összefoglalja a gyógyszerészeti kémiai vonatkozású újabb eredményeket.

Csoportosítás, kémiai szerkezet jellemzése

A Magyarországon vagy/és a nemzetközi forgalomban lévő, valamint a Gyógyszerkönyvben hivatalos *első generációs* antipszichotikumokat az **I. táblázatban** foglaltuk össze. Megállapítható, hogy ezeknek az ún. „hagyományos” (az irodalomban tradicionálisnak, típusosnak is nevezett) vegyületeknek a száma, az első molekula felfedezése óta eltelt hat évtizedben – a má-

¹ Tolnay Boróka V. éves gyógyszerészhallgató diplomamunkájához gyűjtött irodalom felhasználásával. Témavezető: Takácsné Novák Krisztina.

sodik generációs antipszichotikumok folyamatos érkezése ellenére is – inkább növekedett, mint csökkent. Az **I. táblázatban** szereplő 31 antipszichotikum, a korábbi gyakorlatnak megfelelően, kémiai négy szerkezeti csoportba (fenotiazinok, tioxantének, butirofenonok, bisz-fluorofenil-butil-piperidin származékok) sorolható. Ezek közül változatlanul a legnépesebb a fenotiazin származékok csoportja, táblázatunkban 17 vegyülettel. Ezen vegyületek közötti szerkezeti különbségekre, szintén változatlanul, az jellemző, hogy

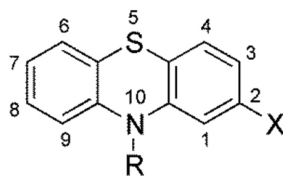
az újabb vegyületek is a különböző szerkezeti elemeknek a fenotiazinváz N₁₀- és C₂-pozíciójába történt bekapcsolásával születtek (**I. ábra**).

A Magyarországon vagy/és a külföldön forgalomban levő **második generációs** antipszichotikumok a **II. táblázatban** láthatók. A 23 vegyület kémiai szerkezet szerinti csoportosítása nehezebb feladat, mint a típusos vegyületek esetében, mert a csoportnévként szereplő szerkezeti elemek nem minden esetben tekinthetők a hatást alapvetően befolyásolóknak, legalábbis

I. táblázat**Első generációs antipszichotikumok**

Hatóanyag	Gyógyszerkönyvi vegyület	Forgalomban van Magyarországon: + külföldön: #
Fenotiazinok		
acepromazin		#
ciamemazin		#
dixirazin		#
flufenazin	Fluphenazini hydrochloridum Fluphenazini decanoas Fluphenazini enantas	+
klórpromazin	Chlorpromazini hydrochloridum	+ #
levomepromazin	Levomepromazini hydrochloridum Levomepromazini maleas	+ #
mezoridazin		#
perazin		#
perfenazin	Perphenazinum	
periciazin		#
pipotiazin		+
proklórperazin	Prochlorperazini maleas	#
promazin		#
prometazin		#
protipendil		#
tioridazin	Thioridazinum Thioridazini hydrochloridum	+
trifluoperazin	Trifluoperazini hydrochloridum	
Tioxantének		
flupentixol	Flupentixoli dihydrochloridum	+
klopentixol		+
klórprotixen	Chlorprothixeni hydrochloridum	+ #
tiotixen		#
zuclopentixol	Zuclopenthixoli decanoas	+ #
Butirofenonok		
benperidol		#
brómperidol	Bromperidolum Bromperidoli decanoas	#
droperidol	Droperidolum	#
haloperidol	Haloperidolum Haloperidoli decanoas	+ #
pipamperon		#
timiperon		#
Bisz-fluorofenil-butil-piperidin származékok		
fluspirilén	Fluspirilenum	+
penfluridol		#
pimozid	Pimozidum	

a) fenotiazin származékok

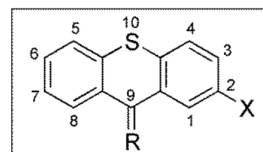
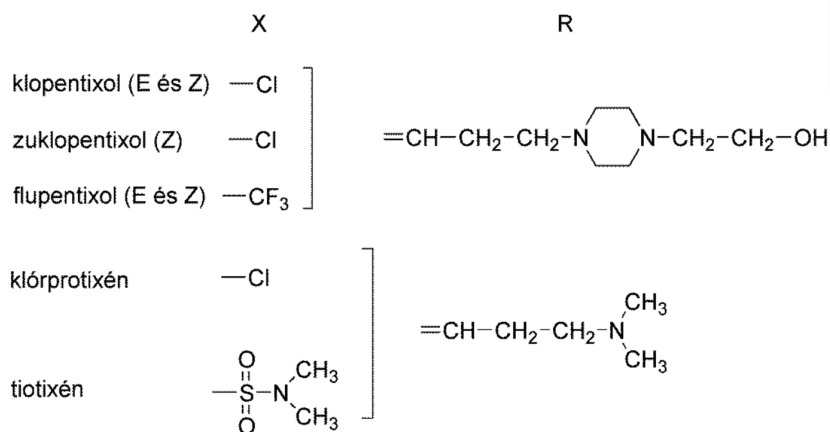


	X	R
promazin	—H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
klórpromazin	—Cl	
acepromazin	$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	
prometazin	—H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
levomepromazin	—OCH ₃	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
ciamemazin	—C≡N	
periciazin	—C≡N	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$
pipotiazin	$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
mezoridazin	$-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
tioridazin	—SCH ₃	
perazin	—H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)$
trifluoperazin	—CF ₃	
proklórperazin	—Cl	
perfenazin	—Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
flufenazin	—CF ₃	
dixirazin	—H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

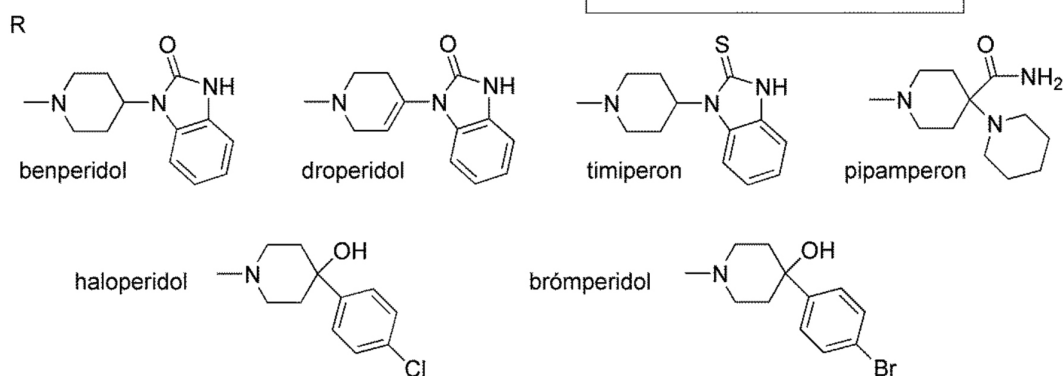
1. ábra: Első generációs antipszichotikumok

Folytatás az előző oldalról

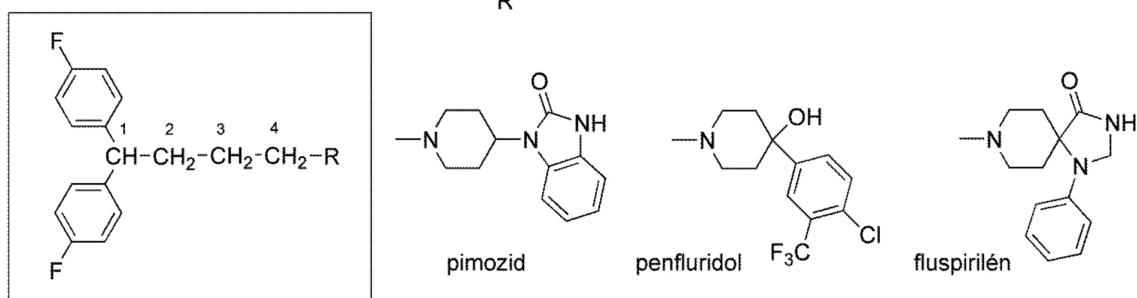
b) tioxantén származékok



c) butirofenon származékok



d) bisz-fluorofenil-butil-származékok



1. ábra: Első generációs antipszichotikumok

ilyen szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatok eddig nem kerültek nyilvánosságra.

Az első csoportba a „benzamidok” közé jelenleg 6 vegyület tartozik (2. ábra). Három (amiszulprid, szulpirid, tiaprid) hazánkban is forgalomban van, a ciszaprid hivatalos a Gyógyszerkönyvben, míg a két, újabbnak tekinthető vegyület, a nemonaprid és remoxiprid csak külföldön van forgalomban. Szerkezetükben közös a fenil-CO-NH- molekularészlet,

amihez mind a hat vegyületben interakcióra képes, bázikus nitrogént tartalmazó oldallánc kapcsolódik. A jellemzően 2 vagy 3 szénatom távolságban lévő nitrogénatom környezete – hasonlóan az első generációs antipszichotikumokéhoz – variálabilis. Lehet ez a nitrogén alifás terciér aminocsoportban (tiaprid), pirrolidin gyűrűben (négy vegyület), vagy mint a ciszaprid esetében piperidin gyűrűben lévő aliciklusos terciér nitrogén. Ez utóbbiak szerkezetében a heterociklus azon

II. táblázat

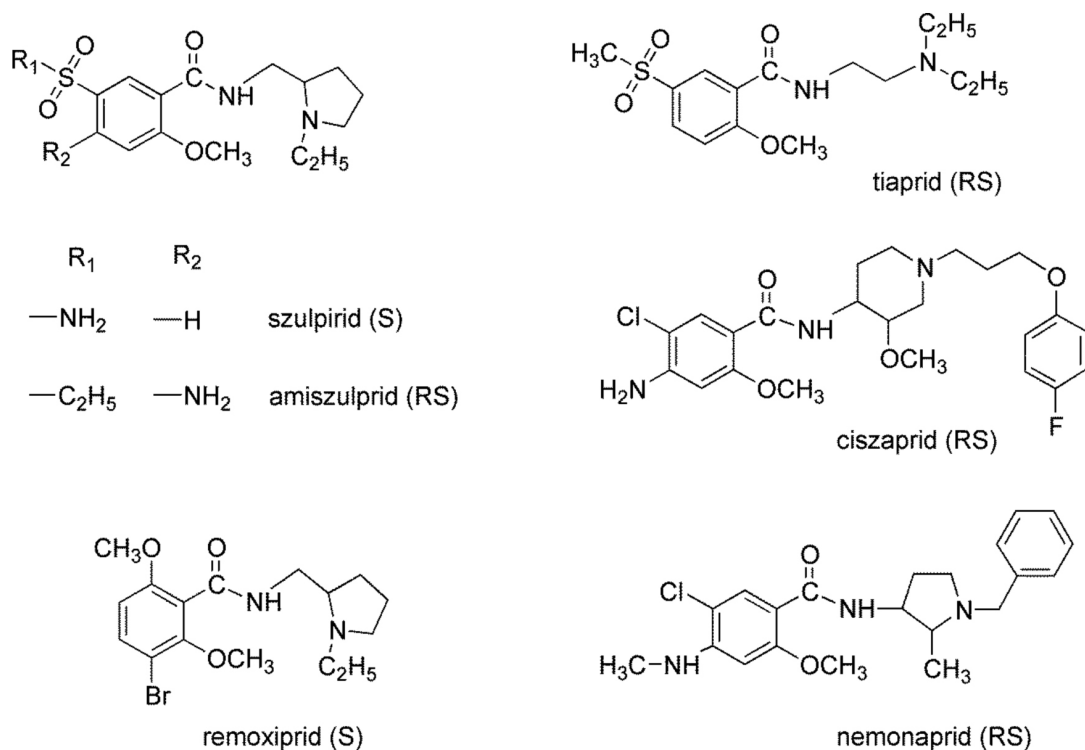
Második generációs antipszichotikumok

Hatóanyag	Gyógyszerkönyvi vegyület	Forgalomban van Magyarországon: + külföldön: #
Benzamidok		
amiszulprid	Amisulpridum	+ #
ciszaprid	Cisapridum monohydricum Cisapridi tartas	
nemonaprid		#
remoxiprid		#
szulpirid	Sulpiridum	+ #
tiaprid	Tiapridi hydrochloridum	+
Triciklusos vegyületek (Dibenzo-diazepinek, dibenzo-oxazepinek és dibenzo-tiazepinek)		
amoxapin		#
aszenapin		#
klozapin	Clozapinum	+ #
olanzapin		+ #
quetiapin		+ #
zotepin		+ #
Aril-piperidin és aril-piperazin származékok		
aripiprazol		+ #
blonanszerin		#
iloperidon		#
luraszidon		#
kariprazin		törzskönyvezés alatt
melperon		#
paliperidon		#
perospiron		#
riszperidon	Risperidinum	+ #
szertindol		+ #
zipraszidon		+ #

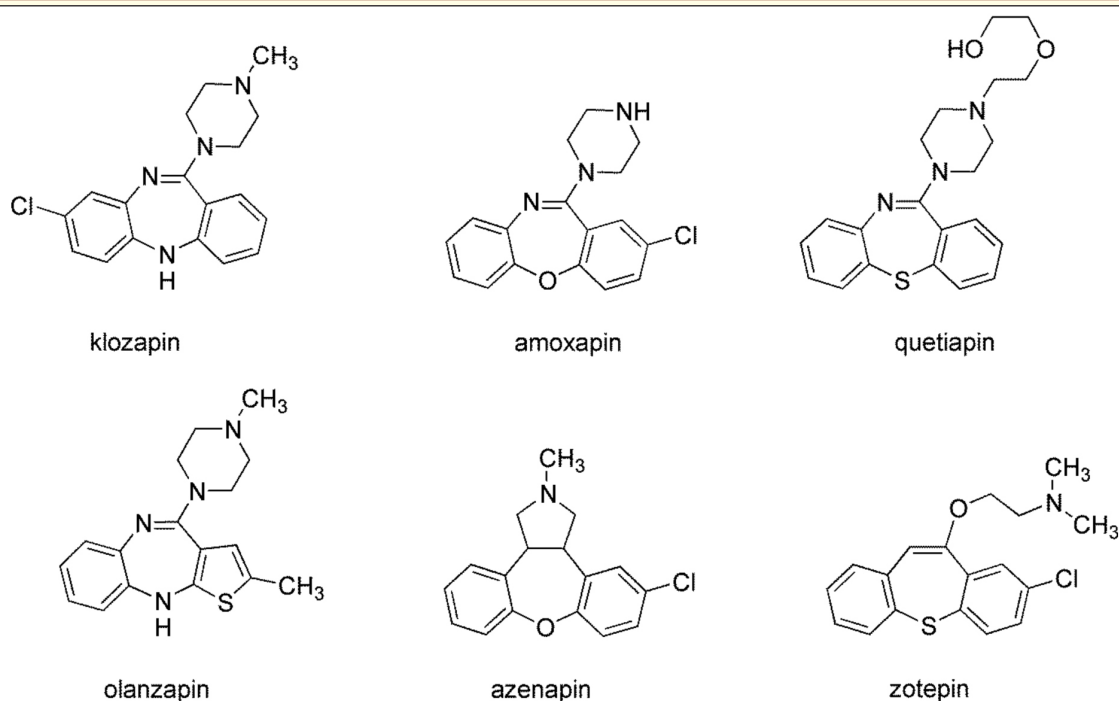
szénatomja, mely a lánchoz kapcsolódik, kiralitáscentrum. Közülük eddig csak kettő (szulpirid és a remoxiprid) került enantiomer-tiszta (S izomer) formában forgalomba annak ellenére, hogy a ciszapridnál is kimutatták, hogy az egyik, a jobbra forgató (ez esetben R) enantiomer hatékonyabb [5]. A szerkezeteket összehasonlítva alapkövetelménynek tűnik, hogy a hatékonysághoz a benzamid-vázhoz térközelben egy *báziscentrum* megléte szükséges. Érdekes, hogy a benzolgyűrű C₂-es helyzetében, valamennyi vegyületnél kis térkitöltésű, elektronegatív, a kölcsönhatás szempontjából kevésbé reaktívnek tekinthető metoxi-szubsztituens található, míg a C₆-os pozíció, feltehetően szintén a hatékonyság érdekében, általában szubsztituálatlan (kivétel a remoxiprid). A C₅-ös pozícióban, elektronban gazdag szubsztituens jelenléte a hatáshoz fontos, de elektronegativitás szempontjából különböző (Cl > OCH₃ > SO₂CH₃ ~ SO₂C₂H₅ > SO₂NH₂) helyettesítés megengedett. Két, a C₅-ös szubsztituenst tekintve rokonvegyület, a szulpirid és az amiszulprid esetében közös jellegzetesség, hogy az alapvető dopamin D₂-, D₃-receptor antagonistá hatás mellett mindkettőnél azonosítottak

egy GHB (gamma-hidroxi-vajsav) receptor agonista hatást is [6].

A második csoportot döntően „*triciklusos*” vegyületek alkotják (3. ábra). Az ide tartozó antipszichotikumok jellegzetes szerkezeti eleme az aromás gyűrűvel lineárisan kondenzált héttagú heterociklus. Ebben a középső gyűrűben egy vagy két heteroatom (N, O, S) található, ennek alapján beszélünk dibenzo-diazepin (klozapin), dibenzo-oxazepin (amoxapin), dibenzo-tiazepin (quetiapin), tieno-benzodiazepin (olanzapin), dibenzo-tiepin (zotepin) vázas vegyületekről. A triciklushoz kapcsolódó szerkezeti elem báziscentrumot tartalmaz, amely négy vegyület esetében piperazintól származik, míg a zotepinnél dimetilaminocsoporttól ered. Több szempontból is kivételt képez az aszenapin szerkezete, amelynél a báziscentrumot hordozó pirrolidin gyűrű rávitelével – jelenleg egyedülként a csoportban – tetraciklusossá vált a kondenzátum (dibenzo-oxazepino-pirrolidin váz). A gyűrűrendszer klór szubsztituense valószínűleg a hatásban szerepet játszó, de ahhoz nem nélkülözhetetlen szerkezeti elem lehet, mivel a hat vegyületből csak négy esetében fordul elő.



2. ábra: Második generációs antipszichotikumok (bezamidok)

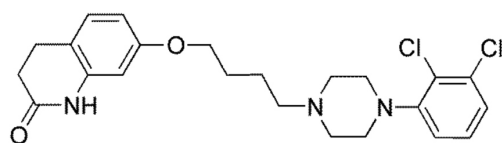


3. ábra: Második generációs antipszichotikumok (triciklusos vegyületek)

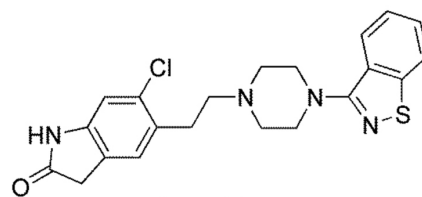
Korábban a második generációs antipszichotikumok harmadik csoportjában „egyéb vegyületek” név alatt említettük azt a nálunk is forgalomban lévő négy gyógyszert, amelyek az előző csoportokba nem illeszthetők és közös szerkezeti elemek még nem látszóttak körvonalazódni [3, 4]. A legjelentősebb fejlődés ebben

a csoportban tapasztalható, mivel az ide tartozó vegyületek száma mára, tizenegyre emelkedett. Közülük külföldön már tíz forgalomban van és egy vár az engedélyezésre. Ez a vegyületszám és a szerkezetek alapos összevetése (4. ábra) lehetőséget ad a csoport közös elemeinek feltárására. Ennek alapján új csoportnévként

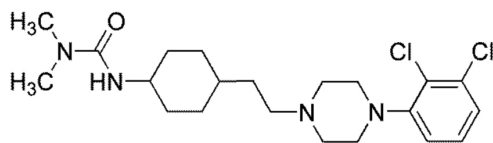
a) aril-piperazinok



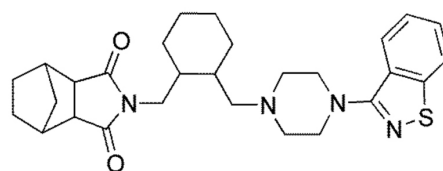
aripiprazol



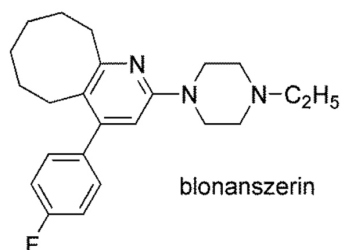
zipraszidon



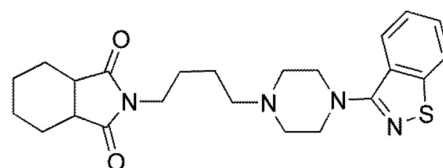
kariprazin



luraszidon

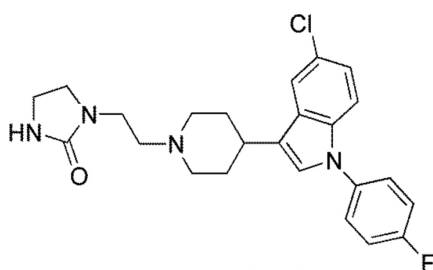


blonanszerin

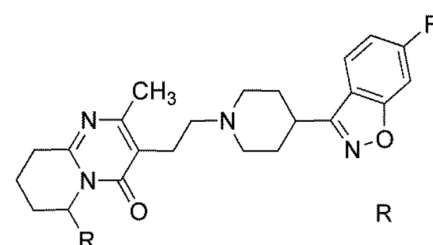


perospiron

b) aril-piperidinek

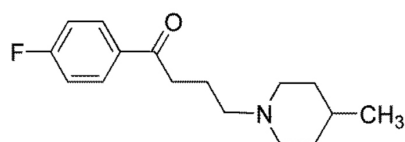


szertindol

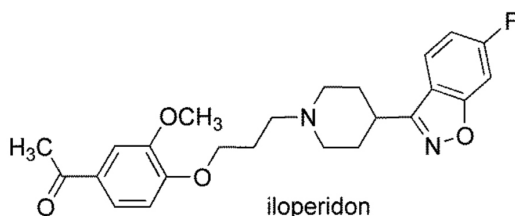


riszperidon —H

paliperidon —OH



melperon



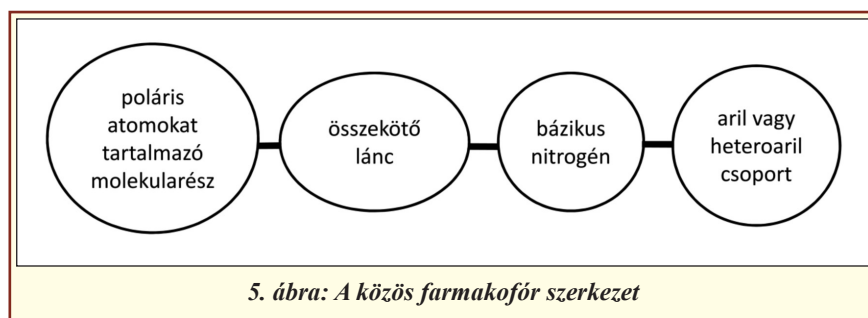
iloperidon

4. ábra: Második generációs antipszichotikumok (aril-piperazin és aril-piperidin származékok)

az „aril-piperazin és aril-piperidin származékok” nevet javasoljuk. A központi közös szerkezeti elemük tehát a bázicitást biztosító heterociklus, amelyhez piperazin-származékoknál a N₄ atomon keresztül, míg piperidin származékoknál a N-hez *para* helyzetben aromás mag (2,3-diklór-fenil az aripiprazolban és a kariprazinban) vagy különböző szerkezetű aromás heterociklus (pl: a szertindolban: *indol*, a riszperidonban, iloperidonban, paliperidonban: *benzizoxazol*,

a zipraszidonban, luraszidonban, perospironban: *benzizotiazol*) kapcsolódik. Általánosságban az is jellemző rájuk, hogy a bázikus nitrogénhez hosszabb/rövidebb összekötő (alkil) láncan keresztül másik poláris – kölcsönhatásra képes heteroatomokat tartalmazó – molekulársz kapcsolódik. Fentiek alapján feltételezhető egy közös farmakofór szerkezet, amely az 5. ábra szerint írható le.

A fenti jellemzés alól egyedül a melperon jelent ki-



vételt, amely hatása alapján ugyan az atípusos kategóriába sorolandó vegyület, de a fluorofenil-butanon szerkezeti rész alapján az első generációs butirofenon csoportba is tartozhatna.

Fizikai-kémiai tulajdonságok

A második generációs antipszichotikumok – a fenti csoportosítás alapját képező, eltérő kémiai alapszerkezetük ellenére – a hatás szempontjából meghatározó tulajdonságaikban (oldhatóság, bázicitás, lipofilitás) hasonlóak egymáshoz és az első generációs szerekhez is. Fehér, kristályos vegyületek, bázis formában vízben nem oldódnak, sóik oldhatósága jobb, általában elegendő az injekciós formához szükséges koncentrációjú vizet oldat készítéséhez. Báziserősségük alifás és piperidin N esetén pK_a 9 körüli. A piperazin származékok kétértékű bázisok, az erősebb báziscentrumra (N_1) 7-8, a gyengébbre (N_4) 3-4 közötti pK_a érték jellemző (pl. klopazin: 7,9 és 4,4; quetiapin: 6,83 és 3,56 [7]). Azokban az aril-piperazin származékokban, ahol a piperazin N_4 -hez elektronvonzó (pl. 2,3-diklór-fenil) csoport kapcsolódik, ennek bázicitása elhanyagolható mértékűvé csökken, így kvázi-egyértékűvé válnak (pl. kariprazin: 8,04). Lipofilitásuk, a megfelelő orális felszívódást és a vér/agy gáton való átjutást biztosítandó magas, logP értékük 4-5 közé esik (pl. klopazin: 4,1; kariprazin: 4,53), ez alól kivételt a benzamid származékok jelentenek, a kisebb molekulaméret és a poláris atomok nagyobb számú előfordulása miatt lipofilitásuk gyengébb (szulpirid: 1,31). Valamennyi vegyület UV aktív, az oxidálhatóság és a fényérzékenység a triciklusos vegyületekre jellemző elsősorban.

Hatásmechanizmus, receptorális kölcsönhatások

Már hosszabb idő óta ismert tény, hogy a skizofrénia vezető tünetei a dopaminerg neurotranszmisszió rendellenességére, diszfunkciójára vezethetők vissza. Míg korábban ezt egyszerűen dopamin túlsúlynak tulajdonították, mára a területen folyó intenzív kutatások eredményeként sokkal részletesebb és meglehetősen összetett patomechanizmust írnak le, amennyiben a glutamaterg mechanizmusok megváltozásának is jelentőséget tulajdonítanak. E közleménynek nem tárgya a vonatkozó farmakológiai ismeretek teljes körű

bemutatása, de olyan mértékű tömör ismertetést szükségesnek gondoltunk, amely érthetővé teszi az antipszichotikumok terápiás hatását és mellékhatásait okozó bonyolult receptorális kölcsönhatásokat.

Öt dopaminerg (DA) pálya érintett a skizofrénia tüneteiben és az antipszichotikumok terápiás és

mellékhatásainak kialakulásában. (1) A *mezolimbikus* DA pálya az agy limbikus rendszerének elemeként részt vesz a viselkedés szabályozásában, az örömezés, valamint a gyógyszer-abúzus okozta eufória létrejöttében és túlműködése a skizofrénia pozitív tüneteinek, így a téveszmékért és hallucinációért felelős. (2) A *mezokortikális* DA pálya érintett a kognitív és affektív (negatív) tünetek kialakulásában. (3) A *nigrostriatális* DA pálya az extrapiramidális rendszer részeként kontrollálja a motoros funkciókat és a mozgást, így alulműködése a parkinsonizmushoz hasonló tünetek megjelenéséhez vezet, míg túlműködése a tardív diszkinézia megjelenését okozza. (4) A *tuberoinfundibuláris* DA pálya érintett a prolaktin felszabadulás szabályozásában. (5) A különböző agyi területekről eredő ötödik DA pálya funkciója nem pontosan ismert. Skizofrénia-ban bizonyos pályák túlműködése, míg mások alulműködése jellemző, ezért helyesebb „out of tune”, azaz a finomhangolás hiányáról beszélni [1].

Az antipszichotikumok hatásukat elsődlegesen a dopamin-receptorokon, továbbá a mentális funkciók (hangulat, feszültség, tanulás, memória, alvás stb.) irányításában ugyancsak fontos szerotonin- (5-hidroxi-triptamin, 5-HT-) receptorokon fejtik ki. E mellett hatnak többek között a hisztamin (H_1), a muszkarin (M) és az alfa-adrenoreceptorokra (α) is.

Dopamin-receptorok

Jelenleg a dopamin-receptoroknak öt altípusa (D_1 - D_5) ismert, amelyek kivétel nélkül a metabotróp, G-fehérjéhez kapcsolt receptorok családjába tartoznak. Két típusba sorolják őket, a D_1 típusba tartozó (D_1 és D_5) receptorok szerepe a skizofrénia-ban nem kellően tisztázott, a D_2 típusba sorolt (D_2 , D_3 , D_4) receptorok viszont fontos támadáspontot (*target-et*) jelentenek az antipszichotikumok számára.

Szerotonin-receptorok

Az 5-HT-receptorok hét „családját” ($5-HT_1$ – $5-HT_7$), az egyes receptor családokon belül több altípusát (pl. $5-HT_2$ receptor családban: $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$) azonosították eddig, egy kivételével valamennyi G-fehérje kapcsolt receptor. Az $5-HT_3$ viszont ligandfüggő ioncsatorna receptor. A 90-es évek elején zajlott

intenzív kutatások e népes receptor-család élettani funkcióját is jórészt felderítették. Ismertté vált, hogy számos neurotranszmitter (pl. dopamin, glutamát, GABA, noradrenalin, acetilkolin) és hormon (pl. oxitocin, prolaktin, vazopresszin) felszabadulását befolyásolják. Ezáltal a fent említett mentális funkciók működését szabályozzák. Ebből logikusan következik, hogy több, központi idegrendszerben ható gyógyszer célmolekuláját jelentik, többek között az atípusos antipszichotikumokét is.

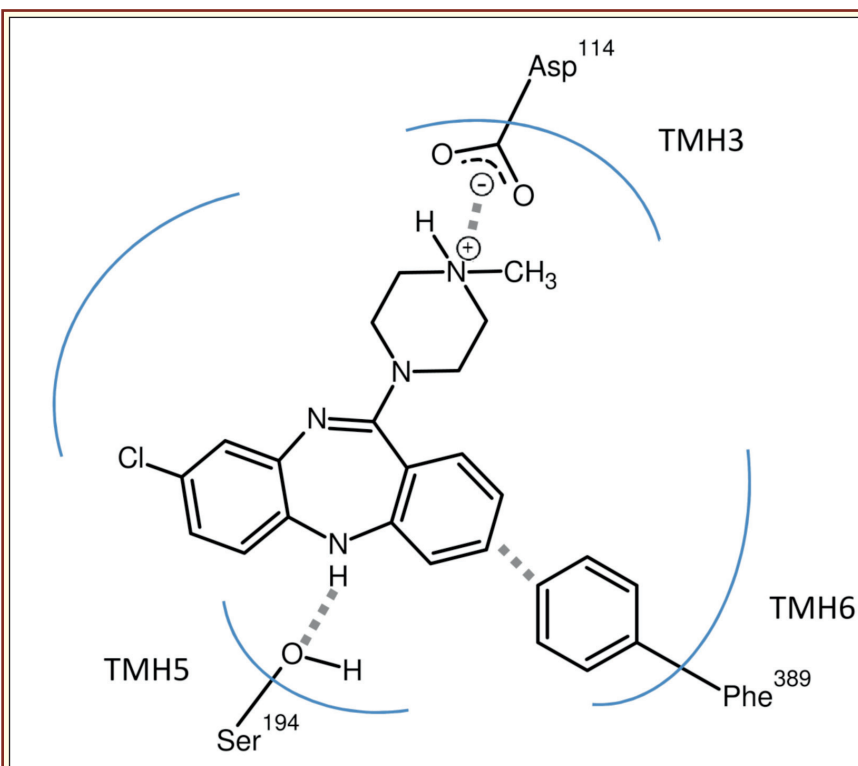
Az *első generációs* antipszichotikumok a D_2 receptorok erős és tartós gátlásával a skizofrénia pozitív tüneteire kedvezően hatnak, de súlyos EP mellékhatásokat (parkinsonizmus, tardiv diszkinézia, akatízia) okoznak, továbbá a multireceptorális hatásuk miatt számos egyéb nem kívánt (kardiovaszkuláris, antikolinerg) hatásuk is fellép. A *második generációs* antipszichotikumok „atípusossága” éppen abban rejlik, hogy a típusosokénál gyengébb és rövidebb ideig tartó D_2 -gátlás mellett, nagyobb vagy hasonló affinitással kötődnek az 5-HT-receptorokhoz (elsősorban az 5-HT_{2A} és 5-HT_{1A}, receptorokhoz, míg a luraszidon 5-HT₇ affinitása jelentős). Általános jellemzőjük, hogy 5-HT_{2A} antagonisták, és 5-HT_{1A} parciális agonisták. A receptor profil az egyes SGA szerek hatásosságában és biztonságosságában alapvető kérdés. Ma úgy látszik, hogy ilyen szempontból a 23 antipszichotikum több altípusba sorolható. (a) A legtöbbjük (15 a 23-ból) antipszichotikus hatásának alapja az 5-HT_{2A}/ D_2 antagonizmus. Ide tartoznak: klozapin, riszperidon, paliperidon, olanzapin, quetiapin, zipraszidon, perospiron, zotepin, szertindol, loxapin, iloperidon, aszenapin, luraszidon, blonanszerin, nemonaprid. (b) Mások, a D_2 -receptoron parciális agonisták hatásúak, ami elegendő a kívánt antipszichotikus hatáshoz, előnyös, mert nem okoz jelentős EP mellékhatást, ugyanakkor kedvező a negatív tünetek szempontjából is, mert a mezokortikális területen nem lép fel DA hiány. E csoport prototípus molekulájának a 2002-ben bevezetett aripirazol [8] tekinthető és ilyen a jelenleg törzskönyvezési eljárás alatt lévő karpiprazin is. (c) Több atípusos vegyületre jellemző, hogy rendelkezik 5-HT_{1A} parciális agonista hatással is, például: zipraszidon, quetiapin, klozapin, luraszidon. (d) Az atípusos vegyületek között a karpiprazin új irányt képvisel. Hatásának alapja a D_3/D_2 parciális agonista hatás [9-11]. Az 1990-

ben azonosított D_3 -receptorok főleg a mezolimbikus régióban találhatók, gátlásuk önmagában nem, de D_2 -vel kombinálva kedvező hatásprofil eredményez. Jelenleg egyedüli molekulaként, a karpiprazin szubnanomoláris koncentrációban hat a D_3 - és nanomoláris koncentrációban a D_2 -receptorokra. Ennek eredményeként állatkísérletekben a kognitív funkciók javulásáról számoltak be [11], ami a humán alkalmazásnál unikálissá teheti ezt a gyógyszert.

Az SGA gyógyszerek sem mentesek a mellékhatásoktól, így a kardiovaszkuláris kockázat növekedése (ortosztatikus hipotónia, QT szakasz megnyúlása) a H_1 és az M_3 receptorok, míg a testsúly növekedése az 5-HT_{2C} és a H_1 receptorok iránti affinitásukhoz köthető. Az aripirazol, luraszidon és a karpiprazin esetében ezen receptor hatások csekély mértéke miatt, az említett mellékhatások rizikója is alacsony.

Kölcsönhatás a D_2 receptorral

Amint az a fentiekből egyértelmű, az antipszichotikus hatás alapja a dopamin D_2 receptorokon kifejtett antagonistá/parciális agonista hatás. Ma már az is ismert, hogy a receptorok kb. 60%-os elfoglalása szükséges a hatáshoz, de 80% feletti kapcsolódás az EP tünetek megjelenését eredményezi. Gyógyszerkémiai szempontból – és a további hatásos molekulák tervezése szempontjából – igen lényeges kérdés az antipszichotikumok és a receptor között kialakuló kölcsönhatások feltárása és a szerkezet-hatás összefüggések felderítése.



6. ábra: A klozapin feltételezett kötődése a D_2 receptorhoz

Az irodalmi adatokból az már korábban ismert volt, hogy az antipszichotikumok szerkezetében mindig meglévő bázikus N, szöveti pH értéken protonált állapotban van, és ionos kölcsönhatást létesít a receptor egy szabad karboxilát csoportjával, ami általában aszparaginsavtól származik. Ettől a ponttól meghatározott távolságban lévő aromás gyűrűk apoláris kölcsönhatása képezi a másik kötődési helyet, amihez járulhat még egy harmadik kapcsolat, ha az aromás gyűrűn halogén (klór vagy fluor) szubsztituens van [4]. A közelmúltban, ehhez a sematikus képhez sikerült további adatokat szolgáltatni, amikor MD (molekula dinamika) szimulációval vizsgálták, a homológia modell alapján felépített D₂ receptor 3D szerkezetét és néhány első és második generációs antipszichotikum kötődését [12]. Az elméleti számításokkal lényegében a korábbi modell megerősítést nyert. Minden hatásos vegyület erős (ionos) kölcsönhatást létesít a receptor TMH3 (transzmembrán hélix) Asp¹¹⁴ karboxilát csoportjával, továbbá a TMH6 Phe³⁸⁹ aromás gyűrűje és a TMH5 Ser¹⁶⁴-OH csoportja képezi a további két kapcsolódási helyet (**6. ábra**). Az SGA szerek nagyobb mértékű konformációs átrendeződést okoztak a receptor TMH5 szerkezetében, mint a FGA szerek. További különbséget találtak az első és második generációs szerek között a halogén atom kölcsönhatásánál, valamint abban is, hogy a FGA szerek erősebb kölcsönhatást létesítenek a receptorral, mint a SGA vegyületek. Ezzel értelmezhető az utóbbiak alacsonyabb receptor foglaltsága és gyorsabb disszociációja.

Metabolizmus

Az emberi szervezetbe kerülő antipszichotikumok további sorsának alakulásában meghatározó szerepe van a metabolizmusukért felelős citokróm (CYP) P-450 enzimeknek. Az első generációs vegyületek esetében regisztrált ún. metabolikus főútvonalak [4] alapvetően jellemzőek a második generációs vegyületekre is. Leggyakoribbak az oxidatív átalakulások, alkoholos vagy fenolos hidroxil-, szulfoxid-, vagy szulfoncsoport gyűrű-szubsztituenskénti képződésével. Másik gyakori folyamat a második generációs vegyületek körében is az N-dezalkilezés, amellyel primer vagy szekunder aminocsoport, vagy az utóbbiak tovább oxidálásával N-oxid-származék alakulhat ki. Viszonylag ritkább az N-glukuronidáció. Egyes antipszichotikumok metabolizmusa során aktív metabolit is keletkezik, például a riszperidon hidroxilált származéka, amely paliperidon néven forgalomba is került.

Az antipszichotikumok (és egyéb vegyületcsoportok) metabolizmusának minél részletesebb megismeréséhez újabb lehetőségeket biztosított az analitikai módszerek látványos fejlődése. Így a nagyfelbontású folyadékkromatográfiával egyebek között egyre könnyebben megoldhatóvá vált az újabb metabolitok felis-

merése, izolálása, kémiai szerkezetének vizsgálata. Az ilyen irányú vizsgálatok jelentős eredményei közé sorolhatók az enantiomer metabolitok elválasztására kidolgozott eljárások és az esetleges sztereoselektivitás megállapítása. Utóbbira jó példa lehet az antipszichotikumok köréből a ciszaprid vizsgálata, amelynél különbséget állapítottak meg [13] a *ciszaprid* enantiomerek képződési tulajdonságaiban. HPLC vizsgálattal kimutatták, hogy amíg a nor-ciszaprid mindkét ciszaprid enantiomernek a major metabolitja, addig a másik fő metabolitból a 3-F,4-OH-ciszapridből a (+)-enantiomer sokkal nagyobb arányban képződik, mint a balra forgató izomer, továbbá, a 4-F,2-OH-ciszaprid származék esetében pont fordított volt az arány: a (-)-ciszaprid képződése volt a domináns.

Gyógyszerkönyvi vizsgálat, analitikai vonatkozások

A Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur. 7 ill. Ph. Hg. VIII.) szereplő, összesen 21 első, és 7 második generációs vegyület *bázis-* vagy/és *só* formában hivatalos (**I. és II. táblázat**). A sóképzés célja a megfelelő vízben való oldhatóság biztosítása. A sóképző-szer általában sósav, egy-egy esetben találkozunk maleinsav-sóval (levomepromazin-maleinát, proklórperazin-maleinát) illetve borkósav-sóval (ciszaprid-tartarát) a hivatalos vegyületek között.

Néhány vegyület esetében bizonyos, hosszabb szénláncú karbonsavakat (önantsav, dekánsav) nem sóképzésre, hanem észterezésre, ezzel együtt a lipofilitás növelésére használtak fel. A forgalomba került észter-származékok vízben nem oldódó, sárga, szilárd, vagy esetenként viszkózus, olajszerű anyagok. Olajos injekciójukat, mint depó-hatású készítményeket használják.

Azonosítási vizsgálatként a leggyakoribb az UV-spektrum felvétele, követelményként pedig az abszorbancia maximum(ok), valamint a fajlagos abszorpciós koefficiens értékek megadása. Számos vegyületnél azonossági kritérium az IR-spektrum felvétele és a VRK vizsgálat is. A spektrumoknak és a kromatogramoknak a standard anyagokkal felvettekkel kell megegyeznie. Néhány esetben az olvadáspont meghatározás is előírt az azonosításhoz.

A tisztasági vizsgálatnál érintett, nevesített szennyezések, mint általában, ez esetben is a szintézishez felhasznált kiindulási vegyületek maradványaiként, a szintézis melléktermékeiként, esetleg a tárolás során bekövetkezett bomlási reakciók folytán kerülhetnek az anyagokba. A vizsgálat a legtöbb anyagnál HPLC módszerrel történik.

Az antipszichotikumok tisztasági vizsgálatával összefüggő probléma a vegyületek *fényérzékenysége*, az abból eredő szennyezések azonosítása, kimutatása, a képződési mechanizmus tisztázása. Az első generációs vegyületek – elsősorban a fenotiazin-váztól eredő –

fényérzékenysége kezdettől sokat vizsgált probléma. A jelen állásra jellemző az a megállapítás, hogy a klórpromazin esetében, a számos foto-bomlástermék azonosítása ellenére, a bomlási mechanizmust még nem sikerült tisztázni [14]. Az utóbbi években élénk kutatási tevékenység folyt a második generációs vegyületek körében is az újabban talált foto-bomlástermék szennyezések szerkezetének felderítésére. Utóbbira példa lehet az egyik leggyakrabban alkalmazott vegyület, az olanzapin, amelynek vizsgálata során oxidációs bomlástermékeket azonosítottak, közöttük a tiofén-gyűrű felnyílásával vagy/és oxidációjával keletkezett vegyületeket [15]. Az elért eredmények ellenére itt is tisztázatlan maradt a bomlási mechanizmus (út-vonal), sőt a kiindulási állapotól (kristályos anyag, oldat, vérplazma, stb.) függően is eltérő eredmények születtek. Bár esetenként megállapítható volt, hogy az antioxidánsként hozzáadott aszkorbinsav lassította a bomlást, de az eltérő kísérleti feltételek miatt ez a megállapítás sem tekinthető még egyértelműen véglegesnek.

Tartalmi meghatározásként a bázisok és a sók (hidroklorid, maleinát, tartarát) esetében is túlnyomórészt a nemvízes (jégecetes, ecetsav-anhidrides) közegben végzett acidimetria az előírt módszer.

Alkalmazás

A skizofrénia betegség biológiai hátterének bonyolultsága, az antipszichotikumok számának növekedése, a hatásmechanizmussal kapcsolatos újabb eredmények felhasználása szükségszerűen növelte a vegyületek gyógyszerterápiás alkalmazásával kapcsolatos kutatás feladatait is. Ennek megfelelően az évezred első évtizedében a kutatás egyik fő feladatává vált a hatékonyság és tolerálhatóság szempontjából leginkább racionális gyógyszeres terápiás stratégia megválasztása, kialakítása. Az e területen megjelent közlemények alapvetően két csoportba sorolhatók: (1) *Váltás*: az addig felhasznált antipszichotikum alkalmazásának megszüntetése és felváltása egy másik, alkalmasabbnak vélt, azonos, vagy a másik generációs csoportba tartozó vegyülettel. (2) *Kombináció*: áttérés kétféle antipszichotikum meghatározott időbeosztásban történő alkalmazására [16, 17].

Megjegyzendő, hogy bár az irodalmi adatok alapján teljes gyógyulásról, a betegség legyőzését eredményező fordulatról nem lehet beszélni, de bizonyos, hogy kedvező tapasztalatokról, az állapot részleges (esetleg csak időleges) javulásáról szóló beszámolók mindkét stratégiával születtek. Az utóbbiakra példaként szolgálhat néhány, a közelmúltból származó közlemény. 2013-ban arról számoltak be, hogy a klozapinnal indult (250 mg/nap) számos kellemetlen mellékhatással járó kezelést megszakítva és áttérve az aszenapin alkalmazására (20 mg/nap) gyors javulást,

bipoláris mellékhatás enyhülést eredményezett [18]. Egy másik közlemény szerint jelentős javulást hozott a típusos kezelésről való áttérés riszperidonra, illetve olanzapinra. A skizofrénia, illetve a bipoláris-zavar tünetei mindkét esetben szignifikánsan javultak [19].

A kombinációra példaként választott két közleményben klozapin és zuklopentixol [20] illetve olanzapin és zuklopentixol [21] együttes alkalmazása szerepel. Az előzetesen alkalmazott monoterápiás gyógyszeres kezelésre a tünetek csekély mértékben javultak, míg a kombinatív terápia ehhez képest jelentősebb javulást eredményezett.

Megítélésünk szerint a racionális és hatékony terápiás stratégia kialakítása továbbra is igen időszerű kérdés, amelyre magyar kutatócsoport is igyekszik választ találni az általa elvégzett, a nemzetközi gyakorlatnak mindenben megfelelő felmérés-kutatás eredményeinek értékelése alapján. A 27 országra kiterjedő, 7658 beteg, egy éves antipszichotikum (olanzapin, klozapin, riszperidon, quetiapin, haloperidol) fogyasztásának adatait feldolgozó (IC-SOHO: *Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes*) tanulmány szerint a váltás másik atípusos gyógyszerre gyakoribb volt, mint a kombináció alkalmazása és a terápia módosításának fő oka annak nem megfelelő hatékonysága volt. A betegek adherenciája olanzapin esetében bizonyult a legjobbnak [16]. A hazai terápiás gyakorlat értékelését bemutató legújabb közleményeik [17, 22] szerint, míg az orális FGA szereknél nem tapasztaltak különbséget egyedüli vagy kombinációban való alkalmazás között, addig az SGA gyógyszerek monoterápiában való alkalmazása előnyösebb volt a polifarmáciánál, azaz inkább váltás, mint kombináció volt eredményes. Fontos kérdés a betegek gyógyszerhűségénél a mellékhatások súlyossága és az alkalmazás gyakorisága. Ebből a szempontból hosszú távú kezelésnél, a SGA depó-készítmények (olanzapin, riszperidon) monoterápiában való használata bizonyult kedvezőnek. A kombinációs terápia viszont előnyösnek bizonyult a mortalitás és hospitalizáció tekintetében, ami arra utal, hogy nagyobb védelmet jelent a pszichotikus tünetek fellángolásával szemben.

Nem elhanyagolható az a kérdés sem, hogy az új gyógyszerek milyen gyógyszerformában állnak a klinikus rendelkezésére, például az akut betegek ellátásához szükséges injekció forgalomban van-e. A gyógyszerkutatás előtt álló feladat tehát nemcsak az újabb originális szerek kifejlesztése, hanem azok többféle gyógyszerformában való elkészítése is, hogy az orvos a legmegfelelőbb gyógyszert választhassa a beteg számára.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők hálás köszönetet mondanak a témában folytatott értékes konzultációért Kiss Béla tudományos ta-

nácsadónak (Richter Gedeon Nyrt) és *Bitter István* professzornak (SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika).

IRODALOM

1. Stahl's Illustrated. Antipsychotics. Cambridge University Press, 2009. – 2. *Charpentier P.*: Phenothiazine derivatives. US Pat. 2,645,640 (1953). – 3. *Takácsné Novák K., Szász Gy.*: Acta Pharm. Hung. 75, 93-108 (2005). – 4. Gyógyszerész Kémia. (Szerk.) Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K. Semmelweis Kiadó. 2010, Budapest. – 5. *Gray, K.M., Young J.W.*: US Pat. 5955478 (1999). – 6. *Ratomponirina, C., Gobaille, S., Hodé, Y., Kemmel, V., Maitre, M.*: Eur. J. Pharmacol. 346, 331-337 (1998). – 7. *Völgyi G., Baka E., Box K., Comer J., Takács-Novák, K.*: Anal. Chim. Acta, 673, 40-46 (2010). – 8. *DeLeon A., Patel N., Crismon L.*: Clin. Ther. 26, 649-666 (2004). – 9. *Kiss B., Horváth A., Némethy Zs., Schmidt É., Laszlovszky I., Bugovics Gy., Fazekas K., Hornok K., Orosz Sz., Gyertyán I., Ágai-Csongor É., Domány Gy., Tihanyi K., Adham N., Szombathelyi Zs.*: J. Pharmacol. Exp. Ther. 333, 328-340, (2010). – 10. *Gyertyán I., Kiss B., Ságghy K., Laszy J., Szabó Gy., Szabados T., Gémesi L., Pásztor G., Zájer-Balázs M., Kapás M., Ágai-Csongor É., Domány Gy., Tihanyi K., Szombathelyi Zs.*: Neurochem. Int. 59, 925-935, (2011). – 11. *Zimnisky R., Chang G., Gyertyán I., Kiss B.,*

Adham N., Schmauss C.: Psychopharmacology, 226, 91-100 (2013). – 12. *Hjerde E., Dahl S., Sylte I.*: Eur. J. Med. Chem. 40, 185-194 (2005). – 13. *Desta Z., Soukhova N., Moroch AM., Flockhart DA.*: J. Pharmacol. Exp. Ther. 298, 508-520 (2001). – 14. *Nodiff EA., Ina S., Oda N., Hayazaki T., Nishibe S., Kalino T., Hausman M.*: J. Hetrocyclic Chem. 4, 239-245, (1987). – 15. *Karpinska J., Sokol A., Bernatowicz A., Szulecka A., Katowska U.*: Photochem. Photobiol. Sci. 11, 1575-1584, (2012). – 16. *Katona L., Czobor P., Bitter I.*: Schizophr. Res. 152, 246-254 (2014). – 17. *Bitter I., Treuer T., Dyachkova Y., Martenyi F., McBride M., Ungvari G.*: Eur. Neuropsychopharmacol. 18, 170-180 (2008). – 18. *Matteo P., Basaglien C., Flavaretto E., Schnitzer E.*: Eur. Psychiatr. 28, Suppl.1., 1 (2013). – 19. *Wang X., Savage R., Borisov A., Rosenberg J., Woolwine B., Tucker M., May R., Feldman J., Nemeroff Ch.B., Miller A.H.*: J. Psychiatr. Res. 40, 669-676 (2006). – 20. *Cubala J.W., Wichowicz H.M., Landowski J.*: Progr. In Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr. 31, 781-785 (2007). – 21. *Manea M., Rusanu V., Patrichio B.E., Pulu R.M., Stoean A.A., Stefanache A.A.*: Eur. Psychiatr. 26, Suppl.1., 1437 (2011). – 22. *Bitter I., Katona L., Zámboi J., Takács P., Fehér L., Diels J., Bácskai M., Láng Zs.*: Eur. Neuropsychopharmacol. 23, 1383-1390 (2013).

TAKÁCS-NOVÁK, K., SZÁSZ GY., TOLNAY B.: *Survey on medicinal chemistry of atypical antipsychotics.*

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerész Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
novak.krisztina@pharma.semmelweis-univ.hu

Szakgyógyszerész-képzés Pécsen Jelentkezési információk

A Pécsi Tudományegyetem ÁOK Gyógyszerésztudományi Szak szeretettel várja azon diplomás gyógyszerész kollégák jelentkezését, akik szakgyógyszerészi képesítést kívánnak megszerezni a Pécsen meghirdetett 13 alap-szakképesítésre.

A megújult pécsi szakgyógyszerész-képzés sajátosságai

Az új alapokra helyezett szakképzési programmal célunk a graduális képzés során nem kel-
lő mélységgel érintett és egyúttal a mindennapi munka során nélkülözhetetlen ismeretek
nyújtása a szakgyógyszerész jelöltek számára. A képzés második évétől a három alapterület-
nek megfelelő szakmaterület-specifikus szakképzési tematika kialakítására került sor. A sze-
minárium jellegű oktatásban kiemelt szerepet kap a heurisztika, az önképzés és gyakorlati
esetek feldolgozása. Gyakorló szakemberek és klinikusok bevonásával célunk a szakgyóg-
szerész jelöltek önálló munkájának, döntéshozó képességének fejlesztése.

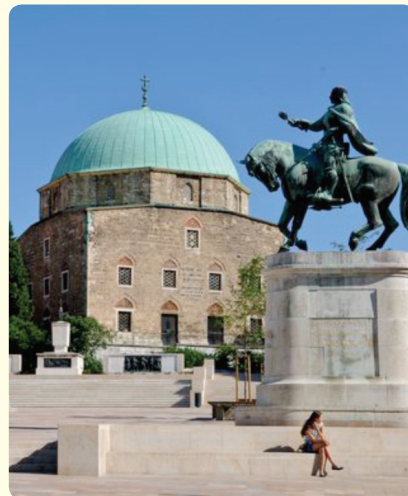
A pécsi szak honlapjának (www.gytsz.pte.hu) „Oktatás” menüje alatt található
„Szakgyógyszerészképzés” felületén részletesen bemutatjuk a:

- jelentkezéssel kapcsolatos tudnivalókat;
- a meghirdetett alap-szakképesítéseket és képzési díjakat, és ugyanitt olvasható
- a pécsi szakképzés tematikája és előadáscímei is.

Kérjük továbbítsa érdeklődő kollégái és munkatársai számára a fenti információkat.

Részletes információk a PTE ÁOK Gyógyszerésztudományi Szak honlapján olvashatóak:

<http://gytsz.pte.hu/index.php?page=menupont&mpid=125&nyelv=hun>



Dr. Fittler András PhD.

egyetemi adjunktus – PTE ÁOK Gyógyszerészeti Intézet
7625 Pécs, Honvéd u. 3. – mobil: (06-20) 556-6509

Inkretintengelyen ható gyógyszerek a 2-es típusú diabetes kezelésében: az antidiabetikumok új hatástani csoportja



Jermendy György

A 2-es típusú diabetes mellitus világméretű terjedése az egészségügy komoly kihívását jelenti. Nyilvánvaló, hogy a cukorbetegség megjelenése az érintett egyének számára komoly gondot jelent, ugyanakkor az is kézenfekvő, hogy a kedvezőtlenül alakuló incidencia és prevalencia adatok számos országban az egészségügy szereplői számára is feladatokat jelölnek ki. Hazai, különböző populációkban végzett felmérések eredményei is a diabetes növekvő előfordulására utalnak, a gyermekkori (1-es típusú) diabetes gyakorisága szerényebb ütemű, a felnőtt- és időskori (2-es típusú) diabetes előfordulásának viszont markáns növekedésével számolhatunk. Jellegzetes további gond, hogy nemcsak a 2-es típusú diabetes, hanem annak előállapotát jelentő, prediabetesnek nevezett anyagcsere-zavar prevalencia adatai is drámai módon növekednek. Általánosan elfogadott elképzelés szerint a növekedés hát-

terében a helytelen táplálkozással és mozgásszegény életmóddal összefüggésben megjelenő elhízás áll.

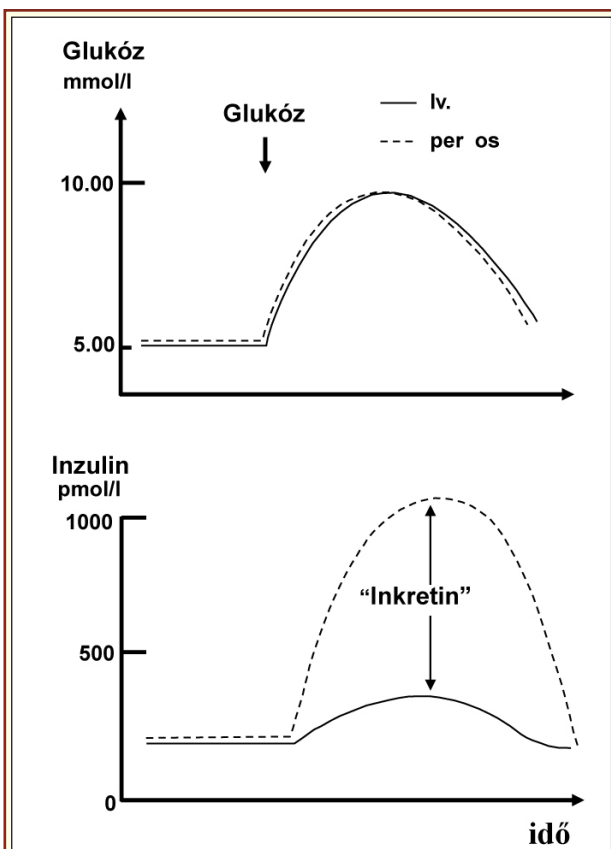
A gyógyszeripar szereplői régóta fokozott érdeklődéssel kísérik a diabetológiai fejleményeket. A 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésének több megoldatlan gondja miatt a kutatás rendkívül intenzív és ugyanakkor eredményes is, a 2-es típusú diabetesben használatos gyógyszerek tárháza az utóbbi években egy merőben új hatástani csoporttal, az inkretintengelyen ható készítményekkel bővült.

Inkretinhatás élettani körülmények között

Régi keletű orvosi megfigyelés, hogy azonos mennyiségű glukóz *per os* és intravénás alkalmazása egymástól jelentősen eltérő inzulinszekrúciót eredményez: a szájon keresztüli bevitel után kialakuló inzulin-elválasztás számottevő mértékben meghaladja az intravénás bevitel utáni értékeket (**1. ábra**). Kiderült, hogy a jelenség hátterében az inkretinek, a vékonybél nyálkahártya-sejtjeiből felszabaduló hormonszerű peptidok állnak. Az inkretinek legfőbb hatásának az étkezést követő inzulinelválasztás fokozása tekinthető.

A humorális inkretinhatásért két hormonszerű peptid, a glukagonszerű-peptid-1 (GLP-1) és a glukózdependens inzulinotrop peptid (GIP) felelős. Mai tudásunk szerint ez a két hormon segíti elő az étkezést követő inzulin-elválasztás közel kétharmadát. A GLP-1 inzulinszekrúciót stimuláló hatása markánsabb, mint a GIP-é [1].

A GLP-1 döntően a bélrendszer distalis részében (ileum, colon kezdeti szakasza) termelődik, a nyálkahártya specifikus, ún. L-sejtjeiben. Elválasztásának ingerét a táplálékbevitel, döntően annak szénhidráttartalma jelenti, aminek következtében az éhomi állapotban megfigyelhető plazmaszint közel háromszorosára emelkedik. A GLP-1-nek két aktív formája ismert, a 31 aminosavból álló GLP-1 (7-37) (**2. ábra**) és az egy aminosavval rövidebb GLP-1 (7-36), az irodalom azonban nem tesz különbséget a két változat között, s GLP-1 elnevezéssel illeti mindkét formát. Fontos kö-



1. ábra: Az inkretinhatás. Azonos mennyiségű glukóz *per os*, ill. intravénás bevitelét követően az inzulinszekrúció eltér egymástól

Rövidítések:

DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4

GIP: glukózdependens inzulinotrop polipeptid

GLP-1: glukagonszerű peptid-1

rülmény, hogy a GLP-1 glukózdependens módon fejti ki hatását, azaz a plazmaglukóz emelkedésével összefüggésben fokozódik hatása, süllyedésekor pedig csökken. Ezen tulajdonságból adódóan remélhető volt, hogy terápiás alkalmazásakor cukorbetegekben nem kell számítani hypoglykaemia kialakulására. A GLP-1 az inzulinszekréció stimulálásán túlmenően további olyan tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek rögtön a terápiás felhasználhatóság felé terelték a figyelmet. Kiderült ugyanis, hogy a GLP-1 az inzulin-bioszintézis minden lépését stimulálja, fokozza az inzulingén expresszióját, gátolja a glukagonszekréciót, lassítja a gyomorürülést és csökkenti az étvágyat. E hatástani jellemzőkből adódóan várható volt, hogy 2-es típusú diabetesben a kettős hormonális támadáspont (inzulinszekréció fokozása, glukagonszekréció gátlása) előnyökkel rendelkezik az eddigi hatástani csoportokkal szemben, ill. az étvágycsökkentő hatás testsúlycsökkenésben nyilvánul meg, amelynek előnye kézenfekvő. A GLP-1 igen ígéretes, jelenleg csak állatkísérletes modellekben dokumentált tulajdonsága az, hogy közvetlen hatást is kifejt a pancreas béta-sejtjeire: stimulálja az új béta-sejtek proliferációját, differenciálódását, növeli a béta-sejtek tömegét és élettartamát, csökkenti azok apoptózisát.

A GIP 42 aminosavból áll (1-42), termelődésének döntő helye a proximális vékonybélszakasz (duodenum, jejunum kezdeti része) specifikus, ún. K-sejtjei. Elválasztásának ingere a táplálék szénhidrát- és zsírtartalma, az alapszintű plazmakoncentráció 10-20-szoros növekedése következhet be élettani körülmények között. Legfontosabb hatása a pancreas inzulinszekréciójának glukózdependens stimulálása.

A GLP-1 rendkívül gyorsan metabolizálódik a keringésben, az *in vivo* felezési ideje kevesebb, mint 2

perc. A lebontást a DPP-4 enzim végzi. A DPP-4 egy ubiquiter enzim, az oligopeptidáz enzimcsaládba tartozó szerin-proteáz, amely szolubilis (keringő) és membránhoz kötött formában is előfordul. A DPP-4 a GLP-1 NH₂-terminális részének degradációját okozza (levág 2 aminosavat), a kialakuló GLP-1-reziduum (9-37) már nem rendelkezik az intakt GLP-1 (7-37) tulajdonságaival (2. ábra). A GIP metabolizmusában szintén kiemelt jelentőségű a DPP-4, a degradáció hasonló a GLP-1 esetében megfigyelthez: az NH₂-terminális részének degradációját okozva a kialakuló GIP-reziduum (3-42) már nem rendelkezik az intakt GIP (1-42) tulajdonságaival. A GIP *in vivo* féleletideje 7 perc körül van [1].

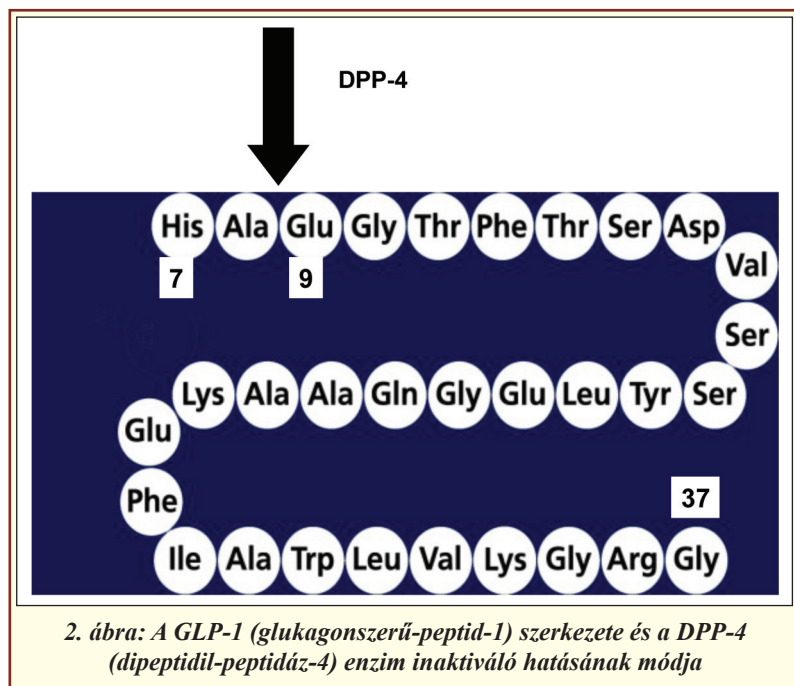
Inkretinhatás 2-es típusú diabetesben

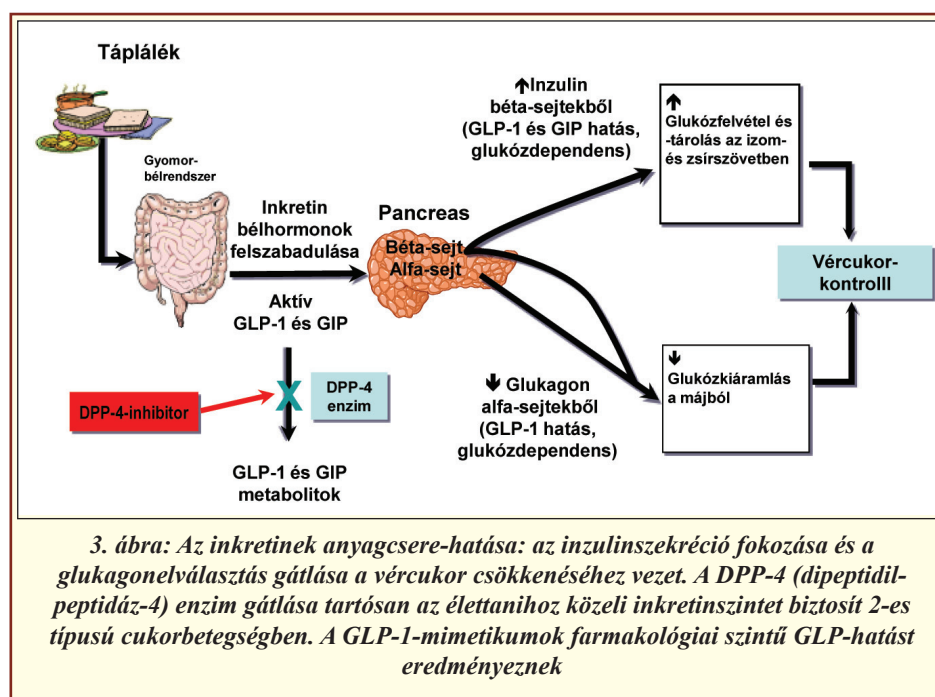
Az inkretinek élettani hatásának megismerése párhuzamosan zajlott a kórélettani körülmények között megfigyelhető tulajdonságok feltárásával. E vonatkozásban a figyelem értelemszerűen a 2-es típusú diabetesre koncentráldott. Az inkretinhatással kapcsolatos megfigyelések klinikai súlyát jelzi az a tény, hogy az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2005. évi kongresszusán a legrangosabb előadást (Claude Bernard emlékelőadást) a szakterület jeles képviselője a GLP-1-ről tartotta [2].

Rövid időn belül kiderült, hogy 2-es típusú diabetesben az inkretinhatás közel teljesen hiányzik, vagy legalábbis igen nagymértékben csökkent. Jelenleg az adatok döntő többsége arra utal, hogy 2-es típusú diabetesben a GLP-1 szekréciója jelentősen csökkent, a funkció azonban nem károsodott. A GIP vérszintje 2-es típusú diabetesben megtartott (olykor növekedett), de hatása csökkent, a jelenség okaként receptorszintű működési zavar („GIP-rezisztencia”) tételezhető fel.

Inkretintengelyen ható gyógyszerek a diabetológiai gyakorlatban

Az inkretintengelyen ható gyógyszerek fejlesztésével, forgalomba kerülésével az antihyperglykaemiás szerek új hatástani csoportja jött létre [3, 4]. A rendkívül intenzív kutatói és klinikai munka eredményeképpen a hatástani csoporton belül ma már két alcsoportot is megkülönböztetünk. Az inkretinmimetikumok (legújabb összefoglaló elnevezés szerint GLP-1-mimetikumok) a GLP-1-receptoron fejtik ki a farmakológiai mértékű GLP-1-hatásukat, s jellegzetességük, hogy ellenállnak a GLP-1 gyors inaktiválását végző DPP-4 enzim degradáló hatásának. A másik alcsoportot a DPP-





4-gátlók alkotják. Kiderült ugyanis, hogy az inkretinhormonok degradációjáért felelős DPP-4 enzim reverzibilis gátlása az élettani GLP-1 és GIP időben elhúzódó hatását biztosítja (3. ábra). Ez utóbbi hatástani alcsoportot inkretinérzékenyítőknél, hatásme-

való eltérést a 4. ábra szemlélteti. Valamennyi készítményt subcutan kell alkalmazni, glykaemiás hatékonyságuk markáns, a testsúlycsökkentő tulajdonságuk is jelentős, önmagában alkalmazva a hypoglykaemia kockázatát nem növelik.

chanizmusuk alapján DPP-4-gátlóknak, ill. az ide tartozó készítmények azonos utótagú elnevezése folytán gliptineknek nevezük [5]. A GLP-1-mimetikumok és a DPP-4-gátlók jellegzetes tulajdonságait az I. táblázat összegezti.

GLP-1-mimetikumok

Ebbe a hatástani alcsoportba tartozik a naponta kétszer adandó exenatid (exenatid BID), ill. annak hetente egyszer adandó változata (exenatid QW), a liraglutid és a lixisenatid. A natív GLP-1-molekulától

I. táblázat

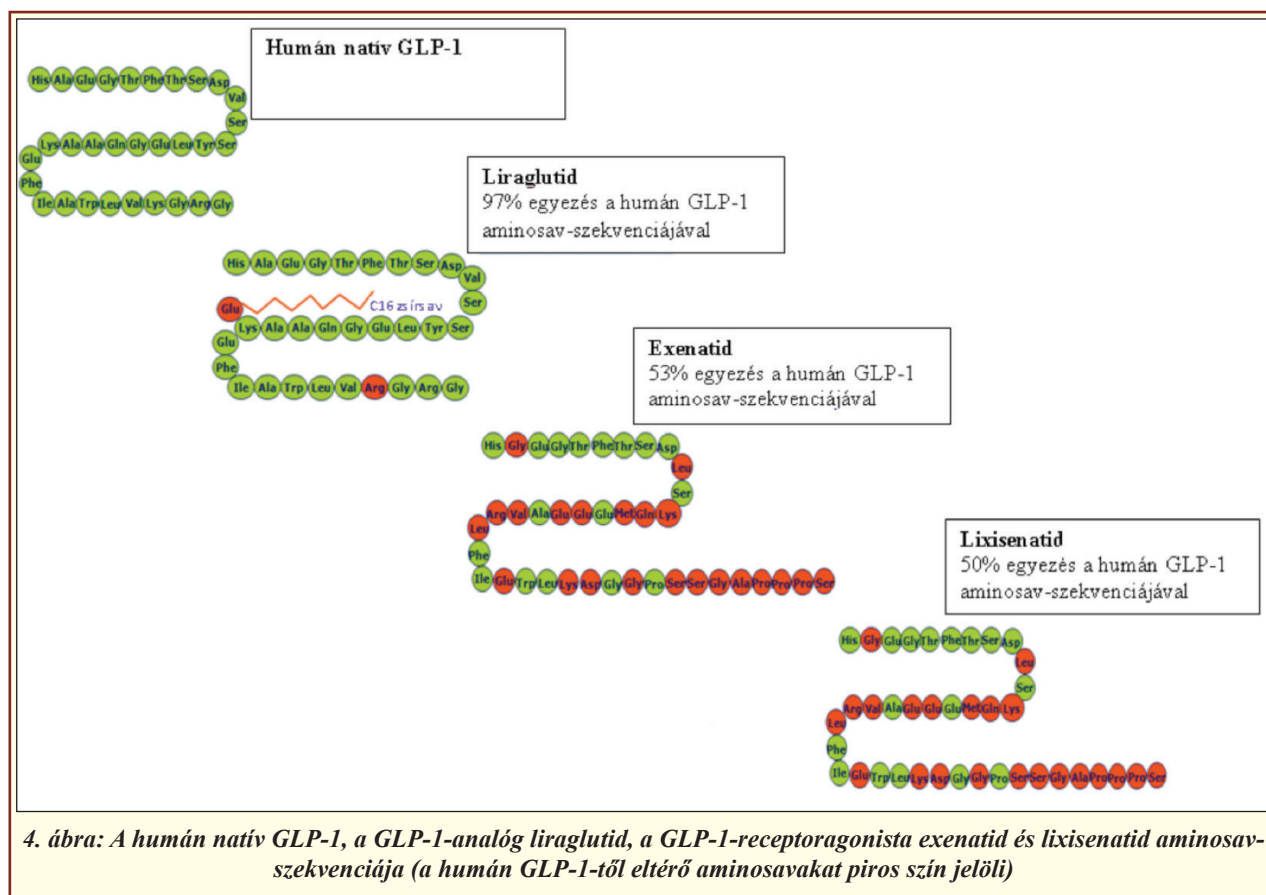
A GLP-1-mimetikumok és a DPP-4-gátlók fontosabb tulajdonságai

	GLP-1-mimetikumok (exenatid, liraglutid, lixisenatid)	DPP-4-gátlók (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin)
Bevitel módja	parenteralis (sc.)	per os tabletta
Támadáspont	szelektív (GLP-1-receptor)	nem szelektív (ubiquiter DPP-4-enzim)
Dózistitrlás	nincs rá szükség*	nincs rá szükség
Leggyakoribb alkalmazási mód	metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva	metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva
Hypoglykaemia kockázata	érdemben nem nő	érdemben nem nő
Hatásért felelős inkretinhormon	GLP-1	GLP-1 és GIP
Hatás	farmakológiai szintű GLP-1-hatás	közel fiziológiás, de tartós GLP-1- és GIP-hatás
Inzulinszekréció fokozása**	+++	++
Glukagonszekréció gátlása**	++	++
Gyomorürülés	egyértelműen gátolja	nem gátolja érdemben
Teltségérzet	növeli	nem változtatja
Testsúlycsökkenés	igen	nem
Adása súlyos veseelégtelenségben	kerülendő	dózisredukcióval folytatható, készítménytől függően
Bétasejt-megóvó tulajdonság experimentális adatok szerint	igen	igen
Mellékhatás (hányinger, hányás)	igen	nem
Hosszú távú klinikai adat	hiányzik	hiányzik
Kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmány	zajlik	zajlik (saxagliptin: befejeződött)

Jelmagyarázat:

* = alacsonyabb bevezető dózist követő periódusban

** = glukózdependens módon



Exenatid

Az exenatid előállításához az exendin-4 izolálásán és hatásának megismerésén keresztül vezetett az út. Az exendin-4 a *Gila monster* (*Heloderma suspectum*) nevű, Arizonában honos gyík nyálából kivont polipeptid. Az exendin-4 a GLP-1-receptoron fejt ki hatását (GLP-1-receptor-agonista), de rezisztens a DPP-4 lebontó hatásával szemben, amiből adódóan alkalmazása kapcsán tartós, farmakológiai GLP-1-hatás érhető el. Kiderült, hogy az exendin-4 és a humán GLP-1 aminosav-szekvenciája 53%-ban azonos. Az exenatid az exendin-4 szintetikus előállított változata, GLP-1-agonista hatással rendelkező inkretinmimetikum. Az exenatid BID készítményt naponta kétszer [6], az exenatid QW változatot hetente egyszer kell alkalmazni [7].

Az exenatid BID készítményt subcutan, napjában kétszer, röviddel az étkezés előtt kell alkalmazni, a szokásos dózis $2 \times 10 \mu\text{g}$. A terápia megkezdésekor a jobb tolerálhatóság érdekében 1 hónapig $2 \times 5 \mu\text{g}$ adása javasolt, majd a fenntartó $2 \times 10 \mu\text{g}$ adására lehet áttérni, s dózistitrlásra nincs szükség. Az exenatid farmakokinetikai jellemzői az életkortól, nemtől, etnikai hovatartozástól és testsúlytól függetlenül lényegében változatlanok. Az exenatid BID adása ellenjavallt súlyos veseelégtelenség esetén.

Az exenatid QW készítmény hetente egyszer adandó, subcutan. Az elhúzódó hatást az exenatid biodegradábilis polimerhez való kötése biztosítja. Az anti-

diabetikus hatás teljes kifejlődéséhez 6-7 hét szükséges. A beadás helyén átmenetileg kis papulusus elváltozás észlelhető, amely 4-5 hét alatt eltűnik (miután a biodegradábilis polimer teljesen lebomlik).

Liraglutid

A liraglutid molekulában a natív GLP-1-hez viszonyítva az alábbi változtatást végezték: a 34. pozícióban lévő lizin molekulát argininre cserélték, s a 26. pozícióban lévő aminosavhoz egy 16 szénlánc-hosszúságú zsírsavat (palmitinsav) csatlakoztattak. Ebből adódóan a liraglutid és a természetes GLP-1 aminosav-szerkezete csak minimálisan tér el egymástól (a hasonlóság 97%-os). A molekula szerkezetében bekövetkező változtatások eredményeképpen az egyrészt ellenállóvá vált a DPP-4 okozta degradációnak, másrészt az oldallánc jelenléte miatt a molekula könnyen heptamer formát ölt fel, aminek következtében felszívódása a subcutan zsírszövetből elhúzódóvá válik. Az oldallánc révén ugyanakkor a molekula a keringésben könnyebben, de reverzibilisen kötődik az albuminhoz, ami nemcsak a hatástartam további megnyúlását, hanem a DPP-4 elleni védelmet is biztosítja. Összességében véve a natív GLP-1 plazma-féléletidejéhez (2 perc) viszonyítva a liraglutid esetében ez az érték átlag 13 órára nőtt [8].

A liraglutid plazma féléletideje 10-15 óra között van. A liraglutid – subcutan bevitel mellett – naponta

egyszer alkalmazandó. A kezdő dózis napi 0,6 mg, amelyet egy hét múlva 1,2 mg-ra lehet emelni. A maximális napi dózis 1,8 mg. Adható metformin vagy szulfanilurea mellé kettős kombinációban. Az alkalmazási előírás a hármas kombinációt is megengedi (metformin + egy szulfanilurea vagy metformin + pioglitazon mellett alkalmazva).

A mellékhatások között hányinger, hányás jelentkezhet, de az alacsonyabb kezdő dózis alkalmazásával ezek többnyire kiküszöbölhetők. Leírtak néhány pancreatitis-esetet, de az oki összefüggés bizonytalan. Jellegzetes potenciális mellékhatásként tartják számon a szérum kalcitoninszint emelkedését és a pajzsmirigydaganat megjelenését. E téren szisztematikus post-marketing adatgyűjtés zajlik világszerte, egyelőre aggodalomra okot adó adatokat nem közöltek.

Lixisenatid

A lixisenatid az exendin-4 molekula továbbfejlesztett változata, szerkezetileg így az exenatidhoz áll közel. A lixisenatid és a humán natív GLP-1 aminosavszekvenciája között 50%-os hasonlóság áll fenn. Az aminosav-sorrend és a térbeli struktúra változása következtében a lixisenatid ellenáll a DPP-4-enzim inaktiváló hatásának. A lixisenatid specifikusan kötődik a GLP-1-receptorhoz, s farmakológiai mértékű GLP-1-agonista hatást fejt ki [9].

A lixisenatid 2-es típusú diabetesben subcutan beadást követően gyorsan felszívódik, a felszívódást nem befolyásolja az alkalmazott adag mennyisége. A keringésben 55%-ban kötődik a fehérjékhez. Kisebb peptidekre és aminosavakra történő lebomlást követően renális úton eliminálódik. A citokróm P450 rendszeren keresztül nem metabolizálódik. Az átlagos felezési ideje kb. 3 óra. A viszonylag rövid felezési idő ellenére napjában egyszer alkalmazható, feltehetően – legalább is részben – a gyomorürülést markánsan csökkentő hatása miatt. A klinikai gyakorlatban a lixisenatid subcutan adandó, a kezdő napi dózis 1x10 µg 14 napon keresztül. A 15. naptól a fenntartó dózis 1x20 µg, további dózistitrálásra nincs szükség. Az alacsonyabb kezdő dózis a jobb tolerálhatóságot biztosítja (kevésbé gyakran fordul elő gastrointestinalis jellegű mellékhatás). A készítményt a napi első étkezés vagy az esti étkezés előtt kb. 1 órával célszerű beadni. A beadás helye a comb, a hasfal vagy a felkar lehet. Intravénásan vagy intramuscularisan tilos adagolni. Enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 50-80 ml/min) nincs szükség adagmódosításra. Közepes fokú vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/min) a lixisenatid óvatossággal adagolható, 30 ml/min alatt, vagy végstádiumú veseelégtelenségben adása nem javasolt. Májkárosodásban nincs szükség dózismódosításra. Súlyos gastroparesisben adása kerülendő.

Az alkalmazási előírás szerint a lixisenatid a 2-es

típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javasolt, orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel és/vagy bázis inzulinnal kombinálva a megfelelő vércukorszint eléréséhez, ha ezek a gyógyszerek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő vércukorszintet. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban metforminnal kombinálva használatos, ez esetben a metformin korábbi dóziséban nem kell változtatni. A lixisenatid adható korábbi szulfanilurea-terápia vagy bázis inzulin mellé kiegészítésként, ez esetben a hypoglykaemia kockázat növekedésének elkerülése érdekében érdemes mérlegelni a korábbi szulfanilurea vagy bázis inzulin dózisébanak csökkentését. Éppen a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt a lixisenatid nem adható szulfanilureával és bázis inzulinnal együtt, hármas kombinációban.

DPP-4-gátlók (gliptinek)

A gliptinek a GLP-1 és GIP természetes lebontását végző DPP-4 enzimet reverzibilisen gátolják, ezáltal közel fiziológiás szintű, tartós GLP-1- és GIP-hatás biztosítható. Glykaemiás hatékonyságuk kisebb a GLP-1-mimetikumokhoz viszonyítva. Testsúlygyarapodást nem okoznak (testsúlysemleges készítmények), önmagában alkalmazva a hypoglykaemia kockázatát nem növelik. Hazánkban négy készítmény (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin) van forgalomban. Valamennyi készítménynek metforminnal való fix kombinációja is elérhető hazánkban [10].

A nemzetközi szakértői grémium véleménye szerint a gliptinek – monoterápiás alkalmazás esetén – átlag 0,5-0,8%-kal csökkentik a HbA_{1c} értékét. Fontos körülmény, hogy a HbA_{1c}-csökkentő hatás szorosan összefügg a kiindulási HbA_{1c}-értékkel: magas kiindulási érték esetén markáns, alacsonyabb érték esetén szerényebb csökkenés figyelhető meg. Kombinációban (metforminnal) – az előzőeken túlmenően – a hatékonyság összefügg a metformin és a gliptin dóziséval is. A glykaemiás hatékonyság tartós [11].

A gliptinek – glukózdependens hatásmechanizmusukkal összefüggésben – nem növelik a hypoglykaemia kockázatát. Általános vélemény szerint a gliptinek testsúlysemleges készítménynek minősülnek, noha egyes vizsgálatokban testsúlycsökkenést regisztráltak. A gliptinek az orális antidiabetikumok között a jól tolerálható voltukkal is kitűnnek. Számos tanulmány összesítése révén nyert analízis nem talált érdemi mellékhatást (egyes vizsgálatokban mindössze a felső légúti hurut gyakoribb voltát regisztrálták). Néhány pancreatitis-esetet leírtak, de a gyógyszereszedéssel való közvetlen oki összefüggés sohasem volt igazolható. Mindazonáltal e téren intenzív post-marketing adatgyűjtés zajlik világszerte.

A gliptinek azonos napi dózisban alkalmazandók, a hatékonyság optimalizálása érdekében dózistitrálására

nincs szükség. Valamennyi gliptin tabletta formájában áll rendelkezésre. A gliptinek jól kombinálhatók metforminnal – ez a leggyakoribb kombinációs alkalmazási forma. A metabolizmus és az elimináció tekintetében az egyes gliptinek különböznek egymástól.

Sitagliptin

Monoterápiában napi 1x100 mg dózisban alkalmazandó. Metforminnal fix kombinációban – miután a beteg a metformin dózisa miatt naponta kétszer szedi a gyógyszert – a kombináció 50 mg-ot tartalmaz. Az alkalmazási előirat szerint adható kezdő monoterápiaként, vagy kettős kombinációban (metforminnal vagy szulfanilureával vagy pioglitazonnal együtt), de adható hármas kombináció tagjaként is (metformin + szulfanilurea vagy metformin + pioglitazon mellett). Legújabban az inzulininterápia melletti alkalmazási lehetőség is bekerült az előiratba [12].

Vildagliptin

A vildagliptin-terápia előnye – napi 2x50 mg dózisban – elsősorban a metforminnal vagy szulfanilureával vagy pioglitazonnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg kezelésében, kettős kombináció tagjaként hasznosítható. Utóbb az alkalmazási előírásba bekerült a monoterápiás alkalmazási lehetőség, az inzulinnal együtt történő adás, ill. hármas orális kombinációban (metformin + szulfanilurea + vildagliptin) történő alkalmazási lehetőség is [13].

Saxagliptin

Átlagos napi dózisa 1x5 mg. A saxagliptin-terápia lehetőség az alkalmazási előírás szerint szintén a monoterápiás alkalmazástól a kettős és hármas orális kombináción át az inzulinnal együtt történő adásig terjed.

Linagliptin

Átlagos dózisa napi 1x5 mg. Az alkalmazási előírás szerint adható monoterápiában, metforminnal kettős, metforminnal és szulfanilureával hármas kombinációban, ill. adható inzulininterápia mellett is. Jellegzetessége, hogy a vesefunkció beszűkülésekor dózisredukcióra nincs szükség, miután döntően nem renális úton eliminálódik.

Az inkretintengelyen ható készítmények helye a 2-es típusú diabetes kezelési algoritmusában

Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésében a metformin az elsőként választandó készítmény [14]. A metformin adagját néhány hét alatt a maximálisan tolerálható dózis eléréséig kell emelni. Ha metformin-monoterápiával nem érhető el, ill. nem tartható fenn a megkívánt ($<7,0\%$) HbA_{1c} -célérték (6,0 – 8,0%-os céltartomány), akkor kombinációs kezelésre kell áttérni [15]. Kettős kombinációként több hatástani csoport jön szóba, az egyik lehetőséget az inkretintengelyen ható készítmények választása jelenti. Egyes készítmények alkalmazási előírása a hármas kombinációban történő alkalmazást is megengedi. Egyre gyűlnek az adatok az inkretintengelyen ható készítményeknek inzulinnal együtt történő adásáról is, több készítmény esetében ez a lehetőség már az alkalmazási előírásban is szerepel.

A választás mérlegelésekor számos körülményre figyelemmel kell lenni. Nyilvánvalóan fontos tényezőnek számít a beteg életkora, diabetesének tartama, társuló betegségeinek jelenléte, életvitele, ill. anyagi teherbíró képessége. A választáskor mérlegre kell tenni az egyes készítmények glykaemiás hatékonyságát. Jelentősége van annak, hogy a választandó gyógyszer hogyan befolyásolja azokat a kórélettani eltéréseket, amelyek a 2-es típusú diabetesre jellemzők. Ha az inkretintengelyen ható készítmények két hatástani al-

II. táblázat

A közleményben szereplő gyógyszerek gyári neve Magyarországon

Hatásmód	Hatóanyag	Gyári készítmény
GLP-1-mimetikumok	exenatid BID	Byetta®
	exenatid QW	Bydureon®
	liraglutid	Victoza®
	lixisenatid	Lyxumia®
DPP-4-gátlók	sitagliptin	Januvia®
		Xelevia®
	vildagliptin	Galvus®
	saxagliptin	Onglyza®
	linagliptin	Trajenta®
DPP-4-gátlók + metformin fix kombinációk	sitagliptin + metformin	Janumet®, Velmetia®
	vildagliptin + metformin	Eucreas®
	saxagliptin + metformin	Komboglyze®
	linagliptin + metformin	Jentadueto®

csoportja között kívánunk választani, akkor az **I. táblázat** adatait érdemes mérlegelni.

Természetesen fontos körülmény az adott készítmény fogyasztói ára és társadalombiztosítási támogatása. A készítmények fogyasztói ára tükrözi azt a tényt, hogy új, innovatív készítményekről van szó, a beteg térítési terhe nagyobb a GLP-1-mimetikumok, mint a DPP-4-gátlók esetében. A hazai társadalombiztosítás csak a kettős, ill. hármas kombinációban történő alkalmazást támogatja, a monoterápiás alkalmazást, ill. az inzulinval együtt történő adást nem.

Az új készítmények kardiovaszkuláris biztonságossága

Ma már hatásági előírás, hogy az újonnan forgalomba kerülő antidiabetikumokról kardiovaszkuláris biztonságosságot igazoló adatok álljanak rendelkezésre. Ezeket a vizsgálatokat elindították, de értelemszerűen az eredményekre még várni kell, hiszen az ilyen jellegű vizsgálatok követési ideje általában öt év szokott lenni. Mindenesetre biztató, hogy egyetlen tanulmányt sem kellett eddig leállítani váratlanul és kedvezőtlenül alakuló események miatt. Mind ez ideig két vizsgálat (SAVOR: saxagliptin, EXAMINE: alogliptin – hazánkban még nem érhető el) zárult, mindkettő igazolta az adott készítmény kardiovaszkuláris biztonságosságát.

Az inkretintengelyen ható készítmények és a pancreatitis/pancreas-daganat kérdése

A közelmúltban váltak ismertté azoknak az epidemiológiai jellegű, állatkísérletes és humán autopsziás vizsgálatoknak az eredményei, amelyek kétséget ébresztettek e készítmények biztonságosságával kapcsolatban. Elsősorban a sitagliptin és az exenatid került a figyelem középpontjába, miután ezeket a gyógyszereket használják legrégebben – következképpen a gyógyszer-expozíció ezeknél a szereknél a leghosszabb. Annak lehetősége merült fel, hogy ezeknek a készítményeknek a szedése olyan pancreas-elváltozásokkal állhat összefüggésben, amelyek a pancreatitis-től a premalignus elváltozásokig terjednek.

A kérdéssel foglalkoztak a nemzetközi tudományos társaságok (ADA: Amerikai Diabetes Társaság, EASD: Európai Diabetes Társaság, IDF: Nemzetközi Diabetes Szövetség), ill. 2014-ben közleményt adtak ki a gyógyszerügyi hatóságok is (FDA: Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság, EMA: Európai Gyógyszerügyi Hatóság). A két hatóság álláspontja szerint a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá azt a – szaklapokban és a médiában nagy nyilvánosságot kapó – vélekedést, amely szerint oki összefüggés lenne az inkretintengelyen ható gyógyszerek használata és a pancreatitis/pancreas-daganat kialakulása között. Jelenleg nincs szükség az alkalmazási előírások módosítására. Mindazonáltal a további adatgyűjtés indokolt, a két hatóság közös álláspontja nem jelent végső konklúziót. A betegek kórelőzményében szereplő pancreatitis továbbra is kockázati tényezőt jelent, amit az adott gyógyszer alkalmazási előírásában rögzítetteknek megfelelően kell értékelni.

IRODALOM

1. Jermendy Gy.: LAM 18, 761-767 (2008).
 2. Holst, J.J.: Diabetologia 49, 253-260 (2006).
 3. Jermendy Gy., Winkler G.: Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009.
 4. Jermendy Gy.: Orv Hetil 152, 1931-1940 (2011).
 5. Jermendy Gy.: Orv Hetil 152, 1471-1476 (2011).
 6. Jermendy Gy.: Diabetologia Hungarica 16(Suppl 4) 17-25 (2008).
 7. Jermendy Gy.: Metabolizmus 9, 317-318 (2011).
 8. Winkler G., Jermendy Gy.: Diabetologia Hungarica 18, 137-145 (2010).
 9. Jermendy Gy.: LAM 23, 413-419 (2013).
 10. Jermendy Gy.: Orv Hetil 152, 1471-1476 (2011).
 11. Jermendy Gy.: Metabolizmus 11(Suppl D), 5-8 (2013).
 12. Jermendy Gy.: Magyar Belorv Arch 61, 461-467 (2008).
 13. Jermendy Gy.: Metabolizmus 6, 116-120 (2008).
 14. Jermendy Gy.: LAM 21, 705-708 (2011).
- A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014 (szerk: Jermendy Gy., írta: Gaál Zs., Gerő L., Hidvégi T., Jermendy Gy., Kempler P., Winkler G., Wittmann I.). Diabetologia Hungarica 22, Suppl. 1, 2-84 (2014).

JERMENDY, GY.: *Incretin-based therapy for treating patients with type 2 diabetes: a new class of antidiabetic drugs*

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. sz. Belgyógyászati Oktató Osztály Budapest, Maglódi út 89-91. – 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók



Fagyasztva szárítás az innovatív gyógyszerkészítmények előállításában

Katona Gábor, Jójátrné Laczkovich Orsolya és Szabóné Révész Piroska*

Bevezetés

A XX. század végére a fagyasztva szárítás (liofilezés, kriodehidráció, jégszublímálás) technológiája kinőtte magát a laboratóriumi felhasználásból és jól bevált ipari műveletté vált, többek között például a biogógyszerészeti készítmények formulálásánál. Különösen előnyös eljárás az aszeptikus gyógyszerkészítésnél, mivel a termék alacsony nedvességtartalma biztosítja a készítmény fizikai-kémiai és mikrobiológiai stabilitását. A liofilezést a gyógyszer technológiában az anyagátadási műveletek közé soroljuk, mivel a folyamat lényege a szublimációs szárítás, amellyel közti-, vagy végtermék állítható elő. Mivel a folyamat „kíméletes”, így speciális anyagok is száríthatók, amelyek más kalorikus művelettel nem.

A liofilezés története

A liofilezés elvét már a XIX. században ismerték. 1813-ban Wollaston egy olyan vákuumszivattyúval leszívható rendszert tervezett, amely egy üvegcsőből és a végén két üveggömbből állt. Az egyik gömbben víz volt, a másik gömb pedig alacsony hőmérsékletű sójég keverékbe merült. A vákuumleszívást követően azt figyelték meg, hogy a víz megfagy, majd eltűnik olvadás nélkül, azaz szublimálódik és a másik gömbben kondenzálódik [1].

A liofilizáló készüléket 1906-ban D'Arsonval és Bordas mutatták be a Francia Tudományos Akadémián. 1911-ben Shackell amerikai tudós több biológiai mintát tartósított az eljárással. Flosdorf és Mudd végezték a léptéknövelést az ipari méretű vérplazmagyártáshoz. 1935-től a penicillin izolálás nélkülözhetetlen módszere volt. A II. világháború alatt nagy mennyiségű vérplazmát gyártottak katonai célokra, napjainkban pedig rohamosan elterjedt eljárás a szérum- és vakcinagyártó üzemekben. Hazánkban elsőként Szakmáry alkalmazta az eljárást a Phylaxia Oltóanyag- és Tápszertermelő Vállalatnál [2].

Két nagy iparág használja a fagyasztva szárítás technológiáját; az élelmiszer- és a gyógyszeripar. Az élelmiszeriparban gyakran használt szárítási művelet, mivel számos előnnyel bír a többi eljárással szemben. A termék 1-4% közti nedvességtartalma megakadályozza a baktériumok és penészgombák szaporodását, valamint az enzimek kémiai reakciókat indukáló hatá-

A fagyasztva szárítás már a XIX. század eleje óta ismert eljárás, ennek ellenére ma is modern ipari technológiának tekinthető. Bár a művelet termelékenysége kisebb, és a szárítás időtartama lényegesen hosszabb a többi anyagátadási művelethez képest, kíméletes szárítási eljárás révén elengedhetetlen a fehérjetartalmú gyógyszerkészítmények előállításánál. Számos gyógyszerforma előállításánál kulcsfontosságú művelet, a hagyományos porampulláktól, az innovatív „orodiszperz” tablettákig. Számos szabadalmi oltalommal védett ipari technológiát ismerünk, amelynek a fagyasztva szárítás az alapja.

sát. A liofilizátum nedvességtől, fénytől és oxigéntől védett csomagolásban szobahőmérsékleten akár évekig is eltartható. A rehidrációt követően a terméknek jobb íze, állaga és megjelenése lehet más szárítási eljárás alkalmazásával szemben. A meleg levegővel történő szárítás például zsugorodást okoz a gyümölcsökben, viszont fagyasztva szárításnál ez nem tapasztalható. A fagyasztva szárítást csak azon termékek előállításánál alkalmazzák leginkább, ahol igen jó minőségű termék előállítása a cél. Ilyenek például a tápszerek, instant kávé, instant levesek, gabonapehely ízesítésére szánt gyümölcs és nem utolsósorban az úrhajósoknak készített élelmiszerek [3].

A fagyasztva szárítás művelete

A fagyasztva szárítás egy olyan szárítási eljárás, amelynél a fagyasztott termékből az oldószert szublimálással távolítjuk el. A folyamat első lépéseként a folyékony termék hőmérsékletét az eutektikus pont alá csökkentjük, amíg elérjük a szilárd halmazállapotot. (Az eutektikus pont az a jellemző hőmérséklet, amelyen két vagy több anyag együtt fagy meg.) Ezután a fagyasztott termékből az oldószert szublimációval eltávolítjuk megfelelően alacsony nyomás és hőmérséklet alkalmazásával.

A fagyasztás történhet nyugvó- és mozgó réteges fagyasztással [4]. Nyugvó rétegesnél (fenék- és ferde fagyasztás) a fiolákat a tálcára helyezzük, majd szárítjuk. A mozgó rétegesnél (kéreg fagyasztás) az ampullákat, infúziós palackokat elfektetve lassan horizontálisan, vagy gyorsan vertikálisan forgatjuk [5]. A szub-

limálási felület nagysága befolyásolja a szárítás gyorsaságát, amely a fenék-ferde-kéregfagyasztás sorrendben nő. Az ideális rétegvastagság 5-10 mm. A lefagyasztás sebessége is nagymértékben befolyásolja a termék tulajdonságait: gyors hűtésnél a kristálygócok keletkezése dominál, lassú hűtésnél viszont a kristálynövekedés a meghatározó. A technológia célja a nagy fajlagos felületű száraz termék előállítása, amely pillanatszerűen oldódik. Ezen feltételek gyors fagyasztással valósíthatók meg. Az optimális hőmérséklet beállításához célszerű a rendszer eutektikus hőmérsékletét kísérletileg meghatározni és a szárítást ennél 5-8 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten végezni. Így a folyamat relatíve gyors lesz és a beoldódástól sem kell tartani. A szárítás során 1-6 Pa nyomást kell folyamatosan fenntartani, valamint a keletkező párat meg kell kötni. Ez egy kondenzátor felületén történik, amely lényegesen alacsonyabb hőmérsékletű, mint a termék, így felületéről csekély mennyiségű oldószer párolog. A száradás során, a szublimációs hőveszteség miatt, az anyag hőmérséklete, ezáltal a szublimáció sebessége is lecsökken. Ezért állandóan pótolnunk kell a szublimációs hőt, a szárítandó anyag hőmérsékletét az eutektikus hőmérsékleti pont felett kell tartanunk. Vigyázni kell azonban, mert ha több energiát közlünk a rendszerrel, akkor a termék beoldódhat és az eredetileg nagy felszíne lecsökken, valamint egyes anyagok károsodhatnak a túlszáritás miatt. A szárításnak akkor van vége, ha a fűtőtálca hőmérsékletének növelésére a nyomás nem változik, a termék hőmérséklete viszont követi a fűtőtálcáét, mivel megszűnik a szublimáció. A szárított termék csupán néhány százalé (4-5%) nedvességtartalmú. A VIII. Gyógyszerkönyv megadja a végtermék maximálisan megengedhető nedvességtartalmát. Ahhoz, hogy ezt a követelményt teljesíteni tudjuk, utószáritást kell végeznünk. Itt már a termék alacsony nedvességtartalma miatt beoldódástól nem kell tartani. Végezetül a szárítókamra légterébe alacsony nedvességtartalmú levegőt juttatunk (adszorbensen keresztül), ezzel kiegyenlítjük a

nyomást. A fagyasztva szárító berendezés részei az **1. ábrán** láthatók. A liofilezett termék erősen higroszkópos, így haladéktalanul el kell zárni a külvilágtól. Ez a módszer olyan porampullák előállítására alkalmazható, ahol a letöltés oldatformában történt és az oldószert el kell távolítani [4].

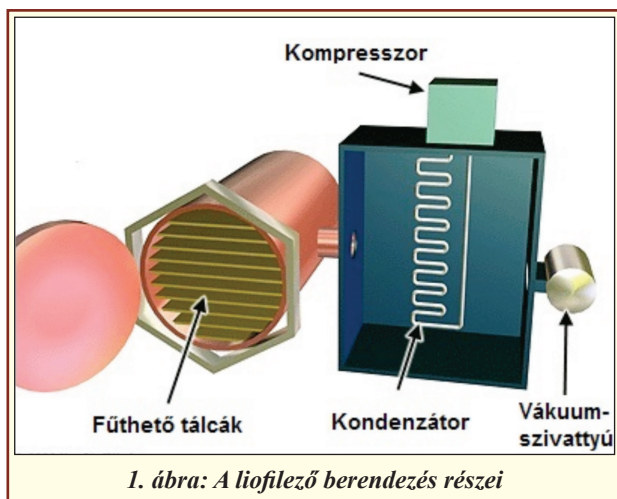
A liofilezés végpontjának meghatározása

Fontos a liofilezés végpontjának kísérletes meghatározása az optimális nedvességtartalom elérése, valamint a túlszáritás megelőzése miatt. Az utószáritás végén mintát veszünk a termékből és Karl-Fischer titrálással meghatározzuk a nedvességtartalmát. Ebből tudunk következtetni a szárítás hatékonyságára. Azonban szükség lehet a folyamat közben is a szárítandó anyag nedvességtartalmának meghatározására. Erre általában három módszert alkalmaznak:

- izolátor segítségével az anyagból bizonyos időközönként mintát vesznek és nedvességtartalmat mérnek,
- nyomáspróbát végeznek, a szárítókamra és a jég kondenzátor közti szelepet elzárva a nyomás növekedésének mértékét vizsgálják a szublimációs szárítást követően, valamint
- maradék gáz analízis tömegspektroszkópiával [6].

Liofilező berendezések

Különböző méretű és teljesítményű berendezéseket használnak laboratóriumi és ipari szinten egyaránt, pilot mérettől a nagyüzemi fagyasztva szárítókig. A laboratóriumi fagyasztva szárító berendezések különböző típusai láthatók az **2. ábrán**. Nagy fejlődést jelentett a folyamatos üzemű liofilező megjelenése [6]. Az ipari gyártás költséghatékonyságának és a minőség javításának érdekében elengedhetetlen a minőségbiztosítás. Ilyen minőségbiztosítási rendszer a teljes folyamatfelügyeleti technológia, más néven PAT (*Process Analytical Technology*), amelynek segítségével opti-



I. táblázat

Különböző ipari szárító berendezések összehasonlítása [8]

Szárító berendezés	Szárítás ideje	Szárítás hőmérséklete	Üzem mód	Szárítóban lévő nyomás
Porlasztva szárító	+	++++	folyamatos	atmoszférikus nyomáson működő
Dobszárító	++	++++++	folyamatos	atmoszférikus
Vákuum szalagszárító	+++	+++	folyamatos	vákuum
Vákuumszekrény	++++	++	szakaszos	vákuum
Szárítószekrény	+++++	+++++	szakaszos	atmoszférikus
Fagyasztva szárító	++++++	+	szakaszos/ folyamatos	vákuum

malizálható a szárítás folyamata. Innovatív megoldás lehet az úgynevezett „soft-sensor” berendezés, ami folyamatosan méri a liofilezés alatt a termék hőmérsékletét, matematikailag leírja a folyamatot, illetve nyomon követhető vele a szublimáció folyamata és a jegesedés is [7].

Összehasonlítás más szárítási műveletekkel

A különböző szárítási műveletek alkalmazása technológiailag és gazdaságilag különbözik egymástól. Az optimális konstrukció kiválasztásához össze kell hasonlítani a paramétereket. Az **I. táblázat** néhány szempontot tüntet fel, amelyek alapján egyes műveletek elő-, illetve háttérbe helyezhetőek. Minél hosszabb a műveleti idő, illetve magasabb a szárítás hőmérséklete, annál több + jelzést kap a szárító berendezés. A táblázat alapján tehát kijelenthető, hogy minél hosszabb a szárítás ideje, annál alacsonyabb hőmérséklet szükséges.

Liofilezéshez felhasználható segédanyagok

A liofilezéssel formulált készítmények esetében szükséges néhány segédanyag alkalmazása a kedvezőbb tulajdonságok elérése érdekében. A segédanyagokat főként töltőanyagként, higroszkóposság csökkentésére, lioprotektánsként, pH beállításra, tonicitás vagy oldékonyság növelésére használják (**II. táblázat**). Töl-

tőanyagként főként cukoralkoholokat, diszacharidokat és egyéb polioloikat használnak, amelyek alacsony reaktivitással rendelkeznek. A továbbiakban bemutatásra kerül néhány példa a felhasználható töltőanyagok közül.

Laktóz

Injekciós oldat készítésére szánt liofilizátumok előállításánál előszeretettel alkalmazott segédanyag. Savanyú és lúgos közeggel inkompatibilis. Több formája létezik, vízmentes, monohidrát, porlasztva szárított stb., amelyeknek bizonyos fizikai-kémiai tulajdonságai eltérőek. A liofilezett készítmények számának növekedésével azonban egyre inkább kiszorul az alkalmazott segédanyagok köréből. Ennek egyik oka, hogy a laktózt tejsavóból állítják elő, ezért kockázatot jelenthet a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) előfordulása. Másik oka pedig, hogy a laktóz reakcióba léphet az amino csoporttal, így fehérje és peptid készítmény nem formulálható vele [9]. Négy polimorf módosulata létezik, α -laktóz-monohidrát ($L\alpha \cdot H_2O$) és három dehidrált forma, β -laktóz ($L\beta$), stabil α -laktóz anhidrát ($L\alpha_s$) és instabil higroszkópos α -laktóz anhidrát ($L\alpha_H$) [10].

Trehalóz

Különleges tulajdonságai miatt előszeretettel alkalmazott segédanyag. Más diszacharidoktól eltérően, nem lép kémiai reakcióba aminosavakkal vagy fehérjékkel,

II. táblázat

Egyéb lioprotektív anyagok

Lioprotektáns	Összetétel
Aerosil [14]	hidrofil koloid szilícium-dioxid
Avicel PH 102 [14]	mikrokristályos cellulóz
Avicel RC 591 [14]	mikrokristályos cellulóz karboxi-metil-cellulóz-nátrium
HP β CD [15]	hidroxipropil- β -ciklodextrin
Maltodextrin [14]	–
MicroceLac® [14]	75% porlasztva szárított α -laktóz-monohidrát 25% mikrokristályos cellulóz
PEG 4000 [14]	polietilén glikol 4000
Szaharóz [14]	–
Dimetil szulfoxid [16]	–

és ez megakadályozza a termék barnulását (Maillard reakció). Nagy víztartó képességét a kozmetikai és élelmiszeriparban is hasznosítják. A trehalóz kémiai-
lag egy nem reaktív cukornak tekinthető. Infravörös (IR) és Raman-spektroszkópia segítségével kimutatták, hogy a trehalóz legjelentősebb funkciója, hogy koncentrálja azt a kis mennyiségű vizet a fehérje közelében, amely a funkció megtartásához szükséges [11]. A trehalóznak is négy polimorf módosulata létezik: α -trehalóz (TRE- α), β -trehalóz-anhidrát (TRE- β), γ -trehalóz-dihidrát (TRE- γ) és h-trehalóz-dihidrát (TRE-h) [12].

Mannit

A szorbit sztereoizomerje, népszerű cukoralkohol a fagyasztva szárított készítményekben. Alacsony kémiai reaktivitása és higroszkóposága révén töltőanyag szerepet tölt be tablettázás során [13].

Az alkalmazott segédanyagok másik nagy csoportját a lioprotektánsok alkotják. Ezek a segédanyagok védik a hatóanyagot a fagyasztva szárítás során a különböző fizikai és kémiai bomlástól. A leggyakrabban használt lioprotektánsokat a **II. táblázat** szemlélteti.

Mivel egyes fehérjetartalmú porampullák oldékonysága, valamint fizikai és kémiai stabilitása pH függő, ezért az optimális pH = 4-6 értéket pufferekkel állítják be. Leggyakrabban foszfát-, citrát-, glicin-, hisztidin-, szukcinát- illetve acetát puffereket alkalmaznak. A puffer oldatot és az oldószer elegyet külön tartalmazza a csomagolás a porampulla mellett.

A tonicitás beállítására leggyakrabban nátrium-kloridot, mono-, illetve diszacharidokat használnak.

Oldékonyság növelésre pedig elsősorban lizin, arginin és egyéb felületaktív anyagok használhatók [17].

III. táblázat

Néhány példa a Magyarországon gyógyszerárban forgalmazott liofilezéssel előállított készítményekre [18]

ATC-kód	Gyógyszer neve	Hatóanyag tartalom	Gyártó	Gyógyszerforma	Hatóanyag
A02BC05	Nexium®	40 mg	Astra Zeneca	por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	ezmoprazol
B01AD02	Actilyse®	50 mg/ml 20 mg/ml	Boehringer Ingelheim	por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	altepláz
B01AD04	Rheotromb®	500000 NE	Eumedica	por oldatos injekcióhoz	urokináz
B02BB01	Haemocomplettan P®	1 g	CSL Behring	por infúzióhoz	fibrinogén, humán albumin
B05XC	Cernevit®		Baxter/Immuno	por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	vitaminok
H01CC02	Cetrotide®	0,25 mg	Merck	por és oldószer oldatos injekcióhoz	cetrorelix
H04AA01	Glucagen®	1 mg	Novo Nordisk	Hypokit por és oldószer oldatos injekcióhoz	glukagon
J01CA01	Standacillin®	200 mg/ml	Sandoz	por oldatos injekcióhoz	ampicillin
J01DH51	Tienam®	500 mg/ 500 mg	MSD	por oldatos infúzióhoz	imipenem, cilasztatin
J01XA01	Vancocin®	1 g; 500 mg	Pharmacologic	por oldatos infúzióhoz vagy belsőleges oldathoz	vancomycin
J06BB16	Synagis®	100 mg	AbbVie	por és oldószer oldatos injekcióhoz	palivizumab
L01AA06	Holoxan®	500 mg; 1000 mg; 2000 mg	Baxter	por oldatos injekcióhoz	ifoszfamid
L01DB01	Myocet®	50 mg	Teva	por, diszperzió és oldószer diszperziós infúzió készítésére, koncentrátumhoz	doxorubicin
M05BA03	Aredia®	30 mg	Novartis	por és oldószer oldatos infúzióhoz	dinátrium pamidronát
N05AE04	Zeldox®	20 mg/ml	Pfizer	por és oldószer oldatos injekcióhoz	ziprazidon
V03AC01	Desferal®	0,5 g	Novartis	por oldatos infúzióhoz	deferioxamin
V03AF07	Fasturtec®	1,5 mg/ml	Sanofi-Aventis	por és oldószer oldatos infúzióhoz, koncentrátumhoz	razburikáz

A fagyasztva szárítás alkalmazása

Injekciókhoz, infúziókhoz való porampullák előállítása

A gyógyszeripar főleg injekciókhoz, infúziókhoz és koncentrátumokhoz való porampullákat, rekombináns DNS technológiával előállított vérkészítményeket, liofilezett tablettákat és fehérje tartalmú készítményeket állít elő ezzel a technológiával. A liofilezett porok nedvességtartalma kisebb, mint 1%, így a mikrobiológiai stabilitásuk a tárolás során biztosítható. Alkalmazás előtt alkalmas oldószerben, pillanatszerűen oldódnak.

Szinte mindegyik terápiás felhasználási területen találkozunk liofilezett készítményekkel, de legnagyobb számban a vér és vérképző szervek, valamint a daganat és immunrendszer kezelésére szánt készítmények vannak forgalomban. A gyógyszerári gyakorlatban különböző liofilezéssel előállított készítményekkel találkozhatunk, néhány példát mutat be a **III. táblázat**.

Fehérjetartalmú gyógyszerkészítmények előállítása

Az alapvető célja a liofilezéssel formulált fehérjekészítményeknek a hosszú távú stabilitás biztosítása. A gyógyászatban általában az injektálható készítmények preferáltak, azonban ebben a formában a fehérjék hajlamosak a denaturációra és az aggregációra. Továbbá a vizes közegben fellépő hidrolízis dezamidálást okoz, illetve az oxidációs folyamatok is felgyorsulnak. A liofilezett fehérjekészítmények gyorsan feloldódnak, esztétikus a megjelenésük és jobban ellenállnak a szállítás közben fellépő vibrációnak, viszont a gyártás folyamata bonyolultabb és költségesebb. A fehérjék labilis makromolekulák, stabilitásuk biztosításához vizes tartalmukat le kell csökkenteni, ugyanakkor konformációjuk megőrzéséhez elengedhetlen a víz jelenléte [19]. Ahhoz, hogy a fehérjék stabilak maradjanak a folyamat során, lioprotektánsokat kell alkalmaznunk. Ezek az anyagok koncentrálik azt a kis mennyiségű vizet a fehérje közelében, amely a funkció megtartásához szükséges. Hidrogén-kötéseket létesítenek a fehérjével, gátolva ezzel a láncon belüli kötések kialakulását, így a szárítás után visszanyerik natív szerkezetüket. Ilyen anyagok a cukrok, polialkoholok, vízmentes oldószerek, hidrofíli polimerek, felületaktív anyagok és az aminosavak. Másrészt, a stabilitást az amorf állapot okozza, mert a rendezetlen szerkezetnek köszönhetően rendkívül viszkózus oldat jön létre és ez lassítja a fehérje különböző konformációinak egymásba alakulását [20].

A jelent és jövőt illetően az egyre növekvő számú, biotechnológiával előállított fehérjék, vakcinák, enzimek, monoklonális antitestek, vérfehérjék formulálásánál elengedhetetlen a liofilezés alkalmazása. Forgalomban lévő készítményre egy példa az Advate[®],

amelyben a hatóanyagot, a rekombináns VIII-as véralvadási faktort, a trehalóz stabilizálja. A fehérjék szárítása kedvező körülmények között zajlik, ennek ellenére előfordulhat károsító tényező, például nagy, szerteágazó jégkristályok képződhetnek, ionerősség növekedése puffert betöményedése miatt, pH változás, fázis szétválás, vagy a hidratációs burok elvesztése következhet be.

A parenterális bevitelen kívül, egyre nagyobb szerepe az inhalációs fehérjetartalmú készítmények formulálásának. Pulmonálisan nagy mennyiségű fehérjét lehet bevinni lokális kezelés céljára, csökkentve ezzel a szisztémás mellékhatásokat, valamint nagymértékben növelhető a beteg együttműködése (compliance). A fehérje tartalmú porinhalációs rendszerek előállítása is történhet liofilezéssel. Biztató eredményeket mutatott az inzulin [21], dornáz-alfa [22], IgE-antigén [23] és lizozim inhalációs készítményekben alkalmazva [24].

Egy másik technológiai megoldást nyújt a szilárd lipid nanorészecske (*Solid Lipid Nanoparticle*) előállítása. Az SLN-nel végzett kísérletek ígéretes eredményeket mutatnak mind a stabilitás, mind pedig a gyógyszerleadás szempontjából. A fehérjék biológiai hasznosíthatósága nő ebben a formában, átjutnak a nyálkahártyán anélkül, hogy megváltozna a szerkezetük. Az inzulinnal töltött SLN áttörést jelenthet a diabetes non-invazív módon történő kezelésében [25].

Szájban diszpergálódó tabletták előállítása

A porampullákon kívül különböző innovatív technológiával liofilezett tabletták is előállíthatók. Egyre nagyobb jelentősége a szájban diszpergálódó tabletták (ODT = *Orally Disintegrating Tablets*) alkalmazásának. Ezek a készítmények gyors hatóanyag-felszabadulást biztosítanak (FDDT = *Fast Dissolving Disintegrating Tablet*), mivel a szublimáció során egy porózus hatóanyagtartalmú mátrix keletkezik. Ezzel a gyógyszerformával növelhető a rossz vízdoldékonyságú hatóanyagok biológiai hasznosíthatósága. Az alkalmazási mód igen kényelmes, nem kell víz a bevitelhez, ezért utazás közben, vagy bárhol diszkrétan alkalmazható. A szájba kerülés után 10 másodperccel már jelentős hatóanyag koncentráció mérhető a vér-

IV. táblázat
Forgalomban lévő liofilezéssel előállított ODT készítmények

Készítmény	Hatóanyag
Imodium Lingual [®]	loperamid
Feldene Melt [®]	piroxikám
Zofran ODT [®]	ondanszetron
Claritin Reditab [®]	loratadin
Pepcid RPD [®]	famotidin
Zyprexa Zydis [®]	olanzapin
Maxalt-MLT [®]	rizatriptan

ben. Elsősorban antihisztaminokat, NSAID-okat, antiemetikumokat alkalmaznak ilyen formában (**IV. táblázat**).

Zydis® technológia

(R.P. Scherer Corp, Swindon, Anglia)

Olyan fagyasztva szárítási eljárás, amellyel ODT készítmények állíthatók elő. A folyamat során a hatóanyag fizikailag beágyazódik egy diszaharid és polimer (pl. zselatin) tartalmú mátrixba. A zselatin oldódási karakterisztikája biztosítja az egyenletes és gyors „olvadást” a szájban. Első lépésként a ható- és segédanyagokból oldatot, vagy szuszpenziót készítünk, bliszterbe töltjük, majd folyékony nitrogénnel lefagyasztjuk. Az oldószer eltávozik és egy szivacszerű, porózus tablettát kapunk (**3. ábra**). A tabletta törékenysége és kis tömege miatt, nem tud ellenállni a hagyományos bliszter fólián kifejtett nyomásnak. Ezért alumínium bliszterre van szükség, amely véd a fizikai- és környezeti hatásoktól. Ezek a tabletták rendkívül érzékenyek a nedvességre, 65%-os páratartalom felett elfolyósodnak. A bliszteren egy apró lyuk, illetve a kezünkön lévő izzadság már elég ahhoz, hogy sérüljön a tabletta. Ahhoz, hogy a technológiát alkalmazni lehessen, néhány követelménynek teljesülnie kell. A hatóanyagnak kémiaiilag stabilnak és

vízoldékonynak kell lennie, részecskemérete legyen kisebb, mint 50 µm. A Zydis termékek széleskörűen alkalmazhatók a gyógyászatban, mert

- biológiaiag egyenértékűek a hagyományos tablettákkal,
- alkalmasak bukkális és szublingvális alkalmazásra, elkerülve ezzel a „first-pass” metabolizmust, csökken a káros metabolitok megjelenése,
- stabil fehérje és peptid tartalmú termékek,
- orálisan oltóanyagok alkalmazhatók ily módon,
- akár 5 éven keresztül fizikailag és kémiaiilag stabil termékek [26].

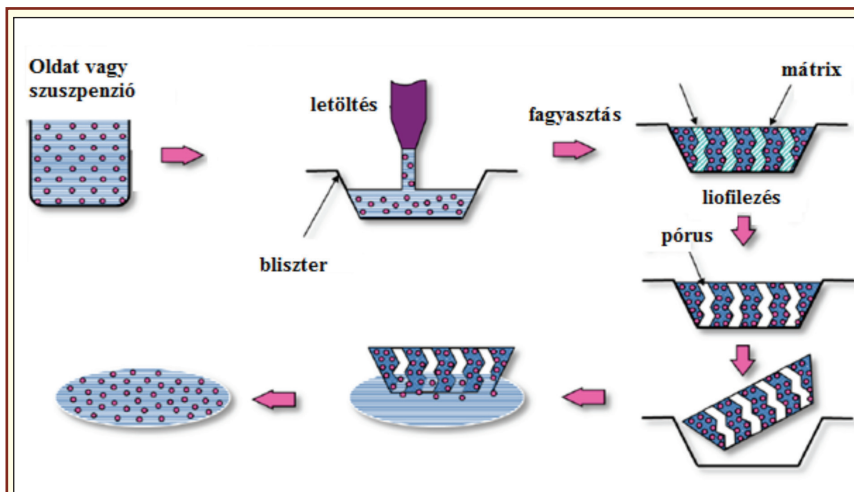
Quicksolv® technológia

(Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium)

A folyamat hasonló a Zydis technológiához, lényege, hogy a mátrixot alkotó komponenseket feloldjuk vízben, majd ezt az oldatot megfagyasztjuk. A vizet eltávolíthatjuk a termékből liofilezással, vagy alkohol hozzáadásával, oldószer extrakcióval. A keletkező termék gyors oldódást mutat, mivel laza szerkezetű, porózus rendszert képez [26].

Lyoc® technológia (Farmalyoc; Laboratoire L. Lefon, Maisons-Alfort, Franciaország)

A Lyoc technológia során olaj a vízben típusú emulziót készítünk, bliszterbe töltjük és liofilezzük. A homogenitás megőrzéséhez polimerek hozzáadásával növeljük a viszkozitást, így egy majdnem paszta konzisztenciájú mátrixot kapunk, amely nagymértékben lecsökkenti a szemcsék üledési sebességét. A megnövekedett viszkozitás hatására csökken a termék porozitása, ezáltal nő a dezintegrációs idő, valamint a szárítás időtartama [26]. Az **V. táblázat** összehasonlítja a különböző fagyasztva szárítási technológiával előállított készítmények jellemzőit az FDA által megszabott irányelvekkel.

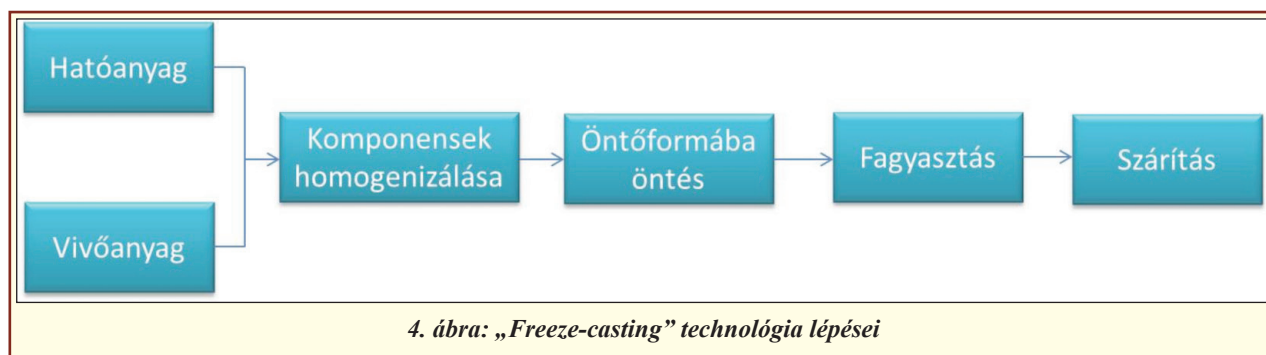


3. ábra: Zydis technológiával előállított ODT

V. táblázat

Különböző fagyasztva szárítási technológiával előállított ODT készítmények termék jellemzőinek összehasonlítása [26]

Technológiai szempont	FDA irányelv [27]	Fagyasztva szárítási technológia	
Védjegyzett név		Zydis® és Quicksolv®	Lyoc®
Dezintegrációs idő	< 30 s	< 10 s	< 30 s
Maximális tabletta tömeg	< 500 mg	< 400 mg	< 500 mg
Ízfedés	nem megadott	ízek, édesítőszer, pH beállítás	
Száj érzet	nem megadott	kellemes	
Gyógyászati felhasználás	nem megadott	bioekvivalens bukkális alkalmazás orális oltóanyagok	bioekvivalens



„Freeze-casting” technológia

A „Freeze-casting” egy komplex alakformáló eljárás, amelyet már az 1960-as évektől alkalmaznak a porózus kerámiák gyártásánál. A módszer alapja a folyadék-szilárd fázisátmenet a víz fagyása következtében. A folyamat főbb lépéseit a 4. ábra szemlélteti.

Ha egy hatóanyagot és segédanyagokat (hordozó anyag, kötőanyag, krioprotektáns, ízfedő, tartósítószer) tartalmazó vizes szuszpenziót öntőformába töltünk és megfagyasztjuk, a fagyás során bekövetkező térfogat-tágulása egyfajta „hideg kompressziót” fejt ki a szuszpendált szemcsékre. A jég szublimációja után egy porózus tömeget kapunk termékként. A fagyasztva szárítás során a szuszpenzió alulról érintkezik a hűtő felülettel, a felső része pedig környezeti körülmények közt van, így a jég kristályok vertikális irányba nőnek, kialakítva ezzel egyfajta dendritikus pórus hálózatot. Tehát a hőmérsékletkülönbség befolyásolja a pórusszerkezet kialakulását a végtermékben. Előnyös lehet ez a módszer a tablettázás során fellépő hő fejlődés elkerülésére, valamint rugalmas anyagok préselésére. Nagyobb oldódási sebesség érhető el, ezáltal jobb biológiai hasznosulás, valamint a szerves oldószermentes, környezetbarát zöld technológia, tovább növeli az eljárás jelentőségét [28].

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a fagyasztva szárítás megjelenése ugyan az 1800-as évek elejére tehető, ennek ellenére egy ma is nagyon modern ipari eljárásnak tekinthető. Az élelmiszeripar mellett a legnagyobb felhasználója a gyógyszeripar. Gyógyszer-technológiai alkalmazásának újabb térhódítása nagyban köszönhető a fehérje tartalmú gyógyszerkészítmények egyre szélesebb körű megjelenésének. Gyógyszeripari védett technológiák sora jelenik meg napjainkban, a liofilizést beépítve a technológiai lépések közé. Ezen cikkel a célunk az volt, hogy felhívjuk a figyelmet a technológia előretörésére és összefoglalást nyújtunk a módszer megvalósításával kapcsolatban, továbbá felvillantsunk készítményeket, védett eljárásokat, amelyeknél komoly szerepet kap a fagyasztva szárítás.

IRODALOM

1. Szabó, Z., Csury, I., Hidegkuti, Gy.: Élelmiszeripari műveletek és gépek, Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 559-565 (1987).
2. Almási, E.: Élelmiszerek gyorsfagyasztása, Mezőgazdasági Kiadó, Budapest 230-232 (1977).
3. Kerekes, B.: Korszerű élelmiszeripari technológiák, Élelmiszeripari „training”, előadás, Nyíregyháza (2011).
4. Aigner, Z.: Gyógyszer-technológiai műveletek középüzemi méretben steril és aszeptikus gyógyszerkészítmények JATEPress, Szeged, 130-132 (2010).
5. Greaves, R. I. N.: The preservation of proteins by drying. HMSO, Med Res Council Rep, London, 258 (1946).
6. Graves, M. J., Olson, W. P., Anisfeld, M. H.: Sterile Pharmaceutical Manufacturing/ Applications for 1990's 87-93 (1991).
7. Bosca, S., Barresi, A. A., Fissore, D.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 85, 253-262 (2013).
8. List, P. H., Schmidt, P. C.: Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 222-223 (1984).
9. Maas, S. G., Schaldach, G., Littringer, E. M., Mescher, A., Griesser, U. J., Braun, D. E., Walzel, P. E., Urbanetz, N. A.: Powder Technol. 213, 27-35 (2011).
10. Kirk, J. H., Dann, S. E., Blatchford, C. G.: Int. J. Pharm. 334, 103-114 (2007).
11. http://www.omikk.bme.hu/collections/mgi_fulltext/bio/2003/06/0602.pdf [2014.06.24.]
12. Sussich, F., Cesáro, A.: Carbohydr. Res. 343, 2667-2674 (2008).
13. Gombás, Á.: Kristályos és amorf anyagok fizikai-kémiai sajátosságainak tanulmányozása, PhD tézis, Szeged (2008).
14. Varshosaz, J., Eskandari, S., Tabbakhian, M.: Carbohydr. Polym. 88, 1157-1163 (2012).
15. van den Hoven, J. M., Metselaar, J. M., Strom, G., Beijnen, J. H.: Int. J. Pharm. 438, 209-216 (2012).
16. Darwin, M.: Cryonics, 28, 8-11 (2007).
17. Pintye, J.: Gyógyszerészet 52, 265-267 (2008).
18. <http://www.pharminindex-online.hu> [2014.06.24.]
19. Siew, A.: Pharm. Technol. 26, 20-26 (2014).
20. Pécs, M.: Fermentációs feldolgozási műveletek, előadás, Budapest (2011).
21. Pfützner, A., Forst, T.: Expert Opin. Drug Deliv. 2, 1097-1106 (2005).
22. Constantino, H. R., Firouzabadian, L., Hogeland, K., Wu, C., Banganski, C., Cordova, C. M., Carrasquilli, K. G., Griebenow, K., Zale, S. E., Tracy, M. A.: Pharm. Res. 17, 1374-1384 (2000).
23. Yu, Z., Johnston, K. P., Williams 3rd, R. O.: Eur. J. Pharm. Sci. 27, 9-18 (2006).
24. Depreter, F., Pilcer, G., Amighi, K.: Int. J. Pharm. 447, 251-280 (2013).
25. Soares, S., Fonte, P., Costa, A., Andrade, J., Seabra, V., Teixeira, D., Reis, S., Sarmiento, B.: Int. J. Pharm. 456, 370-381 (2013).
26. McLaughlin, R., Banbury, S., Crowley, K.: Pharm. Technol. 21, 9 (2009).
27. <http://www.fda.gov/>

OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2007-D-0365-gdl.pdf – 28.
Szepes, A.: Application of non-conventional methods in the physicochemical processing of pharmaceutical biopolymers for the aim of drug formulation, PhD tézis, Szeged (2007).

KATONA G., JÓJÁRT-LACZKOVICH O., SZABÓ-RÉVÉSZ P.: *Freeze-drying for production of the innovative dosage forms*

Since the beginning of the nineteenth century, the freeze-

drying is a known method, however it is still considered in the modern industrial technology. Although the process productivity is less and the drying time is considerably longer compared to other mass transfer operations, it is a gentle drying method for formulation of the protein containing products. Freeze-drying is a key operation in several products, from the conventional powder ampoules to the innovative orally disintegrating tablets. There are several industrial patents, which protect the different freeze-drying technologies.

Szegedi tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

*Kapcsolattartó email címe: revesz@pharm.u-szeged.hu

MEGHÍVÓ

Farmakobotanikai kirándulásra

Őszi túránkat 2014. október 4-én (szombaton) tartjuk
a Budapest-Normafa-Makkosmária-Budakeszi
útvonalon.

Találkozás október 4-én, reggel **09.30**-kor a 21A autóbusz
Normafa végállomásán (az autóbusz a Széll Kálmán térről
indul, a volt Postapalota felőli oldalról – Várfoke utca).

A kirándulás Budakeszin, a 22-es autóbusz Gyógyszertár
megállójánál fejeződik be.

Várjuk az érdeklődő kollégákat és hozzátartozóikat is!

Az MGYT Titkársága

Konrádné dr. Abay-Nemes Éva
titkárságvezető



és a kirándulás szervezői

Dr. Dános Béla és Dr. László-Bencsik Ábel
kirándulásvezetők

Gyógyszert az internetről: Az internetes gyógyszerforgalmazás aktuális kérdései és egyes jogi vonatkozásai. II. rész



Mohay Ágoston¹, Fittler András²

Közleményünk második részében az internetes gyógyszer-kereskedelem európai szabályozását járjuk körül, illetve számolunk be a gyakorló gyógyszerészek számára fontos kapcsolódó tudnivalókról. A 2013-as évtől Magyarországon több jogszabályi változás is érintette a gyógyszer-kereskedelem ezen új területét, azonban elsősorban a „hamis” gyógyszerek veszélyeire fókuszálva. Számos jogszabályunkban implementálásra kerültek fontos fogalmak (pl. hamis gyógyszer, gyógyszerközvetítés) és jellemzően a gyógyszerek gyártóival/forgalmazóival/közvetítőivel szemben támasztott követelmények (pl. biztonsági elemek elhelyezése) [1]. Ugyanakkor a lakosság szemszögéből nézve a biztonságos internetes gyógyszer-kereskedelem érdekében az idei nyár közepéig szerényebb előrelépés történt. Előző közleményünk igyekezett rávilágítani, hogy a hamis gyógyszerek megjelenése – a gyógyszerellátási láncon belül, vagy azon kívül – a lakosságot fenyegető veszélyeknek csupán egyik részét jelenti [2]. A gyógyszerbiztonság kulcskérdése kell legyen, hogy a beteg/vevő milyen forrásokból (pl. távértékesítés, internetes gyógyszertár, közösségi oldalak) juthat hozzá az általa szükségesnek vélt gyógyszerhez? Ez a „termék” lehet például hazai törzskönyvezett vényköteles gyógyszer, illegálisan forgalmazott külföldi gyógyszer, substandard készítmény, hamisított termék stb. Két kérdéskör tárgyalását tartjuk tehát most fontosnak az internetes gyógyszerforgalmazás kapcsán: (1) Milyen törekvések figyelhetők meg az Unióban, illetve milyen módon egyeztetetők össze az szabadságjogok a gyógyszerek biztonságos internetes forgalmazásával?; (2) Mit tehetnek a gyógyszerészek az online gyógyszerbiztonság szavatolása érdekében?

Európai uniós törekvések a biztonságos internetes gyógyszerforgalmazás jogszabályi hátterének megalkotására

A gyógyszerek hamisítása és a szinte korlátlan internetes forgalmazás lehetősége globális probléma, amellyel szemben az egyes államok önállóan nem képesek kellő hatékonysággal fellépni, már pusztán a határon átnyúló árumozgás jelensége miatt sem. Az Európai Unió, felismerve az említett jelenségekből adódó kockázatokat, a közelmúltban jogszabályt alkotott: az Európai Parlament és a Tanács 2011/62/EU irányelve a

2001/83/EK irányelvet módosította, a hamisított gyógyszerek jogszerű ellátási láncba való bekerülésének megakadályozása érdekében. Közleményünk ezen részében bemutatjuk az irányelvhez kapcsolódó legfontosabb uniós jogi tudnivalókat, majd tartalmilag is elemezzük annak rendelkezéseit.

Az Európai Unió bármely szabályozási területen csak akkor alkothat jogi normát, ha arra az alapító szerződések tartalmazzák a megfelelő felhatalmazást, azaz jogalapot: az említett 2011-es irányelv jogalapja az Európai Unió működéséről szóló szerződés (EUMSZ.) 114. cikke és 168. cikke (4) bekezdésének c) pontja.

Előbbi cikk határozza meg az Unió arra vonatkozó hatáskörét, hogy a belső piac megteremtése és működése érdekében a tagállamok törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseinek közelítésére vonatkozó intézkedéseket fogadjon el (azaz jogharmonizációt végezzen). Ez a jogharmonizációs tevékenység célhoz kötött, tehát nem „önmagáért való”, hanem a belső piac megvalósításának eszköze. Az Unió belső piaca egy olyan belső határok nélküli térséget jelent, amelyben biztosított az áruk, a személyek, a szolgáltatások és a tőke szabad mozgása: ez a liberalizált, egységes európai gazdasági térség képezi az európai integráció máig legfontosabb elemét. A belső piac alapfilozófiája szerint a tagállamokon belül a termelési tényezők (munka, áru, szolgáltatások és tőke) megkeresik maguknak azt a termelési helyszínt, amely számukra a legalacsonyabb előállítási és működési költséggel jár. Ennek következtében a tagállamok illetve a tagállamok egyes régiói között a termelési helyszínekért versengés folyik. Az egységes gazdasági térség működésének – feltételezett és elvárt – eredménye pedig a fogyasztók számára kínálatbővülést és költségelőnyöket eredményez [3]. A belső piac egyik eleme az áruk szabad áramlása: a tagállamok között sem vámok, sem mennyiségi korlátozások, sem pedig ezekkel azonos hatású más tagállami intézkedések nem megengedettek. Ennek vizsgált témakörünk szempontjából azért is jelentősége van, mert a gyógyszerek a belső piac szempontjából árunak minősülnek.

Az EUMSZ 168. cikke az Unió népegészségügy terén történő fellépését alapozza meg. Az Unió népegészségügyi hatásköre azon a felismerésen alapul, hogy a tagállami szint mellett uniós szinten is érdemes fellépni a közegészségügy terén jelentkező közös biztonsági kockázatok meghatározott vonatkozásai ellen. Ez a hatáskör úgynevezett megosztott hatáskör az EU és a tag-

államok között, azaz e területen mind az Unió, mind a tagállamok alkothatnak kötelező erejű jogi aktusokat. A tagállamok e hatáskörüket csak az uniós joggal összhangban, az uniós jog keretei között gyakorolhatják, szabályozva azt, amire az uniós jog nem terjed ki.¹

A 168. cikk (4) bekezdése azt teszi lehetővé, hogy az Európai Parlament és a Tanács a népegészségügyi célkitűzések eléréséhez való hozzájárulás érdekében a közös biztonsági kockázatok kezelésére intézkedéseket fogadjon el, a c) pont pedig kifejezetten a gyógyszerek és a gyógyászati célú eszközök magas szintű minőségi és biztonsági előírásainak megállapítására vonatkozó intézkedések megalkotására ad felhatalmazást az uniós jogalkotónak.² Általánosságban népegészségügyi célokat szolgált az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelv elfogadása, 2011-es módosítása pedig speciálisan a hamisított gyógyszerek jogszerű ellátási láncba való bekerülésének megakadályozására tesz lépéseket.³

Az irányelvet a fentebb említett jogalapok előírásaira tekintettel⁴ ún. rendes jogalkotási eljárásban fogadták el, ami az uniós jogalkotási főszabály. A rendes jogalkotási eljárásban a jogalkotási javaslatot az Európai Bizottság (az uniós „kvázi-kormány”) teszi, a jogszabály elfogadásáról pedig az Európai Parlamentnek (az EU népképviselői szervének) és a Tanácsnak (a tagállamok kormányképviselőinek) közösen kell döntenie, egyenrangú pozícióban: egyik jogalkotó intézmény sem tud a másik beleegyezése nélkül döntést hozni, a jogszabály megalkotásához az EP és a Tanács megegyezésére, valamiféle kompromisszumos megoldás kialakítására van szükség.⁵

Az Európai Bizottság úgy ítélte meg, hogy az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelv rendelkezései néhány tekintetben nem képesek megfelelően kezelni azokat az okokat, amelyek folytán a hamisított gyógyszerek észrevétlenül bekerülhetnek a legális ellátási láncba.⁶ A hamisít-

tott gyógyszerek száma az Unióban növekvő tendenciát mutat, ezek a szerek általában az előírásoknak nem megfelelő vagy hamisított összetevőket tartalmaznak, vagy éppen nem tartalmaznak bizonyos összetevőket, vagy összetevőket rossz adagolásban tartalmaznak (beleértve a hatóanyagokat is), ez pedig komoly közegészségügyi kockázatokat hordoz. A Bizottság erre tekintettel készítette el a 2011/62/EU irányelv tervezetét, amelyet az uniós jogalkotó intézmények elfogadtak. Amint arra utaltunk, a hamisított gyógyszerek jogszerű ellátási láncba való bekerülésének megakadályozása érdekében 2011-ben elfogadott jogszabály jogforrási formája irányelv. Az Európai Unió jogalkotási aktusai közül az irányelv az, amely bizonyos szabályozási mozgásteret enged a tagállamoknak: az irányelv az elérendő célokat illetően minden címzett tagállamra kötelező, azonban a forma és az eszközök megválasztását a nemzeti hatóságokra hagyja. Az uniós irányelvek kapcsán ebből következően a tagállamoknak jogalkotási kötelezettségük van: az uniós irányelvet át kell ültetni a nemzeti jogba (implementáció). Az irányelv átültetése a tagállamok kötelezettsége, így a magyar jogalkotónak is meg kellett hoznia a megfelelő implementáló intézkedéseket. A tagállamok írásban hivatalosan értesítik az Európai Bizottságot arról, hogy hogyan, mely jogszabályok mely rendelkezései által ültették át saját jogukba egy irányelvet. Ez a jogalkotási feladat általában nem egyetlen új jogszabály elfogadásában merül ki, az egész tagállami joganyagban konzisztens módon át kell vezetni a változásokat, ezért többnyire számos tagállami norma módosítására, esetleg hatályon kívül helyezésére lehet szükség [1]. Nem zárható ki az az eshetőség sem, hogy egy tagállam joga már összhangban van az uniós előírásokkal, ebben az esetben nincs szükség jogalkotásra.

Amennyiben egy tagállam nem (vagy nem megfelelően) implementál egy irányelvet, ez az uniós jogból eredő kötelezettségek megszegésének minősülhet. Az Európai Bizottság feladata figyelemmel kísérni és ellenőrizni az uniós jog (nem kizárólag az irányelvek) végrehajtását, és amennyiben álláspontja szerint kötelezettségszegés áll fenn, az uniós jog alapján lépéseket tehet. A Bizottság először is az érintett államhoz fordul, és lehetőséget biztosít észrevételei megtételére. Ha a kérdést nem sikerül lezárni, a Bizottság az ügyről indokolással ellátott véleményt bocsát ki, mely tartalmazza a vélt kötelezettségszegést, és határidőt tűz a tagállamnak ennek kiküszöbölésére. Ha az érintett állam a Bizottság által meghatározott határidőn belül nem tesz eleget a véleményben foglaltaknak, a Bizottság az Európai Bíróság elé viheti az

¹ Lásd az EUMSZ 2. és 4. cikkét.

² A c) pontot a Lisszaboni Szerződés iktatta be az uniós primer jogba, mint új jogalkotási jogalapot.

³ A 2001/83/EK irányelvet a közelmúltban a farmakovigilancia tekintetében is módosították a 2010/84/EU irányelv (HL 2010 L 348/74) által.

⁴ Minden uniós jogi szabályozás visszavezethető kell, hogy legyen egy alapító szerződésbeli jogalapra. A jogalapok a cselekvésre szóló felhatalmazáson kívül egyértelműen meghatározzák az adott területen alkalmazandó jogalkotási eljárást és rendszerint az elfogadandó uniós jogi norma típusát is.

⁵ A rendes jogalkotási eljárást eredetileg együtdöntési eljárás néven vezette be a Maastrichti Szerződés (1993). Az eljárást a Lisszaboni Szerződés (2009) nevezte át rendes jogalkotási eljárássá, jogalkotási főszabállyá téve azt: ha az uniós szerződések másként nem rendelkeznek, ezen eljárás szerint kell jogszabályt alkotni. Az eljárás akár három olvasatig is eltartthat, amelyek során az EP és a Tanács a Bizottság tervezetét és saját álláspontjait kell, hogy egyeztessék. Megegyezés azonban akár már az első olvasatban is létrejöhet, nem szükségszerű, hogy három olvasatra kerüljön sor.

⁶ A Bizottság szerint a fő okok az következők: a hamisított gyógyszereket nem lehet mindig könnyen megkülönböztetni az

eredetitől; a forgalmazási lánc nagyon bonyolult, és „csak annyira erős, mint a leggyengébb láncszeme”; jogbizonytalanság övezi az EU-ba beléptetett, de állítólag forgalomba nem hozott gyógyszerekre vonatkozó rendszert; és már a gyártási folyamatba bekerülő gyógyszerhatóanyagok is lehetnek az eredeti hatóanyag hamisítványai. (Lásd a Bizottság 2011/62/EU irányelv elfogadására vonatkozó javaslatát, COM(2008) 668 végleges, 2. o.)

Klasszikus gyógyszerészeti tudományok újabb eredményei

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság továbbképzési-pontos sorozata – 2014.

Központi téma: Fókuszban a betegbiztonság

Gyógyszerészi szerepvállalás a népegészségügyi programban a védőoltások, megelőzhető betegségek területén

Gyógyszertechnológia:

Pongrácz Zita Ph.D. (minőségbiztosító gyógyszerész – GlaxoSmithKline Kft.)
Vakcinák előállítási technológiája

Gyógyszerhatástan, fitoterápia:

Vasas Andrea, Ph.D. (egyetemi adjunktus – Szegedi Tudományegyetem)
Immunológiai hatású növényi hatóanyagok, gyógyszerek

Klinikai laboratóriumi diagnosztika:

Kocsis Ibolya Ph.D. (Laboratóriumi Medicina Intézet)
Bioanalitikai (laboratóriumi) módszerek az immunállapot követésére

Gyógyszerügyi menedzsment, népegészségügy:

Müller Anna Ph.D.; Benkő Ria Ph.D. (Szegedi Tudományegyetem)
Védőoltások 1.: Kötelező védőoltások rendszere (szabályozás, védőoltás típusok)
Védőoltások 2.: Nem kötelező védőoltások

Élettan, immunológia:

Balogh Péter Ph.D., (egyetemi docens – Pécsi Tudományegyetem)
A szervezet immunvédelme: inate és szerzett immunitás – a védekezőképesség fokozásának EBM lehetőségei

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 pontjótárolási díj (GYOFTEX)

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

A részvételi díjról készített számlát a helyszínen adjuk át. Amennyiben a befizetéshez csekket igényel, kérjük ezt a jelentkezési lapon feltüntetni.

A 2014. II. félévi továbbképzések helyszínei és időpontjai

Kecskemét	szepember 27–28.	6000 Kecskemét, Piaristák tere 3 (Fráter György utca eleje) Református Egyházközség Konviktusa
Sopron	október 18–19.	Soproni TIT, 9400 Sopron, Várkerület 98. I. emelet (Lenck-átjáró)
Budapest II.	november 22–23.	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 2014.”

☐ MGYT tagsággal rendelkezem ☐ Kecskemét ☐ Sopron ☐ Budapest II.

☐ MGYT tagság kezdeményezése

A jelentkező neve: A befizetéshez csekket kérek: ☐

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:

PÁLYÁZAT

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerész-tudományi Karai Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.

A pályázat témakörei

- Prof. id. Dr. Hetényi Géza (1894-1959) belgyógyász, egyetemi tanár, klinika igazgató élete és munkássága (orvosok, orvostanhallgatók, illetve az Általános Orvostudományi Karon dolgozó diplomások részére)
- A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszer-technológiai Intézet (korábban Gyógyszerészeti Intézet) története, oktató és kutató munkája (gyógyszerészek, gyógyszerészhallgatók, illetve a Gyógyszerésztudományi Karon dolgozó diplomások részére)

Formai követelmények:

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni, és mellékelni kell CD lemezen vagy más adathordozón az elektronikus formátumot is. Terjedelme maximum 60 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel, irodalmi hivatkozásokkal együtt). További formai követelmények: A/4-es lap, egyik vagy mindkét oldalán maximum 50 sor, és legalább 2 cm margó a jobb és bal széleknél.

A pályázatok benyújtási címe:

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11.

A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímezett válaszborítékot, és ezen kívül a pályázó elérhetőségének megadását is kérjük (telefonszám, e-mail cím).

A benyújtás határideje: 2014. október 15.

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt. Támogatásával):

- | | |
|-----------|------------|
| I. díj: | 100 000 Ft |
| II. díj: | 50 000 Ft |
| III. díj: | 20 000 Ft. |

A pályázatok elbírálásáról és eredményéről a pályázók 2014. október 31-ig értesítést kapnak.

A díjak átadására előreláthatólag 2014 novemberében, a hagyományosan megrendezésre kerülő „Szent-Györgyi Napokon” kerül sor, amelynek pontos időpontjáról az érintetteket külön értesíteni fogjuk. További információk az Öregdiák Szövetség postai címén, a 20-954-8199 telefonszámon vagy a következő e-mail címen érhetők el: vegh.mihaly@med.u-szeged.hu

Dr. Végh Mihály
elnök

Dr. Sahin-Tóth István
alelnök

Dr. Ember József
alelnök

ügyet.⁷ Már az is kötelezettségszegés, ha a tagállam nem tájékoztatja a Bizottságot arról, hogy hogyan, mely jogszabályokkal ültette át az irányelvet. Így például a 2011/62/EU irányelv kapcsán ezt több tagállam elmulasztotta, a Bizottság pedig formális kötelezettségszegési eljárásokat indított ellenük, 2014 márciusában négy ilyen eljárás volt még folyamatban (Finnország, Lengyelország, Olaszország és Szlovénia ellen)[4].

Az uniós jogalkotási aktusok megalkotása az Európai Parlament és a Tanács feladata rendes jogalkotási eljárás (vagy az ún. különleges jogalkotási eljárások) útján. Emellett azonban bizonyos esetekben célszerűnek látszik, hogy az uniós jogalkotó felhatalmazást adjon az Európai Bizottságnak, hogy – delegált hatáskörben – bizonyos, a jogi aktus alapvető elemeit nem érintő módon további jogszabályalkotást végezzen. Az uniós jogban létezik ennek megfelelően a felhatalmazáson alapuló aktusok kategóriája: a jogalkotási aktusokban felhatalmazás adható a Bizottság részére olyan általános jogi aktusok elfogadására, amelyek a jogalkotási aktusok egyes nem alapvető rendelkezéseit kiegészítik, illetve módosítják. A felhatalmazást tartalmazó jogalkotási aktusokban kifejezetten meg kell határozni a felhatalmazás céljait, tartalmát, alkalmazási körét és időtartamát. Az adott szabályozási terület alapvető elemeire vonatkozóan nem adható felhatalmazás, mert ezek a kérdések kizárólag magában a jogalkotási aktusban szabályozhatók, ezekről kizárólag a jogalkotó (az EP és a Tanács) rendelkezhet. A 2011/62/EU irányelv kapcsán a jogalkotók éltek is az említett lehetőséggel, és felhatalmazták a Bizottságot több felhatalmazáson alapuló aktus elfogadására is, többek között a hatóanyagok helyes gyártási és forgalmazási gyakorlatára és a biztonsági elemekre vonatkozóan.⁸ A Bizottság elfogadhat (szintén felhatalmazás alapján) ún. végrehajtási aktusokat is, hogy biztosítsa uniós jogi aktusoknak a tagállamokban egységes feltételek szerinti végrehajtását – a vizsgált irányelv kapcsán ilyen végrehajtási aktus tárgya példának okáért az alább ismertetett egységes logó részletszabályozása.

Lakossági távértékesítés és az uniós szabályozás

Az Európai Bizottság eredeti jogszabály-javaslatában a

⁷ A tagállamok kötelezettségszegése lehet többek között jogalkotási természetű (pl. egy uniós irányelv átvételének elmulasztása vagy nem megfelelő implementációja) vagy közigazgatási jellegű (pl. állami szervek uniós joggal ellentétes eljárása). A Bíróság megállapító ítéletet hoz: kimondja, hogy a tagállam megsértette-e az uniós jogot vagy sem. Az ítélet végrehajtása (azaz a kötelezettségszegés elhárítása) a tagállam kötelezettsége. Ha a tagállam nem tesz eleget az ítéletnek, a Bizottság újabb keresetet nyújthat be ellene, amelynek eredményeképpen a Bíróság pénzbírságot is kiszabhat az államra (átalányösszeg vagy kényszerítő bírság formájában). Az eljárást tagállam is kezdeményezheti másik tagállam ellen, ezt megelőzően azonban a Bizottsághoz kell fordulnia (az eljárás e változata rendkívül ritka, de nem példa nélküli, lásd példának okáért a közelmúltból a C-364/10. sz. Magyarország kontra Szlovákia esetet, azaz a Sólyom László ügyet).

⁸ Lásd a 2011/62/EU irányelv 1. cikkének 12. pontját.

lakossági távértékesítésre vonatkozó szabályozás nem szerepelt, ezt a tagállami delegációk sem szorgalmazták különösebben. Az Európai Parlamentben mutatkozott erős szándék az irányelv kiegészítésére a távértékesítés, és különösen az internetes forgalmazás szabályai vonatkozásában. Élve fentebb említett jogalkotási hatásköreiből adódó erejével, a Parlament el tudta érni az irányelv ilyen kibővítését. A gyógyszerek lakossági távértékesítése azért sajátos probléma, mert egyfelől az áruk szabad mozgásának uniós elve, másfelől eltérő tagállami szabályok (nem teljességgel harmonizált a szabályozás, nem mindent az Unió szabályoz a gyógyszerek kapcsán, a lakossági kiskereskedelmi gyógyszerellátás különös feltételeit például nem), harmadrészt pedig közegészségvédelmi szempontok metszéspontjában található. Jól szemléltethető a helyzet az Európai Bíróság egy 2003-as ítéletével, mely máig érezteti hatását. A DocMorris-ügyben⁹ a Bíróság kimondta, hogy a tagállamok alapvetően nem akadályozhatják az áruk szabad áramlását, és az olyan szabályok, amelyek megtiltják gyógyászati termékek távértékesítését, mennyiségi korlátozással azonos intézkedésnek minősülnek (ezeket az uniós jog főszabály szerint tagállamok közötti viszonylatban tiltja). A tagállamoknak lehetőségük van azonban az emberek életének és egészségének védelmére, mint magasabb rendű védendő értékre¹⁰ hivatkozniuk olyan gyógyászati termékek csomagküldés útján történő értékesítésének nemzeti tilalmának igazolásakor, amely termékek az érintett tagállamban csak gyógyszerárak útján értékesíthetők – amennyiben e tilalom a vényköteles gyógyászati termékekre vonatkozik. Ez a tagállami hivatkozás azonban olyan gyógyászati termékek teljes távértékesítési tilalmát, amelyek az érintett tagállamban nem vénykötelesek, nem igazolhatja.

Internetes távértékesítés esetében másik tagállamba irányulóan csak olyan gyógyszert lehet értékesíteni, amely az adott országban is internetes úton értékesíthető és forgalmazható. A távértékesítési tevékenység egyébként az uniós jog alapján szolgáltatásnak minősül, amely határon átnyúló módon is végezhető (a szolgáltatónak a letelepedése szerinti tagállamban előírt feltételeknek kell megfelelnie, és az egész Unióra vonatkozóan végezheti tevékenységét), de csak a fentebb említettek figyelembevételével. Így tehát miközben Magyarországon csak közforgalmú gyógyszerárak működtethet honlapot, addig egy másik országban akár egy hipermarket vagy egy webes cég is. Ilyen esetekben a külföldi internetes forgalmazótól is rendelkezünk

⁹ C-322/01. sz. Deutscher Apothekerverband kontra DocMorris ügy. [EBHT 2003., I-14887. o.]

¹⁰ Ezeket a magasabb rendű védendő értékeket az EUMSZ. 36. cikke sorolja fel. Kimentési okoknak is szokás nevezni őket, mivel ezekre hivatkozással a tagállamok az egyébként áruforgalmat korlátozóknak, azaz az uniós jog alapján tilosnak minősülő intézkedéseiket „kimentetik”, jogszerűvé tehetik. Fontos, hogy az ilyen intézkedéseknek arányosnak (szükségesnek és megfelelő mértékűnek) kell lenniük az elérni kívánt céllal, ellenkező esetben mégis uniós jogba ütközhetnek minősülhetnek.

OTC gyógyszert, ha az magyar kísérőiratokkal rendelkezik. Magyarországon a vényköteles gyógyszerek internetes távértékesítése tilos, ezért külföldi szolgáltatók legálisan csak nem vényköteles termékeket értékesíthetnek magyar vásárlóknak. A magyar nyelvű, hatóságilag jóváhagyott címke és betegtájékoztató szükségességét a szerzők korábbi cikkükben bemutatták a hazai szabályzás részleteinek tárgyalása során [2].

Megjelent a legális internetes gyógyszertárak egységes európai logója

Annak ellenére, hogy az Egyesült Államokban közel egy évtizede már alkalmazzák az internetes gyógyszerforgalmazókat megkülönböztető online tanúsítványokat (pl. VIPPS és LegitScript), valamint már közel három éve felmerült egy egységes európai legális internetes gyógyszertárakat megkülönböztető logó ötlete, 2014 nyaráig nem történt látható érdemi előrelépés a kontinensünkön. Nagy szükség van az idén júniusban bejelentett logóra [5], hiszen a tagállamok eltérő módon szabályozhatják a gyógyszerek internetes forgalmazását, eltérő nyelven működnek a honlapok és a gyógyszerek elnevezése illetve vénykötelességének besorolása is országonként különbözhet. Jövőre lesz majd teljes körűen elérhető a legális honlapokon az online gyógyszertárak közös uniós logója¹¹, amelyben azon a nyelven lesz olvasható a szöveg, valamint annak az uniós tagállamnak a zászlója fog megjelenni, amelyben az online gyógyszertárt bejegyezték.

A webpatikák felületein elhelyezett logo a korábbi cikkünkben leírtakhoz [2] hasonlóan működik majd. Így tehát a vásárló/beteg a logo-ra kattintva a nemzeti hatóság weboldalára jut, ahol a jogszerűen működő online gyógyszertárak vannak felsorolva. Abban az esetben ajánlható az adott internetes gyógyszertár honlapjáról történő vásárlás, amennyiben az szerepel a hatóság honlapján felsorolt legális forgalmazók listáján.

Mi lehet a gyógyszertári dolgozók feladata az internetes gyógyszerforgalmazással és hamis gyógyszerekkel kapcsolatban?

Ideális esetben kihez máshoz, mint gyógyszerészhöz fordulnának a fogyasztók/betegek, ha gyógyszerrel kapcsolatos kérdésük merülne fel? Az interneten és közösségi oldalakon tájékozódó (mondhatnánk szocializálódó) online gyógyszervásárló vélhetőleg csak akkor keresi majd fel gyógyszerészét, ha nem várt eseménnyel szembesül (pl. mellékhatás, termékminőségi hiba, interakció gyanúja), míg a gyógyszerészek felé nyitottabbak már talán a vásárlási eseményt

¹¹ A logóról a Bizottság 699/2014/EU végrehajtási rendelete szól (meghatározva a logó mintáját, és a logó hitelességének értékelését lehetővé tevő műszaki, elektronikai és kriptográfiai követelményeket), a jogszabály megalkotására a 2011/62/EU irányelv hatalmazta fel a Bizottságot.



megelőzően kikérik a gyógyszertárban dolgozók tanácsait. Minden esetben van a gyógyszerésznek feladata, amely az alábbiakból állhat [6, 7].

Lakosság és egészségügyi szakdolgozó kollégák általános tájékoztatása

Nem csupán a betegek, hanem hozzátartozóik és az egészségügyi szakdolgozók figyelmét is fel kell hívunk a zárt gyógyszerellátási láncon kívül beszerzett termékek potenciális veszélyeire. Nem elegendő a hamis gyógyszerekkel kapcsolatos „riogatás”, hiszen az illegális forrásból interneten beszerzett termékek nem ritkán „természetes eredetű”-nek, „ártalmatlan”-nak és persze „hatásos”-nak vannak titulálva, még akkor is, ha bennük innen-onnan beszerzett gyógyszer hatóanyagok vannak. Előző közleményünk igyekezett rávilágítani, hogy a gyógyszer- és betegbiztonság csak abban az esetben maximális, ha a termék alkalmazója kellő információt tud szerezni annak alkalmazásáról. Tudatosítani kell, hogy a gyógyszert a gyógyszertárból érdemes vásárolni és a vényköteles gyógyszerek esetén az orvosi javallat is a betegek biztonságát szavatolja (nem csupán felesleges adminisztráció).

Internetes gyógyszervásárlással és hamis gyógyszerekkel kapcsolatos specifikus tanácsadás

A tanácsadás egyik eleme lehet az online gyógyszertárak megbízhatóságának megítélésében nyújtott támogatás. Ennek legszembevetőbb eleme hazánkban az ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal honlapjára mutató tanúsító link megléte az online gyógyszerforgalmazó honlapján, valamint az OTH listán való egyidejű szereplés. A jövőben tulajdonképpen ezt a linket kell majd lecserélni az uniós logóra.

Az illegális és potenciálisan veszélyes termékeket forgalmazó honlapok tipikus indikátorai:

– a receptköteles termékek vény nélküli szabad forgalmazása,

- szabadalmi védetség alatt álló hatóanyagok „genetikumainak” árusítása,
- magyartalan és helyesírási hibákkal teli szöveg,
- mellékhatás mentes gyógyulást ígérő csodatermékek ajánlása stb.

A betegek szakmai tájékoztatlanságának csökkentése a másik fontos feladat a gyógyszerészek számára. Ez kommunikációs kihívást is jelenthet, hiszen gyógyszerész és beteg/vevő közti információs aszimmetria empátiát igényli. Szem előtt kell tartanunk, hogy az óvatlan internetező gyakran áldozatává válik a világháló kínálta kétes eredetű információknak és nehezen igazodik ki az olvasottak közt. Mint ahogyan előző közleményünkben is kifejtettük [2], a fogyasztó a potenciális előnyöket felülértékeli, míg az online beszerzett gyógyszerek veszélyeit elbagatellizálhatja. A tájékoztatás részét képezheti annak tisztázása, hogy milyen garanciális elemek állnak (klinikai vizsgálatok, törzskönyvezés, farmakovigilancia) a patikában kapható gyógyszerek mögött, és mindezek bizonyítalanok a nem legálisnak minősített forgalmazóktól vásárolt termékek esetében.

Termékek ellenőrzése és hamis termékek kiszűrése a zárt gyógyszerellátási láncból

Akár a vásárló/beteg hoz be a gyógyszerészhöz kétes eredetű termékeket, akár a mindennapi gyógyszerügyi munkafolyamatok (pl. áruátvétel, impleálás) során találkozunk szokatlan megjelenésű termékkel, a gyógyszer-tárak meghatározó szerepet játszanak a termékek ellenőrzésében és a hamis termékek kiszűrésében. Az ellenőrzés legkézenfekvőbb része a csomagolás és a gyógyszerforma küllemének vizsgálata, valamint a beteg-tájékoztató nyelvezetének ellenőrzése.

Indikátora lehet hamis (vagy bizonytalan minőségű) terméknek [7]:

- termékfelirat felülírása/ragasztása,
- lejáratí idő nem hivatalos formátumú módosítása,
- megváltoztatott méretű és/vagy színű elsődleges és másodlagos csomagolás stb.

Bizonytalan minőségű termék esetén szükségszerű a betegek rábeszélése biztonságos forrásból beszerzett gyógyszer használatára. Amennyiben hamis (vagy annak vélt) termékkel találkozunk a patikai munkánk során, jelentsük azt a gyógyszer-tár vezetőjének, majd a regionális tisztí gyógyszerésznek, illetve a GYEMSZI-OGYI felé.

További feladatok és megválaszolatlan kérdések

A fentiek és az I. részben leírtak alapján nyilvánvaló, hogy az internetes termékforgalmazás technikai lehetőségének megteremtése maga után vonta a gyógyszerek internetes forgalmazásának elindulását. Ma már az is nyilvánvaló, hogy az Unió belső piacaira meghatározott

fő elvek, a szolgáltatások, termékek, tőke és munkaerő szabad áramlása elvének korlátozás nélküli érvényesítése az internetes gyógyszerforgalmazás területén sok kockázatot hordoz. Másfelől a gyógyszerforgalmazás tagországoként változó szabályozása (beleértve a vényköteles gyógyszerek körének különbözőségét, a patikai és patikán kívüli gyógyszerforgalmazás eltérő szabályozását) a tagországok határain átívelő internetes gyógyszerforgalmazás egységes elvek szerinti uniós szabályozásának és gyakorlatának kialakulását gátolja. Jól látható, hogy az internet használata a lakossági gyógyszerbeszerzésben (távértékesítés) számos előnyt hordoz, ugyanakkor a felismert problémák megoldása nélkül akár a legális gyógyszer-forgalmazási csatornák gyógyszerbiztonsága is megkérdőjeleződhet. Ezek a szempontok nyilván közrejátszanak abban, hogy elindult az internetes gyógyszer-forgalmazás uniós szintű szabályozásának folyamata. Ez nyilván tovább folytatódik, de a jogalkotáson túl a szakemberek (és a betegek) tájékozottságán sem ártana javítani.

A szabályozás eddigi lépései véleményünk szerint szükségesek, de nem elegendőek a gyógyszerbiztonság teljes körű érvényesüléséhez. Sokak számára nem világos, hogy gyógyszer-tár (viszonteladóként) igényelhet-e pl. külföldi webpatikától gyógyszert, miközben vannak információk ilyen jellegű gyógyszerbeszerzésekről.

Más országokból rendelt gyógyszerek esetén kizárólag a GYEMSZI-OGYI által jóváhagyott és magyar nyelvű kísérőiratokkal (címke, beteg-tájékoztató) rendelkező gyógyszer szállítható ki, azonban pl. a homeopátiás monokomponensű gyógyszereknél nincs beteg-tájékoztató. Itt nyilván nem érvényesül a kísérőiraatra vonatkozó kritérium, feltéve, hogy az uniós szabályokkal összhangban hiányzik a beteg-tájékoztató. A címke esetében azonban a magyar nyelvi kritérium elengedhetetlen.

Sokak számára nem világos, hogy hol jelentendők a bizonytalan minőségű termékek (a GYEMSZI-OGYI-ban), és hogyan járjon el a gyógyszerész, ha (a) a zárt gyógyszerellátási láncban hamis terméket észlel és ha (b) betegnél/vásárlónál fedez fel hamis gyógyszert?

Úgyszintén jó lenne tudni, hogy ha 2017-től a vényköteles gyógyszereken 3D barcode kód lesz (az OTC gyógyszereknél csak a hamisítás kockázatának kitett szereken), és ez az expedálás során – a kódleolvasás miatt – többletterhelést okoz, milyen megoldással lehet a patikák többletterheit mérsékelni.

És a gyógyszerészeknek nyilvánvalóan szembe kell nézni azzal a szakmai kihívással is, hogy az interneten történő gyógyszerrendelés – még a szabályok betartása esetén is – hátráltathatja az adekvát gyógyszer-választást.

Összefoglalás

Napjaink aktuális gyógyszerészeti problémáit jelenti az internetes gyógyszerforgalmazás kétes biztonsága

és a hamis és illegális gyógyszerek alkalmazása. A kérdéskör megoldásában stratégiai szerep jut a jogalkotóknak és a hatóságoknak, emellett a gyógyszerhamisítás elleni küzdelemben kulcsszerep jut a gyógyszergyártóknak és nagykereskedőknek. A zárt gyógyszerellátási láncba Európában ez idáig relatíve kis számban kerültek be hamis gyógyszerek. Így például a tavalyi évben Németországban omeprazol tartalmú hamis gyógyszereket foglaltak le, a német és román gyógyszerellátási láncokban hamis Sutent jelent meg, valamint Angliában két esetben fedeztek fel a nagykereskedői szinten hamis gyógyszereket (Remicade és Symbicort Turbohaler) [8]. Ennél azonban valószínűleg rosszabb a helyzet, hiszen nem minden hamis termék kerül felismerésre, vagy esetleg nem rendelkezünk teljes körű nemzetközi adatokkal. Becslések szerint az Európában és az Amerikai Egyesült Államokban forgalmazott vényköteles gyógyszerek kevesebb mint 1%-a hamis [9], ami – valljuk be – sajnos nem túl biztató becslés.

Annak ellenére, hogy igen sokszereplős a kérdéskör, mégis a szálak a gyógyszerárban futnak össze, hiszen a gyógyszerész az utolsó láncszem a gyógyszerellátási láncban, ő találkozik leggyakrabban a beteggel/vevővel és persze a gyógyszerekkel. Legyünk tehát nyitottak és figyeljünk a betegekre, hiszen a hamis gyógyszereket legnagyobb részét gyakran elsőként ők ismerik fel [7].

Nem elegendő ugyanakkor csupán a zárt gyógyszerellátási láncban belül gondolkodnunk. Az emberek többsége nem tesz különbséget a patikából, vagy azon kívül vásárolt gyógyszerek közt. Fontos szerepünk lehet tehát a lakosság tájékoztatásában és az internetes források helyes megítélésének előmozdításában. Hatalmas volumenű az illegális gyógyszer-kereskedelem, amelyet többek közt az igazol, hogy az idén 111 ország együttműködésével végrehajtott Pangea VII. akcióban 9,4 millió hamis gyógyszert foglaltak le, 11800 internetes forgalmazói honlapot szüntettek meg és több mint 1200 nyomozás indult el világszerte [10,11]. Szükséges megemlíteni a hamis és illegális gyógyszerek legális kereskedelmi láncban kívüli internetes forgalmazása esetén alkalmazható büntetőjogi szankciórendszert is (Btk. 186. § és a mögötte álló, Európa Tanács égisze alatt született, Medicrime egyezmény), amelynek alapján bűncselekménynek kell tekinteni az egyezmény hatálya alá tartozó egészségügyi termékek meghamisítását valamint a hamis termékekkel kapcsolatos szállítási, tárolási és forgalmazási jellegű magatartásokat is [12, 13].

Végezetül el kell gondolkodnunk azon, hogy a világ és a fogyasztói igények fokozatosan változnak. Egyre kidolgozottabb a gyógyszerek távértékesítésének szabályozása Európában és hazánkban is, valamint számos országban a gyógyszerellátás meghatározó szereplőjévé váltak már az internetes szolgáltatók. Így előbb-utóbb nekünk is lépünk kell, hogy hosszú távon a gyógyszerészek kezében maradjon a gyógyszerellátás valamennyi színtere.

IRODALOM

1. Szamosújváriné Jávors J.: Gyógyszerészet 57, 404-407 (2013). – 2. Fittler A., Mohay Á.: Gyógyszerészet 58, 211-215 (2014). – 3. Mohay Á., Szalayné Sándor E. (szerk.): Az Európai Unió joga, Dialóg-Campus, 2011, 228. o. – 4. European Commission Pharmaceutical Committee Report 26 March 2014 (PHARM 644), 2. o. – 5. Európai Bizottság sajtóközleménye: Internetes gyógyszervásárlás: a Bizottság logót vezet be a fogyasztók biztonsága érdekében. European Commission - IP/14/712, 24/06/2014 – 6. Fittler A., Botz L. Hospital Pharmacy Europe 71, November/December (2013). – 7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Counterfeit medicines - Guidance for Pharmacists. forrás: www.mhra.gov.uk megjelenítve 2014 július. – 8. MHRA Counterfeit medicine recalls and previously seen counterfeits. forrás: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/GeneralSafetyinformationandadvice/Adviceandinformationforconsumers/counterfeitmedicinesanddevices/FalsifiedMedicineRecallsandpreviouslyseencounterfeits/index.htm>, megjelenítve 2014 július. – 9. Chambliss WG. et al.: J Am Pharm Assoc. 52(2),195-199 (2012). – 10. GYEMSZI-OGYI. A nemzetközi PANGA VII akció eredményei. forrás: <http://www.ogyi.hu/page.php?item=1067> megjelenítve: 2014. július. – 11. INTERPOL Pangea VII media release. Thousands of illicit online pharmacies shut down in the largest-ever global operation targeting fake medicines. forrás: <http://www.interpol.int/News-and-media/News/2014/N2014-089> megjelenítve: 2014. július. – 12. 2012. évi C. törvény a Büntető Törvénykönyvről – 13. Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health, 2011 [Magyarországon kihirdette a 2013. évi CCVIII. törvény]

MOHAY, Á., FITTLER, A.: *Medications from the Internet: Actual topics and legal regulations regarding the online trade of medicines*

Directive 2011/62/EU introduced EU-wide rules aiming to protect the regulated supply chain from counterfeit medicines and facilitating the safe online trade of pharmaceuticals. Pharmacist must be aware to protect medication and patient safety regarding this issue by informing healthcare professionals and patients during their everyday practice.

¹PTE ÁJK Nemzetközi- és Európai jogi Tanszék 7622 Pécs, Dohány u. 1-3.

²PTE ÁOK Gyógyszerészeti Intézet 7625 Pécs, Honvéd u. 3.



Egyedi engedélyezési eljárások a magyar gyógyszerhatóságnál

Pálffyné Poór Rita, Csakurdáné Harmathy Zsuzsanna

A GYEMSZI-OGYI jogszabályok által meghatározott, állami feladatként ellátott alaptevékenységei közé sorolható a humán gyógyszerek forgalomba hozatalának engedélyezése. Emellett azonban fokozott jelentőségűek azok az engedélyezési eljárások is, amelyek egyedi és/vagy ideiglenesek, átmeneti időtartamra szólnak.

Ilyen engedélyek az egyedi gyógyszerigénylések engedélyei (egyedi import), az indikáción kívüli gyógyszeralkalmazásra vonatkozóak (*off label use*), valamint a gyógyszerhiány esetén kiadható – az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet 6. § (1)-(3) bekezdéseiben definiált – ún. kontingens engedélyek.

Ide sorolható továbbá a forgalomba hozatali engedélytől való eltérés (alaki hiba engedély), a párhuzamos import, az ideiglenes és kivételes forgalomba hozatal, valamint az ideiglenes hozzáférhetővé tétel és alkalmazás engedélyezése is.

Egyedi gyógyszerigénylés

A kezelőorvos az indikáción túli gyógyszerrendelés speciális, a gyógyszerhiány elhárításának rendkívüli eseteit, valamint a magisztrális gyógyszerrendelést kivéve törzskönyvezett, tehát vagy Magyarországon forgalomba hozatalra engedélyezett, vagy az Európai Unió Bizottsága által forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszert rendelhet.

Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező gyógyszerek igénylése esetén a GYEMSZI-OGYI az Európai Gazdasági Térség (EGT) tagállamában, illetve az EGT-megállapodásban részes államban¹ engedéllyel rendelkező gyógyszer rendelése esetén, kérelemre *nyilatkozat formájában szakvéleményt* ad ki.

EGT-n kívül forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer esetén a GYEMSZI-OGYI *határozatban engedélyezi* a gyógyszer felhasználását. Felhatalmazást a nyilatkozat, illetve az engedély kiadására a 2005. évi XCV. törvény [1] (továbbiakban Gyógyszer-törvény) 25. §-a (5) bekezdése, valamint a 44/2004. (IV. 18.) ESZCSM rendelet [2] 3. §-a ad.

A GYEMSZI-OGYI nyilatkozata azt tartalmazza,

¹ EGT részes állam: Európai Közösséggel, vagy az EGT-vel megkötött nemzetközi szerződés alapján az EGT tagállamával azonos jogállást élvező államban.

és határozata is annak vizsgálatán alapul, hogy (1) a rendelni kívánt gyógyszer az orvos által megjelölt államban forgalomba hozatalra engedélyezett-e az orvos által megjelölt indikációban, (2) a rendelni kívánt gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét az illetékes hatóság nem vont-e vissza, esetleg forgalmazását nem függesztette-e fel, valamint, (3) hogy a Gyógyszer-törvény 1. § 23. pontjában meghatározott *különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek* fennáll-e.

Mit jelent a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek? A fogalom nem azonos az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által vizsgált *egyedi méltányossággal*. Míg az előbbi gyógyszerész-szakmai szempontból, ez utóbbi finanszírozási szempontból közelíti meg a kérdést.

A definíció szerint különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek akkor áll fenn, ha a Magyarországon érvényes forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező gyógyszer *orvosi kezelés során történő* alkalmazásával esélye lehet a kezelés sikerességének, és ez a Magyarországon már forgalomban lévő gyógyszertől nem várható; valamint ha az adott indikációban forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerhez a beteg hozzájárása olyan aránytalanul nagy mértékben akadályozott, ami a gyógyszeres kezelés megkezdésének késlekedése miatt visszafordíthatatlan egészségkárosodáshoz vezethet.

Egyedi import kérelmezhető járóbeteg, illetve fekvőbeteg részére a végrehajtási rendelet mellékletében közölt adatlapokon. A kérelemben fel kell tüntetni a gyógyszer pontos adatait, az igényelt mennyiséget és a kezelés várható időtartamát, a rendelés részletes indokolását. Mellékelni kell az egyedi gyógyszerrendelést megalapozó orvosi bizonylatok másolatait, valamint – fekvőbeteg ellátásban rendelt készítmény esetén – az intézmény vezetője és az intézeti főgyógyszerész el-lenjegyzését. A kérelmet 2 példányban, írásban kell a GYEMSZI-OGYI-hoz benyújtani.

Az ügyintézési határidő szokásos eljárásrendben 8 munkanap, sürgősséggel 2 munkanap. Amennyiben a GYEMSZI-OGYI olyan nyilatkozatot tesz, mely szerint a fent említett feltételek fennállnak, illetve engedélyező határozatot hoz, a fekvőbeteg ellátás keretében a gyógyszer beszerzését a kórház végzi. Járóbeteg ellátás keretében – vényen történő rendelés esetén – az orvos a GYEMSZI-OGYI nyilatkozatának másolatát a vénnel együtt a betegnek köteles átadni.

Ezután járóbeteg esetében megkezdődhet a gyógyszer beszerzése. A beteg a kijelölt, egyedi gyógyszer-importtal foglalkozó patikánál kiválthatja a gyógyszert. Amennyiben OEP-méltányossági kérelmet kíván benyújtani a finanszírozás támogatásához, ebben a fázisban már ezt is megteheti a GYEMSZI-OGYI engedély birtokában, az OEP honlapjáról letölthető formanyomtatványon.

Előfordulhat, hogy a GYEMSZI-OGYI úgy nyilatkozik, hogy véleménye szerint a Gyógyszer törvény 1. § 23. pontja szerinti különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek nem áll fenn. Ekkor az orvos – ha a gyógyszer vényen történő rendelésének szükségességét továbbra is fenntartja – a GYEMSZI-OGYI nyilatkozatának másolatát a vényvel együtt ugyancsak át kell, hogy adja a betegnek, de a beteget tájékoztatni köteles a nyilatkozat tartalmáról és lehetséges következményeiről.

Különösen indokolt, sürgős esetben a kérelem egyébfrott formában is továbbítható a GYEMSZI-OGYI-nak, ami a feltételek megléte esetén adja ki az engedélyt. Ilyen esetben a meghatározott kérelmet – eredeti aláírásokkal, bélyegzővel – haladéktalanul pótolni kell.

A kezelőorvos a végrehajtási rendelet mellékletben meghatározott „Járóbeteg gyógyszerigénylő lap” kitöltésével legfeljebb 12 hónapra kérheti a GYEMSZI-OGYI-től az egyedi gyógyszerrendeléshez szükséges nyilatkozatot, engedélyt. Ha a 12. hónap elteltét követően a beállított gyógyszeres terápia folytatása továbbra is indokolt, valamint a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek továbbra is fennáll, a kezelőorvos – megfelelő szakmai indokolással – hosszabbítási kérelem formájában évente kérheti a beteg további kezeléséhez szükséges gyógyszer behozatalának és alkalmazásának engedélyezését.

Fontos hangsúlyozni, hogy ha nem történt meg a gyógyszer-beállítás fekvőbeteg ellátást végző intézményben, a kezelőorvos csak akkor kérheti betegének a hazánkban nem engedélyezett gyógyszert, ha az igénylő lapon feltüntetett javallat szerinti klinikai szakágban szakorvosi képesítése van, és ha megfelelően indokolja, hogy az adott betegség kezeléséhez a beteg fekvőbeteg ellátást végző intézménybe történő felvétele nem szükséges.

Indikáción túli gyógyszerrendelés

2008. július 1. előtt Magyarországon gyógyszer csak a forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációban volt rendelhető. A 2008. július 1-jén hatályba lépett, és azóta többször módosított jogszabály értelmében jelenleg forgalomba hozatali engedélyben *nem* szereplő javallatban is rendelhető a készítmény, ha

- a gyógyszernek van valahol a világon forgalomba hozatali engedélye,
- nincs más terápia, vagy a már rendelkezésre álló terápia eredménytelen,

- van klinikai adat az off label terápia sikerességének alátámasztására (állapotstabilizálást, vagy a várható közérzet javulást alátámasztó evidencia),
- az adott indikációban forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerhez a beteg hozzájárása olyan aránytalanul nagy mértékben akadályozott, ami a gyógyszeres kezelés megkezdésének késlekedése miatt visszafordíthatatlan egészségkárosodáshoz vezethet, vagy
- az indikáción túli gyógyszerrendelés keretében rendelt gyógyszer előny-kockázat aránya kedvezőbb, mint az adott javallatban forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszeré,
- a terápiás terület szakorvosa az adott beteg kezelésére kérelmezte,
- a kérelemre a GYEMSZI-OGYI-től az engedélyt meg is kapta.

Ez a jogintézmény az indikáción túli gyógyszerrendelés. Felmerülhet a magyar kifejezés alapján, hogy kizárólag a gyógyszer indikációjától eltérő gyógyszer-alkalmazás sorolható ebbe a körbe, az angol „*off label use*” kifejezés azonban jobban tükrözi a jogalkotói szándékot. Off label alkalmazásnak számít ugyanis az alkalmazási előírás bármely paraméterétől történő eltérés, amely lehet nemcsak indikáció, hanem például adagolás, az alkalmazás módja, életkori megszorítás, vagy együttadás más gyógyszerrel is. A 44/2004 ESZCSM rendelet [2] 2/A § (13) bekezdése ugyanis tételesen kimondja, hogy *javallaton a gyógyszer alkalmazási előírásában szereplő valamennyi rendelkezést kell érteni, és nem csak az indikációt.*

Kérdezhetjük, hogy az adott indikáció miért nem szerepel az alkalmazási előírásban, hiszen a készítmény több esetben hatásos. Gyakran nincs elég terápiás tapasztalat, mert például az alacsony betegszám miatt nem is lehet, máskor nem érdekelt a gyártó a termékfejlesztésben, az alkalmazási előírás javallatainak kiterjesztésében.

A legfontosabb mérlegelést kívánó körülmény, hogy off label use esetén a rendelkezésre álló bizonyíték általában III szintű bizonyíték (egyes kezelési adatok feldolgozása, nem szignifikáns eredmény), néha IV szintű bizonyíték (szakmai kollégiumi állásfoglalás), ezzel szemben forgalomba hozatali engedélyezéshez (indikáció bővítés) legalább Ib szintű evidencia (legalább egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, szignifikáns eredmény) szükséges. Mégis számtalan előnye van az off label engedélyezésnek:

- lehetőséget teremt ritka betegségek gyógyítására,
- egyéb terápiás kudarc esetén is bevethető,
- gyors hozzáférést biztosít,
- megfelelő bizonyítékok esetén nem kell a hosszas forgalomba hozatali engedélyezésre várni, és
- nem utolsó sorban előmozdítja az orvostudományi kutatásokat.

Hátránya ugyanakkor, hogy a hatásosság/biztonsá-

gosság kevesebb bizonyítékkal alátámasztott, a tényeken alapuló orvoslást háttérbe szoríthatja, miközben növekednek a terápiás költségek a bizonytalan kimenetelű terápiás próbálkozások miatt.

Az EGT-ben nincs általános érvényű szabályozás az off label gyógyszeralkalmazásra vonatkozóan. A szabályozás tagállami hatáskör, az off label alkalmazás általában nem tilos, de csak az orvos felelősségére történhet. Nincs egységes eljárás, s a finanszírozást sem támogatja az állam. Megegyezik azonban a szabályozás EGT-n belül a gyógyszerismertetésre vonatkozóan: off label use esetén ugyanis mindenütt tilos a promóció.

Magyarországon ezzel szemben a Gyógyszertörvény *vizsgálati készítményként* definiálja azokat a készítményeket is, amelyek már rendelkeznek ugyan forgalomba hozatali engedéllyel, de klinikai vizsgálat során az elfogadott alkalmazási előírástól eltérő indikációban használják, azaz, az engedély nélkül végzett, indikáción túli gyógyszeralkalmazás tekinthető engedély nélkül végzett klinikai vizsgálatnak, annak minden következményével. A Btk. ezt az engedély nélküli tevékenységet 5 évig terjedő szabadságvesztéssel bünteti.

Mikor adható engedély? Természetesen, ha fennállnak a fentiekben felsorolt feltételek, és a gyógyszernek *valahol* (Magyarországon, vagy más országban) érvényes forgalomba hozatali engedélye van (ha nálunk nincs, a kérelem egyben egyedi igénylés is, és a GYEMSZI-OGYI ilyenkor egy eljárásban dönt az indikáción túli gyógyszeralkalmazásról és az egyedi gyógyszerfelhasználásról).

Bár minden betegre külön engedélyt kell kérni, az engedélyek precedenst teremtenek.

Az eljárásrend sok szempontból megegyezik az egyedi importnál leírtakkal. A kérelem ugyancsak kérvényúrlapon nyújtható be. A formanyomtatvány tartalmazza a terápiás eljárásrendet, melyet a kezelőorvos határoz meg és indokol, a beteg, az orvos, a gyógyszer adatait, és a kért javallatot. Ha még nem bírálta el az OGYI ilyen igénylést, akkor az eddig alkalmazott kezelést és annak indokolását is, hogy miért nem volt eredményes az eddigi terápiás próbálkozás. Ugyancsak indokolni kell, ha az engedély kiadásának alapjaként az adott indikációban rendelkezésre álló gyógyszerhez történő aránytalanul nehezített hozzáférést, vagy annak kedvezőtlenebb előny-kockázat arányát jelöli meg a kérelmező orvos. Jelölni kell az úrlapon a gyógyszer adagolását és a kezelés várható időtartamát, mellékelteként a beteg, vagy a törvényes képviselő beleegyező nyilatkozatát a kezeléshez, az orvos nyilatkozatát a visszajelzésről, valamint a szakirodalmat. Fontos kiemelni, hogy mellékelni kell az adott terápiás terület *szakorvosa* nyilatkozatát arról, hogy vállalja, hogy a kezelés eredményéről, az esetleges mellékhatásokról a GYEMSZI-OGYI által meghatározott időközönként jelentést küld. Ez az időköz a

GYEMSZI-OGYI határozatainak végén definiált, és függ a kezelés időtartamától, az esetleges mellékhatások valószínűségétől és súlyosságától.

Sajnos ez utóbbi kitétel az, melyre a szakemberek gyakran úgy tekintenek, hogy az ígéret elég, a határozat rendelkezésre áll a kezeléshez, a visszajelzés hiánya pedig nem vonja vissza, nem is helyezi visszamenő hatállyal a jogszerűség keretein kívülre az engedélyt. Pedig ennek a visszacsatolásnak van, illetve lenne a legfontosabb szerepe a további kezelések engedélyezése szempontjából. (A precedens a hatásosság és a biztonságosság szempontjából is körüljárt, átgondolt kell, hogy legyen.)

A szakirodalom lehet klinikai vizsgálati közlemény, egyéb (pl. egyedi kezelés) szakfolyóirat-közleménye, hazai vagy nemzetközi terápiás ajánlás. Nem szükséges csatolni a bizonyítékokat, ha az OGYI korábban a gyógyszert más betegnek ugyanabban a betegségben, azonos feltételekkel már engedélyezte, vagy ha a terápia szerepel a miniszter által kihirdetett protokollok listáján.

Az eljárási szabályok

Sürgősséggel kérhető az engedély, ha a beteg életveszélyben van, s kezelni kell, vagy a kezelés késleltetése életveszélyes állapotot okoz. A sürgősséget alaposan indokolni kell.

A kérelem elbírálásának határideje 20 nap, amennyiben sürgősséggel kérték 2 nap. Amennyiben a készítmény a miniszter által kihirdetett szakmai protokollban szerepel, a kezelés azonnal megkezdhető, és ha az OGYI 2 napon belül nem hoz határozatot, az engedély megadottnak minősül! Az engedély másolatát az orvos köteles a betegnek átadni (a beteg aláírásával igazolja az átvételt).

Amennyiben a kezelés az alkalmazási előírás szerint ellenjavallt, a GYEMSZI-OGYI a jogszabályi előírás alapján elutasítja a kérelmet.

A GYEMSZI-OGYI publikus nyilvántartást vezet a kezelésekről, melyben szerepelnek az orvos adatai, a beteg neve, életkora, a gyógyszer adatai, a javallat és a kezelés paraméterei, az orvos visszajelzése a beteg állapotáról, valamint a protokollszám (ha van miniszter által kihirdetett protokoll).

A GYEMSZI honlapján az alábbi linken érhetők el az adatok 2008-ig visszamenően: <http://www.gyemszi.hu/listak/>

Visszatérő gyakorlati problémák az irreleváns irodalom, valamint az egyedi import és az indikáción túli gyógyszerrendelés két különböző jogintézményének összekeverése. Gyakran az engedélykérelem finanszírozási szempontú, esetleg már okafogyottá vált (adományból kezelték pl. a beteget eddig, most off label engedélyt kér a kezelőorvos, vagy már lezárt kezelést kér utólag engedélyeztetni).

Hangsúlyozzuk, hogy az indikáción túli gyógyszerrendelés lehetőség, s ugyan adminisztrációs terhet ró a kezelőorvosra, de megfelelően dokumentált módon rutinná válhat.

Egyedi engedélyezési eljárások a gyógyszerhiány kezelésében

Gyógyszerhiány, hiánygyógyszerek mindig voltak. Az, hogy a kérdés kulcsfontosságúvá vált, és nemcsak Magyarországon, de szerte a világon, több okra vezethető vissza. A teljesség igénye nélkül felsorolunk néhányat:

- Gyártási problémák, melyek a gyógyszercegek fűzői következtében nagy területek, több ország ellátását is befolyásolhatják.
- A hatóanyag-gyártás koncentrációja miatt pl. a hatóanyag-gyártó GMP nem-megfelelősége kihat mindazokra a késztermék-gyártókra is, amelyek az adott hatóanyag-gyártótól vásárolnak.
- Gazdasági megfontolások: a hiány gyakran azoknál az olcsó, régi, de a terápiában nélkülözhetetlen hatóanyagoknál jelentkezik, amelyeken a gyógyszer-gyártó profitja kicsi.

2011 végén volt néhány olyan kritikus eset Magyarországon (onkológiai készítmények hiánya, tetanusz vakcina hiány), amely szükségessé tette a gyógyszerhiány stratégiai kezelését, s ehhez a megfelelő jogi környezet megteremtését. 2012 januárjában a Gyógyszertörvény [1] és a 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet [2] módosításával életbe lépett új rendelkezések annak érdekében jöttek létre, hogy megteremtse a hatékonyabb fellépés lehetőségét.

A hatékony fellépés alapfeltétele magának a gyógyszerhiány tényének megállapítása. Ennek érdekében a fent említett rendeletek módosításával életbe lépett új rendelkezések értelmében már nemcsak a három hónapot meghaladó, hanem minden ellátási hiány bejelentés-köteles. A bejelentett átmeneti termékhiányt a GYEMSZI-OGYI a honlapján közzéteszi. A http://www.ogyi.hu/_atmeneti-termekhiany_/ linken a táblázat elérhető.

Gyógyszerhiány esetén a zavartalan gyógyszerellátás biztosításának fontos eszköze a fentiekben ismertetett egyedi import, amelynek eredményeképpen különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekből a beteg külföldről kaphat gyógyszert, mert az adott indikációban Magyarországon forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerhez a hiány miatt a beteg hozzájutása akadályozott. Ezen kívül az alábbiakban részletezett többi egyedi engedélyezési eljárás is hatékony segítséget jelent.

A 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet 6. § (1)-(3) bekezdéseiben definiált – ún. kontingens engedély

Egy-egy hosszabb időtartamú, nagyszámú beteget érintő, és/vagy nagy kockázatú gyógyszerhiány eseté-

ben az egyedi import túlságosan sok adminisztrációs teherrel járó, s a rövid ügyintézési határidő dacára a hiánykezelés szempontjából túlságosan lassú eljárás, ami a hiánytermék pótlására szolgáló termék biztonsági készletezésére nem is alkalmas, mivel minden beszerzés az orvos egyedi, meghatározott beteg számára történő rendelésén alapul.

A 2012 januárjában életbe lépett rendeletmódosítással lehetőség nyílt a nagykereskedők számára, hogy kérelmezzék a GYEMSZI-OGYI-nál a bejelentett, *a GYEMSZI-OGYI átmeneti termékhiány listáján szereplő hiánykészítmény* helyett alkalmazható – Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező – gyógyszerből meghatározott mennyiség (kontingens készlet) beszerzését.

A nagykereskedő a kontingens engedély kérelemben megjelöli a gyógyszer nevét, hatáserősségét, gyógyszerformáját, a származási országot, a forgalomba hozatali engedély jogosultját, gyártóját, a törzskönyvi számot, feltünteti a behozni kívánt mennyiséget, és mellékeli a készítmény alkalmazási előírását.

A szükséges mennyiséget a hiánykészítmény utilizációs adataiból és a hiány várható hosszából kell megbecsülni. A nagykereskedőnek nem érdeke, hogy a hiány megszűntével raktáron maradjon a kontingens készletből, bár a jogszabály lehetőséget ad arra, hogy az ezen az úton beszerzett, de a gyógyszerhiány időtartama alatt nem értékesített készlet a hiány időszaka után is értékesíthető, továbbá, hogy a kontingens engedélyt kapott gyógyszer gyógyszer-tárból lejáratí idejéig kiadható legyen. Kontingens engedélyt kapott, Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező készítményre külön, személyre szóló egyedi import engedélyt a kezelőorvosnak nem kell benyújtani.

Eltérés forgalomba hozatali engedélytől – alaki hiba

A gyógyszerellátás biztonsága, a gyógyszerhiány kezelés és megelőzés témaköréhez szorosan kapcsolódik a forgalomba hozatali engedélytől való eltérés kérelemre történő engedélyezése. A GYEMSZI-OGYI hatáskörébe tartozó gyógyszerek esetében – a betegellátás folyamatos biztosítása érdekében – a jogszabály lehetőséget ad arra, hogy egyes gyártási tételek forgalomba kerülhessenek akkor is, ha azok valamilyen tekintetben, többnyire alaki-formai szempontból eltérnek a hatályban lévő forgalomba hozatali engedélytől. Az eljárás rendjét, a kapcsolódó feladatokat az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet [3] 35. §-a részletezi.

A forgalomba hozatali engedélytől való eltérés (alaki hiba) engedélyezése kérelemre induló államigazgatási eljárás. A kérelem akkor fogadható el, ha mellékletként a felszabadítási bizonylatot és a gyógyszermintát is tartalmazza. Az ügyintézési határidő 30 nap, de a gyógyszer-

ellátás érdekében, a gyógyszerhiány megelőzése szempontjából különösen fontos kérelmeket a GYEMSZI-OGYI kiemelten kezeli, és soron kívül intézi.

Fontos megjegyezni, hogy a GYEMSZI-OGYI a forgalomba hozatali engedélytől való eltérést csak és kizárólag akkor engedélyezi, ha meggyőződött róla, hogy az a gyógyszer biztonságos alkalmazását nem veszélyezteti.

E cél elérése érdekében a GYEMSZI-OGYI az engedély kiadását gyakran feltételhez köti (pl. átcsomagolás, beleértve új betegájékoztató elhelyezését a készítmény dobozában, vagy a címke felülragasztását).

Párhuzamos import

A Gyógyszertörvény értelmében párhuzamos import alatt a Magyarországon forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer, vagy annak a párhuzamos importtevékenységről szóló miniszteri rendeletben meghatározott feltételeknek megfelelő változatának Magyarországra történő szállítását értjük olyan EGT-megállapodásban részes államból, ahol a gyógyszer *szintén rendelkezik* forgalomba hozatali engedéllyel.

Párhuzamos import esetén a párhuzamos importőr a behozatali szándékáról a behozatalt megelőző 30 nappal köteles értesíteni a behozni kívánt gyógyszer Magyarországra érvényes forgalomba hozatali engedélyének jogosultját és a GYEMSZI-OGYI-t, vagy – amennyiben a gyógyszert a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet szerint centrálisan engedélyezték – az Európai Gyógyszerügynökséget.

A párhuzamos importhoz a gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos importtevékenységről szóló 53/2004. (VI. 2.) ESZCSM rendelet [4] szerinti párhuzamos importengedélyre van szükség.

A párhuzamos importtevékenység magában foglalja az ilyen módon behozni kívánt gyógyszer származási tagállamban történő beszerzését, a származási tagállamból kizárólag a hazai forgalomba hozatal érdekében történő behozatalt, átcsomagolását, minőségbiztosítását, minőségértékelését, felszabadítását, tárolását, készletezését, a megrendelőhöz való eljuttatását, forgalomból történő kivonásának végrehajtását, nyilvántartását, továbbá a párhuzamos importtal behozni kívánt gyógyszerrel kapcsolatos adatszolgáltatást és információátadást is.

A rendelet részletezi a GYEMSZI-OGYI-hoz benyújtandó kérelem tartalmi elemeit, és a kérelem elbírálásánál mérlegelendő szempontokat. A párhuzamos importengedély annak kiadásától számított 5 évig hatályos.

Fontos megemlíteni, hogy míg a párhuzamos import Magyarországon készletbővülést eredményez, és így a gyógyszerellátás szempontjából kedvező lehet, az áruk szabad áramlása alapján fordított irányú, párhuzamos export is zajlik, amely – bizonyos, gyógy-

szerellátási szempontból kényes készítmények esetében – gyógyszerellátási nehézségeket, gyógyszerhiányt generálhat. Ezért a Gyógyszertörvény 2013. VII. 6-án hatályba lépett módosítása óta a jogszabály lehetővé teszi a GYEMSZI-OGYI számára, hogy egy gyógyszer párhuzamos exportját – legfeljebb egy éves időtartamra – megtiltsa, ha az adott készítmény esetében olyan mértékűvé válik a kivitel, hogy az a magyar betegek ellátását veszélyezteti.

Forgalomba hozatali engedélyek és alkalmazási engedély különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekből

Már a fentiekből is láthatjuk, hogy az egyedi engedélyeztetési eljárásoknál döntő szerepe van a *különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekeknek*. Az egyedi import eljárásokon és az indikáción túli gyógyszerrendelésen túl azonban a Gyógyszertörvény 6. §-a és 7. §-a értelmében léteznek olyan speciális forgalomba hozatali eljárások is, melyekre a Gyógyszertörvény a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdek fennállása esetén ad lehetőséget. Az alábbiakban röviden ismertetjük ezeket.

1. Hivatalból történő engedélyeztetési eljárás (Cyprus clause)

EGT-megállapodásban részes államban már forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer forgalomba hozatalát lehet ebben az eljárásban engedélyezni úgy, hogy a GYEMSZI-OGYI értesíti a forgalomba hozatali engedély jogosultját azon EGT-megállapodásban részes államban, amelyben az érintett gyógyszer engedélyezték, és felkéri az érintett állam illetékes hatóságát, hogy juttassa el számára a gyógyszerre vonatkozó értékelő jelentést és a gyógyszerre vonatkozó hatályos forgalomba hozatali engedély másolatát.

Hasonlóképpen a GYEMSZI-OGYI is köteles eljuttatni a birtokában lévő fenti dokumentumokat más EGT-megállapodásban részes állam hatósága számára, ha az Magyarországon forgalomban lévő gyógyszert akar hivatalból törzskönyvezni.

2. Ideiglenes forgalomba hozatali engedély

Az engedély megadása a gyártó kérelmére történhet, *legfeljebb egy év időtartamra*, olyan készítményre, amely minőségileg megfelelő és az elvégzett vizsgálatok alapján kedvező terápiás előny/kockázat aránnyal rendelkezik, de a vizsgálatok még nem fejeződtek be teljesen. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának ebben az esetben az ideiglenes forgalomba hozatali engedélybe foglalt – elsősorban a készítmény biztonságos alkalmazására vonatkozó – jelentési kötelezettségei vannak. Az ideiglenes forgalomba hozatali enge-

dély rendelkezik arról is, hogy milyen rendszerességgel kell jelentést küldeni a GYEMSZI-OGYI részére.

A gyártó kérelmére az ideiglenes forgalomba hozatali engedélyben meghatározott határidő legfeljebb egy évre meghosszabbítható.

3. Kivételes forgalomba hozatali engedély

Szintén a gyártó kérelmére a GYEMSZI-OGYI kivételes forgalomba hozatali engedélyt is kiadhat különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekből, ha a készítmény minősége, mennyiségi összetétele – ideértve a gyártás körülményeit is – ismert és meghatározott, de terápiás hatásossága és előny/kockázat aránya nem bizonyítható csak valószínűsíthető, mert a készítmény klinikai vizsgálatába a betegség előfordulási gyakorisága miatt a szükségesnél kevesebb beteg vonható be.

A GYEMSZI-OGYI a kivételes forgalomba hozatali engedélyben, az ideiglenes forgalomba hozatali engedélyhez hasonlóan, meghatározza a forgalomba hozatali engedély jogosultjának – elsősorban a készítmény biztonságos alkalmazására vonatkozó, az engedélyben megszabott rendszerességű – jelentési kötelezettségeit.

4. Gyógyszer ideiglenes hozzáférhetővé tételének és alkalmazásának engedélyezése

Bármely közegészségügyi szempontból kiemelten veszélyes kórokozó, toxin, kémiai anyag vagy nukleáris

sugárzás feltételezett, vagy igazolt terjedésének megakadályozása érdekében, a Gyógyszertörvény 7. § (2) bekezdése értelmében legfeljebb egy év időtartamra engedélyezhető a gyógyszer ideiglenes hozzáférhetővé tétele és alkalmazása.

HIVATKOZOTT JOGFORRÁSOK

1. 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról. – 2. 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról. – 3. 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról – 4. 53/2004. (VI. 2.) ESZCSM rendelet a gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos import tevékenységről.

PÁLLFY-POOR R., CSAKURDA-HARMATHY ZS.:
Special medicine authorization procedures in Hungary

Authors describe the types, criteria and processes of special authorization procedures of Hungary (individual import, off label use, authorization to import larger quantity of replacement medicinal products in case of drug shortage, batch specific authorization, paralell import, ex officio authorisation, provisional and special marketing.) These special procedures enhance the continuous medicine supply, and the prevention of discontinuation in the availability of products and drug shortages.

*GYEMSZI-OGYI Módszertani és Egyedi Igénylesek Főosztály
Budapest, Zrínyi utca 3. – 1051*

Ciklodextrinek alkalmazása 2.

Szászné Réti-Nagy Katalin, Fenyvesi Ferenc

Bevezetés

A ciklodextrinek segédanyagként történő alkalmazását a komplexképzési tulajdonságain túl nagymértékben meghatározza biztonságosságuk. Toxikus hatásai háttérében az áll, hogy a szervezetben élettanilag fontos lipofil sajátságú molekulákat is komplexálnak, így például az alfa-ciklodextrinek elsősorban lipideket, míg a béta-ciklodextrinek koleszterint. Ennek ismeretében fontos kérdés az egyes származékok affinitása az endogén molekulákhoz, illetve ennek függvényében toxicitási sajátságaik ismerete. A továbbiakban elsősorban a béta-ciklodextrinek toxicitásával, hatásával és újabb alkalmazásával foglalkozunk.

A β -ciklodextrinek toxicitása

Számos különféle ok miatt (pl. ár, beszerezhetőség, a gyűrű méretei) a β -ciklodextrinek a leginkább elterjedtek. Ezek a molekulák 21 olyan hely van (21 db szabad hidroxilcsoport), ahol különféle szubsztituensekkel sokféle, eltérő tulajdonságokkal rendelkező származékot képezhetünk. A legismertebb származékok között találjuk a metil- β -ciklodextrint és a 2-hidroxipropil- β -ciklodextrint, melyeknek közös tulajdonságai, hogy heterogének, amorf szerkezetűek (nem kristályosíthatók) és nagyon jól oldódnak vízben. Fontos emellett, hogy nem képeznek a koleszterinnel kristályos komplexet, szemben a β -ciklodextrinnel, mely parenterálisan beadva oldhatatlan koleszterin-komplexet képez. Ez a komplex kicsapódva toxikus hatású a vesékre. A metil- β -ciklodextrin sokkal inkább hidrofób, mint a β -ciklodextrin, ezért sokkal stabilabb, de oldékony komplexet képez a koleszterinnel. Óriási hátránya, hogy parenterálisan adva koncentrációtól függő módon hemolízist is okozhat, mivel kivonja a koleszterint a vörösvértestek membránjából. A dimetil- β -ciklodextrin (DIMEB) már egy kristályos anyag, és a jelenleg ismert legjobb szolubilizálószer. Hátránya, hogy jelenleg még drága az előállítás (és meglehetősen környezetszennyező is), emellett szintén könnyen okoz hemolízist. Ezért a legtöbb esetben helyette a random-metilezett- β -ciklodextrint (RAMEB) használják, ami kevésbé jó oldékonyagsnövelő, de sokkal olcsóbb az előállítása [1]. A ciklodextrin származékok kiválasztásánál nagyon fontos szerepet játszik az is, hogy az adott származék a lehető legkisebb

mértékben legyen toxikus. Ebből a szempontból legkedvezőbb a hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPBCD), illetve egy újabb származék, a szulfobutiléter- β -ciklodextrin (SBE-CD). Ez utóbbi kedvező oldékonyagsnövelő és toxicitási tulajdonságait nem régen kezdték el kihasználni, de már több, Magyarországon is forgalmazott gyógyszerkészítmény is tartalmazza [2, 3].

Bebizonyosodott, hogy a különböző ciklodextrin származékok citotoxicitása és hemolitikus aktivitása a koleszterin-kivonó kapacitásuktól függ. A koleszterin-szolubilizáló sajátságokból következtetni lehet a citotoxicitásra, amelyet a molekulaszervezetet befolyásol: például a metilcsoportok számának növelésével nő a koleszterin-kivonó képesség, az ionos csoportok esetleges jelenléte pedig csökkenti azt, valamint a hidroxipropil csoport jelenléte nagyon alacsony toxicitási értékeket eredményez béta-ciklodextrin esetén [4].

Ciklodextrinek szerepe a gyógyszerfelszívódás fokozásában

Általánosan elfogadott, hogy a ciklodextrinek megfelelő komplexstabilitás mellett fokozzák a hatóanyagok felszívódását, biológiai barrieréken történő átjutását, így biohasznosíthatóságukat. Ennek magyarázatára többféle folyamatot leírtak.

Az első mechanizmus a lipofil hatóanyagok oldékonyagsnövelésén alapul, ami a ciklodextrin és a vendégmolekula közötti kölcsönhatás eredménye. A második mechanizmus a felszívó hámon kifejtett hatás. Kísérleti eredmények arra mutatnak, hogy csak jelentéktelen mennyiségű hidrofíl ciklodextrin molekula penetrál a lipofil biológiai membránokba, mint például a bőr és a gasztrointesztinális nyálkahártya. Csak a szabad gyógyszermolekula képes átjutni a lipofil membránokon, így a fölös mennyiségű ciklodextrin viszont (több, mint ami a szolubilizáláshoz szükséges) csökkenti a gyógyszermolekula penetrációját a membránon keresztül. De van egy kivétel: a lipofil ciklodextrinek (mint a random-metilezett- β -ciklodextrin) bizonyos esetekben csökkentik a barrier funkciót, ezáltal növelik a gyógyszermolekula transzportját a biológiai membránokon keresztül, mint amilyen az orrnyálkahártya [5].

A harmadik folyamat a felszívó hámok barrier funkciójához hozzájáruló és az azokat borító vízréteg-

gel magyarázható. A viszkózus nyálkahártyák egy relatíve vastag (több mint 100 μm), nem mozgó vízréteget kötnek meg a felszínükön (UWL-t, *unstirred water layer* – keveretlen vízréteget), például a gasztrointesztinális traktusban és a légzőrendszerben. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy a ciklodextrinek úgy növelik a permeációt, hogy átszállítják a gyógyszer-molekulákat ezen a vizes barrieren a biológiai membrán lipofil felszínéhez, ahol a gyógyszer-molekulák a komplexből a lipofil membránba vándorolnak. Ám a hidrofil ciklodextrinek csak akkor képesek növelni a gyógyszer-transzportot, ha az UWL ellenállása a donor oldalon nagyjából megegyezik vagy nagyobb, mint a membrán barrier ellenállása [5, 6]. A felszívódás növeléséhez szükséges egy minimális komplexáló képesség, ám a túlzott mértékű komplexálás csökkenti a gyógyszer-molekulák felvételét a biológiai membránon keresztül, ezáltal csökken a hasznosíthatósága [7].

A negyedik mechanizmusként megemlíthető az aktív transzporterek gátlása. A vékonybél hámsejtjeinek membránjában számos aktív transzporter található meg (pl.: P-glikoprotein), melyek a hatóanyagokat a bél lumene irányába pumpálva csökkentik azok felszívódását. A metilált béta ciklodextrinek a sejtek membránjának koleszterintartalmát csökkentve gátolják a transzporterek működését [8, 9, 10]. Állatkísérletekben a dimetil-béta-ciklodextrin növelte a takrolimus biohasznosíthatóságát, melyhez az oldékonyagságnövelés mellett a P-glikoprotein gátlása is hozzájárult [11].

Utolsó hatásuk a ciklodextrinek endocitózisán alapulhat. Mivel a ciklodextrinek nagy molekulamérettel rendelkeznek és hidrofil sajátosságuk, a lipofil sejtmembránon nem képesek diffúzióval áthatolni. Mindemellett endocitotikus folyamatok útján a sejtek citoplazmájába endoszómákban bejuthatnak [12, 13, 14]. A mechanizmust több sejtípuson is leírták, de a szerepe a gyógyszerfelszívódás folyamatában még nem ismert.

Ciklodextrinek – segédanyagból hatóanyag

A ciklodextrinek előnyös komplexképző tulajdonságai miatt váltak széleskörben elterjedt segédanyaggá. Az évek alatt rengeteg iparágban kezdték el őket alkalmazni, köztük természetesen a gyógyszeriparban is. Nagyon sok hatóanyag vízoldékonyságát, biohasznosíthatóságát és stabilitását képesek megnövelni a megfelelő ciklodextrin származékok. Jól ismert a Magyarországon is forgalomban lévő Voltaren Ophtha CD nevű szemcsepp, mely hidroxipropil-gamma-ciklodextrint tartalmaz segédanyagként, vagy az Abilify injekciót is említhetjük, mely SBECD tartalmú. De térjünk át egy talán még kevésbé ismert területre. A ciklodextrinek ugyanis üresen, hatóanyagként is forgalomba kerültek.

Nagyszerű elgondolás a ciklodextrineket antidótumként alkalmazni, hiszen nemcsak *in vitro* mehet

végbe a hatóanyag komplexálása, hanem akár a szervezetben is. Ehhez természetesen olyan speciális ciklodextrin származékokra van szükség, melyek az adott vegyületet nagy affinitással képesek komplexálni és a szervezetre sem toxikusak. 2008-ban Bridion néven hoztak forgalomba (EU, USA, Japán) egy olyan gamma-ciklodextrin származékot, mellyel hatékonyan fel lehet függeszteni a rokurónium izomrelaxáns hatását. A Sugammadex elnevezésű ciklodextrint kimondottan a rokurónium hatékony és nagyon stabil komplexálására alakították ki. Előtte neosztigmint használtak antidótumként, de annak kedvezőtlen mellékhatásai a Sugammadex alkalmazásával kiküszöbölhetők [15].

Ha továbbvisszük a gondolatmenetet, akkor feltételezhetjük, hogy a ciklodextrinekkel nemcsak a szervezetbe kívülről bekerült anyagot komplexálhatunk, hanem a szervezet által kórosan nagy mennyiségben termelődött vegyületeket is. A sejtbiológiában már jól ismert, hogy a béta-ciklodextrinek kiválóan képesek komplexálni a koleszterint, és ezáltal kivonni azt a sejtek membránjából [16].

A koleszterin az emberi szervezet egyik nagyon fontos építőeleme. Minden sejtmaggal rendelkező sejt képes koleszterint szintetizálni, ám a sejtek nagy része a vérből, az azt szállító LDL-ből jut hozzá a koleszterin-szükségletéhez. A vér-agy gáton az LDL nem képes átjutni, így az agyban a koleszterin szintézise *de novo* történik. Mindezek ellenére az agy egy koleszterindús szerv, itt található a szervezet koleszterintartalmának mintegy 20%-a. Fontos szerepe van az idegi szinapszisok és a dendritok kialakulásában. Ám nagyon súlyos betegségek alakulhatnak ki, ha a szervezet koleszterin-háztartása elromlik.

A C-típusú Niemann-Pick betegség (NPC) egy ritka (1:150000), nagyon súlyos neurodegeneratív betegség. Recesszíven öröklődik, gyermekkorban alakul ki és egy évtizeden belül fatális kimenetelű. A betegek szervezetében a koleszterin (és egyéb lipidek) sejten belüli metabolizációs útvonala hibás, emiatt a máj, a lép és az agy sejtjeiben a koleszterin kóros mértékben felhalmozódik. A máj- és lépmegegyesüléssel együtt az agyban a neuronok sérülnek, elhalnak. Emiatt idegrendszeri problémák lépnek fel, például demencia, a beszédképesség elvesztése és görcsök. Az egyik első tünet lehet, ha a páciens nem képes a szemét fel-le mozgatni. A NPC-nek oki terápiája jelenleg nincs, az idegrendszeri tünetek enyhíthetők és a progresszió lassítható miglustattal. 2010-ben azonban az FDA felvette (2011-ben az EMA is) a hidroxipropil-béta-ciklodextrint a ritka betegségek gyógyszerei közé, mint az NPC lehetséges gyógyszerét. Így elkezdődtek a klinikai kipróbálások, az eredmények mind a mai napig gyűlnek. A HPBCD az intracelluláris vezikulákban felhalmozódott koleszterint képes komplexálni és kijuttatni a szervezetből [12].

Először 2 g/ttkg dózisban hetente kétszer alkalmazták intravénásan, ám később a dózis lecsökkenthető lett az intravénás melletti intratekális adagolás által (40 g-ról 200 mg-ra). Értelemszerűen a ciklodextrin kezelést nem lehet abbahagyni, ám kb. másfél éves kezelés után már szignifikáns állapotjavulás következik be (koordinált mozgás és beszéd, normális kéztartás, szülők felismerése, hallásjavulás) [17].

A legújabb eredmények szerint az Alzheimer-betegség patogenezisében is szerepet játszik a koleszterin. A 24-(S)-hidroxikoleszterin növeli az amiloid-prekurzor-protein termelődését, ezáltal az amiloid fehérje mennyiségét, melyek könnyen aggregálódnak a koleszterindús lipidraftokon. Ezek az agyi neuronokban lerakódott plakkok felelősek többek között a betegség tüneteierért. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a HPBCD neuroprotektív hatású az Alzheimer-betegség esetében is [18].

Összefoglalás

A ciklodextrinek toxikus hatásait napjainkra széleskörben jellemezték és a háttérükben álló mechanizmusokat is felderítették. Ezek általában a ciklodextrin-sejtmembrán kölcsönhatásra vezethetők vissza és a lipidekkel, valamint koleszterinnel kialakuló komplexképzéssel magyarázhatók. A származékok nagy száma azonban megkívánja a szerkezet-hatás összefüggések feltárását és a szubsztituensek hatásának ismeretét. A toxicitás ismerete fontos a biztonságosság szempontjából, valamint a gyógyszerfelszívódás fokozásához alkalmazni kívánt ciklodextrinek kiválasztásához. A ciklodextrinek biohasznosíthatóságot fokozó hatása jól ismert, viszont néhány mechanizmus, mint a ciklodextrinek endocitózisa még további kérdéseket vet fel. A ciklodextrinek alkalmazásának legújabb és a figyelem középpontjában álló területe a neurodegeneratív betegségekben történő alkalmazása, amely a koleszterint, a patogenezisben kulcsszerepet játszó molekulát célozza meg. A hidroxipropil-béta-ciklodextrin sikertörténete a C-tí-

pusú Niemann-Pick betegség kezelésében új irányt nyithat meg ezen érdekes vegyületek alkalmazásában.

Köszönetnyilvánítás

Fenyvesi Ferenc publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

1. Szejtli, J.: J. Mater. Chem. 7, 575–587 (1997). – 2. Sebestyén Z. et al.: Acta Pharmaceutica Hungarica. 83(2), 57–67 (2013). – 3. Stella, V.J., He, Q.: Toxicol. Pathol.; 36(1), 30–42 (2008). – 4. Kiss, T. et al.: Eur. J. Pharm. Sci. 40, 376–380 (2010). – 5. Loftsson, T. et al.: J. Pharm. Sci. 96, 2532–2546 (2007). – 6. Másson, M. et al.: J. Control. Release. 59, 107–118 (1999). – 7. Brewster, M. et al.: Int. J. Pharm. 342, 250–253 (2007). – 8. Fenyvesi, F. et al.: Eur. J. Pharm. Sci. 34, 236–242 (2008). – 9. Garrigues, A. et al.: Proc Natl Acad Sci 99, 10347–10352 (2002). – 10. Arima, H. et al.: Pharm Res. 21(4), 625–34 (2004). – 11. Arima, H. et al.: Pharmacol. Exp. Ther. 297(2), 547–55 (2001). – 12. Rosenbaum, A.I. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 5477–5482 (2010). – 13. Wei, H. et al.: Int. J. Pharm. 403, 15–22. (2011). – 14. Fenyvesi, F. et al.: PLoS One. 8;9(1):e84856, (2014). – 15. www.cyclolab.hu. – 16. Kilsdonk, E.P. et al.: J. Biol. Chem. 270, 17250–17256 (1995). – 17. <http://www.nnpdf.org/>. – 18. Yao, J. et al.: J. Exp. Med. 209(13), 2501–2513 (2012).

SZÁSZNÉ RÉTI-NAGY K., FENYVESI F.: *Application of cyclodextrins. Part.2.*

The drug solubility increasing effect of cyclodextrins is well characterized. For the safe application it is necessary to know the toxicological properties, the mechanisms take part in the drug absorption improvement and the biological effects of these excipients. In this study we review the above mentioned actions and give a detailed description on their new applications in the field of neurodegenerative disorders.

Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

HÍREK

A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

MAGYAR ORVOSOK, GYÓGYSZERÉSZEK ÉS SZAKDOLGOZÓK VIII. VILÁGTALÁLKOZÓJA

A Magyar Egészségügyi Társaság (MET) nemzetközi konferenciáját a Pécsi Tudományegyetem segítségével közösen rendezte 2014. augusztus 13-17. között Pécsen, az Általános Orvostudományi Kar főépületében. A találkozót vezérgondolata a „Gyógyítás világtrendje” volt.

Páva Hanna helyettes államtitkár üdvözölte a konferencia résztvevőit, a plenáris előadók között pedig Mikola István államtitkár nagy ívű előadást tartott a gyógyítás globális perspektívájáról.

A Gyógyszerész Tagozat előadásai három szekcióban, a konferencia második napján kerültek sorra. A meghívott neves előadóknak és az előadások témájának köszönhetően ez a szekciósorozat vonzotta a látogatókat a legnagyobb számban. Az első szekció előadásai sorrendben a következők:

- Lipták József egyetemi tanár – csatlakozva a plenáris előadások témájához – „Földünk és egészségünk” c. szekciónyitó előadásában, a Bibliában ismert gyógyító eljárásokról szolt.
- Hankó Zoltán MGYK elnök „A gyógyszerellátás régi és új modellje” c. előadásában bemutatta a Magyar Gyógyszerész Kamara törekvéseit a régebbi és újabb gyógyszerellátási modell kidolgozásával kapcsolatos etikai és szervezeti feladataiban.
- Csupor Dezső az MGYT Gyógynövény Szakosztálynak elnöke előadásában, amelynek címe: „Gyógyszerhamisítások. Mennyire van biztonságban az orvos és a gyógyszerész” bemutatta, hogy milyen közegészségügyi veszélyek fenyegetnek, ha kellően nem ismerjük jól a népszerű étrend-kiegészítő termékek összetételét és hatását.

A második szekcióban is három előadás hangzott el:

- Botz Lajos egyetemi tanár „A gyógyszerterápia új kihívása: gyógyszernek látszó termékek növekvő népszerűsége és alkalmazása” c. előadásában számos internetes példát mutatott be a gyógyszerként használt termékek alkalmazásáról.

- Szendrei Kálmán egyetemi tanár előadása „A növekvő étrend-kiegészítő piac pozitív hatása a gyógynövénykutatásra” címmel a legújabb kutatási eredményeket mutatta be egy-két anyagcsoportra vonatkozóan.

- Tóth Anita Ph. D. hallgató előadásában ismertette azokat a technikai részleteket, amelyek elengedhetetlenek az elmélyült gyógynövénykutatásban.

A gyógyszerészeti szekciók harmadik részében a gyógyszerészek társadalmi szerepvállalását mutatták be a nemzetközi előadások:

- Péter H. Mária egyetemi tanár foglalta össze kutatásait „Magyar nyelvű gyógyszerészképzés Erdélyben a kezdetektől napjainkig” c. előadásában.
- Várszegi László c. egyetemi docens „Rippl-Rónay, a gyógyszerész” című előadása nagy érdeklődést váltott ki a művészetek iránt érdeklődő kollégákban.
- Nádor Krisztina gyógyszerész előadásában bemutatta a gyógyszerár ellenőrzés régebbi és modern módszereit, emléket állítva Brantner Antal (1926 – 2006) egyetemi docens, Baranya megyei gyógyszerésznek, akinek gyűjteményéből állandó kiállítás tekinthető meg Szentlőrincen. Az előadás címe: Gyógyszerár ellenőrzések a XIX. és XX. század végén (megemlékezés Brantner Antálról).
- Dukai Éva és Glässer Erik gyógyszerész előadásában „Than emlékház Óbecsén” címmel ismertette azokat a közös magyar-szerb, ill. MET és SZTE törekvéseket, amelyek lehetővé tették Than Károly szülőházának helyreállítását.
- A szekció a legújabban megjelent könyv bemutatójával zárult, melyek címe: Kóczián Géza (1942 -1987): A hagyományos parasztagazdálkodás etnobotanikai értékelése. A korán elhunyt szerző életútját Lipták József ismertette „Kóczián Géza évfolyamtársam” c. előadásában.

prof. Lipták József
a MET Gyógyszerész Tagozat elnöke

XI. GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI NYÁRI EGYETEM

A Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaság (MGYTT) hagyományos nyári rendezvényére, az idén 11. évfolyamába lépett Gyógyszerésztörténeti Nyári Egyetemre 2014. július 10-13-án került sor. Vándortalálkozónk házigazdája ezúttal Gyula városa volt. Főhadiszállásunk, a Harruckern János Közoktatási Intézmény kollégiuma, a szállás és étkezés mellett a szakmai előadásoknak és az esti társasági programoknak adott otthont, emellett gya-

logos sétát és autóbuszos kirándulásokat is tettünk a városban és környékén.

A péntek (július 11.) délelőtti szakmai programot Dobson Szabolcs, az MGYTT elnöke nyitotta meg, majd röviden bemutatta a társaság tevékenységét és folyamatosan bővülő honlapját. Ezt követően a hallgatóság hét előadás segítségével kalandozhatott a gyógyszerészet múltjában:



A nyári egyetem résztvevői a dobozi kápolna előtt Dickens Weinckheim grófnővel

- Kapronczay Károly: Egyházi gyógyszertárak, világi gyógyszertárak, állami szabályozás
- Kapronczay Katalin: A magyar gyógyszerészképzés fejlődése
- Péter H. Mária: Erdélyi gyógyszerészdinasztiák
- Ambrus Tünde: Gyógyszerészek a felvidéki városi polgárság életében a 19. és 20. század fordulóján
- Dobson Szabolcs: A gyógyszeripar felemelkedése és a magyar gyógyszerészet
- Szmodits László - Dobson Szabolcs: A gyógyszerészet és a zsidótörvények
- Veress László: A segesvári gyógyszerészeti múzeum rövid bemutatása

A délutáni városnéző sétától a szünni nem akaró eső sem vette el a társaság kedvét, így Molnár Zsuzsa kitűnő kalauzolója mellett sok érdekességet láthattunk. A Csiga-kert, Erzsébet királyné szobra, a román ortodox templom, a belvárosi plébániatemplom és az 1848-as emlékhely mellett programunkból természetesen nem maradhatott ki a Százéves Cukrászda, ahol ínycsiklandozó illatok, finom pogácsa és aprósütemény várta csapatunkat. Innen a Ladics-ház felé folytattuk utunkat, amely ma múzeumként funkcionál, és a jelentős helyi polgárcsalád életét mutatja be öt generáció használati és dísz tárgyai segítségével. A nagyon szépen felújított és jeles zeneszerzőnknek és korának méltó emléket állító Erkel Ferenc-emlékházban különleges meglepetésben és művészi élményben volt részünk: Orosz Ádám gyógyszerész kollégánk – aki egyébként „civilben” a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetének PhD-hallgatója és emellett operaénekes is – előadásában néhány Erkel-operából származó áriát hallgathattunk meg.

Szombati napunk szintén borongósan és esővel indult, délutánra azonban végére kisütött a nap. Délelőtt a rene-

szánsz kort idéző gyulai várat látogattuk meg, majd megtekintettük a gyulavári kastély gazdag helytörténeti, néprajzi és természetrajzi tárlatát. Ebéd után Dobozra és Szabadkígyósrá tettünk kiruccanást. És egy újabb fantasztikus meglepetésnek lehettünk részesei! Dobozon, az egykori Wenckheim-uradalom központjában, a Szent Kereszt-kápolnában maga Jeanne-Marie Dickens Wenckheim, a kápolnát építtető gróf Wenckheim Dénes unokája várt bennünket. A grófnő bemutatta a kápolnát és a szomszédságában álló családi kriptát, és irigylésreméltó lendülettel, nemesi tartással mesélt életéről, családjáról, megpróbáltatásairól, Magyarországra való visszatéréséről, hol mosolyt, hol könnyeket csalva a résztvevők szemébe. A látogatás és találkozás hatása alatt folytattuk utunkat a Wenckheim család felújítás alatt álló, romantikus szabadkígyósi kastélyába, ahol az éppen zajló munkálatok ellenére is betekintést nyerhettünk a kastély és egykori lakóinak történelmébe. A szombat estét vacsora, a rendezvényünknek otthont adó iskola fiatal néptáncosainak színvonalas műsora és a hagyományos közös éneklés, beszélgetés zárta.

Vasárnap délelőtt, mielőtt még a résztvevők útnak indultak volna a szélrózsa minden irányába határon innen és túlra, közösen meglátogattuk a nagyanyaink és dédanyaink világába visszarepítő gyulai Nostalgie-házat, ahol friss süteménnyel, teával és kézműves foglalkozással vártak ránk. Ezután kellemes élményekkel, találkozássokkal, beszélgetésekkel és ismeretekkel feltöltődve indultunk útnak, elkezdve a visszaszámlálást, hiszen jövőre Szegeden újra találkozunk! Együttal ezen a helyen is szeretném mindnyájunk nevében megköszönni Molnár Zsuzsa és Dobson Szabolcs fáradozását és minden résztvevő hozzájárulását a rendezvény kitűnő hangulatához!

Ambrus Tünde

GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI FOTÓ-KVÍZ AZ MGYT GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI SZAKOSZTÁLYA SZERVEZÉSÉBEN

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszerésztörténeti Szakosztálya 2014 februárjában és márciusában egy öt héten át tartó, interaktív kvízzjátékot szervezett gyógyszerészhallgatók számára azzal a nem titkolt szándékkal, hogy a modern kommunikációs eszközök segítségével felkeltse a fiatalok érdeklődését a gyógyszerészet múltja, fejlődése iránt. A játék lebonyolítása a Gyógyszerésztörténeti Szakosztály 2013 májusában létrehozott Facebook-oldalán (www.facebook.com/MgytGyogyszeresztortenet) keresztül történt. Összesen tíz fordulóból állt, felőrlve a magyar és európai gyógyszerészet több korszakát. Mindegyik forduló egy-egy képpel illusztrált kérdés-sort tartalmazott, a megfejtéseket e-mailben vártuk az előre megadott határidőig. A legtöbb pontot gyűjtő versenyző kitűzött jutalma pedig nem volt más, mint az MGYT idei legnagyobb rendezvényére, a Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV.-re szóló belépőjegy.

A játékba összesen 15 résztvevő kapcsolódott be: 14 gyógyszerészhallgató és versenyen kívül, kedvtelésből 1 diplomás gyógyszerész kolléga. A 15 versenyző közül kilencen küldtek be megfejtést mind a tíz fordulóban, a többiek némelyik forduló(ka)t kihagyták. A hallgatók képzőhelyek szerinti megoszlása a következő volt: Budapest: 6 fő, Szeged: 4 fő, Debrecen: 1 fő, ill. Marosvásárhely: 2 fő és Brünn: 1 fő.

A végeredmény a következőképpen alakult: az 1. helyen Kiss Melinda Éva (Szeged), a 2. helyen Nagy Bianka (Budapest), s a 3. helyen megosztva Pálúr Paloma Kíra (Szeged) és Maxim Orsolya (Marosvásárhely) végzett. Kiss Melinda Éva jutalma volt tehát a fődíj, a kongresszusi részvétel, a többiek az MGYT jóvoltából könyvjutalmat és emléklapot kaptak.

Bízunk benne, hogy a játék elsődleges célja teljesült, hiszen az egyes fordulók megfejtéseivel, illetve a játék végeztével több résztvevőtől is kaptunk pozitív visszajelzéseket, sőt biztatást, hogy folytassuk vagy játsszunk újra valami hasonlót. Ezen kívül több játékos is résztvevője volt az idei Gyógyszerésztörténeti Nyári Egyetemnek, s olyanról is tudomásunk van, aki hatásunkra komolyabb gyógyszerésztörténeti kutatásba kezdett. Reméljük, hogy érdeklődésük tartós marad, és ezután is szeretettel ápolják majd hivatásunk hagyományait. Végül szeretném megköszönni *prof. Szőkő Éva* elnök aszszony és *prof. Soós Gyöngyvér* alelnök asszony támogatását, hiszen a kezdetektől fogva a kezdeményezés mellé álltak, valamint az MGYT Ifjúsági Bizottsága határozott segítségét, amelyet játékunk népszerűsítéséhez nyújtott.

Ambrus Tünde

HIREK SZEGEDRŐL

Szeged, „a csapdába esett város”

E címmel nyilatkozott Szabó Gábor, az SZTE rektora. Véleménye szerint „a szegedi gazdaság évek óta helyben topog... A város csak a lézereközpont köré tervezett innovációs tudáspark húzóerejében és munkahelyteremtő képességében bízhat... Szegednek csak a holland minta – a *Twente Egyetem és Tudáspark* – és kormányzati támogatás adhat esélyt, tehát az, ha a kormány kiemelt fejlesztési zónává nyilvánítaná az ELI-t és környékét...” – *Bogsch Erik*, a Richter Gedeon vezérigazgatója szerint „Szegeden lenne a legjobb helye a Debrecenben 25 milliárd Ft-os beruházással 2012-ben átadott biotechnológiai gyógyszer-üzemnek” (*Déli Szó*, 2014. augusztus 5.).

„Népszerűségben második az SZTE”

Az idén 106 ezer fiatal jelentkezett felvételre, közülük csaknem 92 ezren állami ösztöndíjas képzésre. Az egyetemek sorrendje: első az ELTE 22 ezer jelentkezővel, második az SZTE 14 ezer felvételizővel (*Délmagyarország*, 2014. július 18.).

Nyári szünet az Egyetemen

Eddig három télen tartottak Szegeden „szénszünet”-et és tavaly első ízben „nyári szünet”-et is. Az idén augusztus 9-e és 20-a között zárták be az intézményt; csak a klini-

kák, állatistállók és – szállodákként – a kollégiumok működtek. Ezzel is próbálták enyhíteni a 2010-től folyamatosan elvont, ez évben már közel 9 milliárd Ft „ésszerűsítést”.

Bevezetik a kancellári rendszert

A kancellár az egyetemek gazdasági menedzsmentjét és gazdálkodását irányítja; oktatási és kutatási ügyekben továbbra is a rektor dönt. Ez magában foglalja a kettős vezetés kockázatát: miközben a kancellár is tagja az intézmény Szenátusának, felülbíráhatja az ott hozott határozatokat, mivel (a törvény szerint) „a rektorral együttműködve látja el feladatát”. A kancellári megbízás 2014. szeptember 1-től 2017. augusztus 31-ig szól. Kérdés, hogyan áll az intézményhez, ismeri-e, volt-e kapcsolata a vezetéssel, akar-e, képes-e, tud-e és – főként – a kormány engedi-e együttműködni? *Bódis Ferenc*, a Magyar Rektori Konferencia elnöke szerint: „az MRK stratégiaalkotó szeretne lenni”. (*Délmagyarország*, 2014. július 27.).

„Nem kellett a szegedi nyelviskolák”

A 8 éves múlttal rendelkező szegedi Mátrix Nyelviskola – a *Diplomamentő Program* keretében – elsőik között pályázott, mégsem lett sikeres, ezzel szemben az oktatást

olyan „frissen alapult” fővárosi cégek végezhetik, amelyeknek a térségben soha nem volt nyelviskolájuk. További helyi nyelviskolák is kiestek. Az Országos Foglalkoztatási Közhasznú Nonprofit Kft. ügyvezető igazgatója az ezzel kapcsolatos felvetésre eddig nem válaszolt (Délmagyarország, 2014. augusztus 23.).

Hallgatók ebolával fertőzött országokból

Csak a szegedi orvos- és gyógyszerészkarra száznál több hallgató tér vissza ebolával fertőzött területekről. Szege- den az ebola-gyanús diákok a *Sürgősségi és Betegellátó Önálló Osztályra* kerülnek, ahol sokrétűen felkészültek az esetleges betegek ellátására (Délmagyarország, 2014. augusztus 21.).

Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasok

1998-ban kormányrendelet hozta létre a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat (Glatz Ferenc, az Akadémia elnöke kezdeményezte). Az ösztöndíj a tudományos életpályájuk első szakaszában járó eredményes kutatók kiemelt támogatása. A Kuratórium évente kb. 180 pályázót jutalmaz. 2014 júliusában került sor a 2014-2017 közötti időszak nyertes pályázói oklevelének átadására. Az ünnepséget *Kosztolányi György* kuratóriumi elnök és *Lovász László* az MTA elnöke nyitotta meg. Az SZTE Gyógyszerésztudományi Karáról három fiatal kutató nyert el 3 évre szóló ösztöndíjat (a képen balról jobbra): *dr. Ambrus Rita* egy. adjunktus (Gyógyszertechnológiai Int.), *Vasas Andrea* egy. docens (Farmakognózi Int.) és *Kanizsainé Minorics Renáta* egy. adjunktus (Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Int.).



A Szegeden végzett gyógyszerészek keresete

A Szegeden végzett diplomások átlagosan 165 ezer Ft-ot keresnek. Legjobb átlagfizetésre – azonnali elhelyezke-

déssel és 177 ezer Ft-os kezdő bérrel – karunk pályakezdő gyógyszerészei számíthatnak (az országban legtöbbet egyébként – közel 285 ezer Ft-ot – a BME Villamosmérnöki és Informatikai Karán végzett fiatalok kapnak) (Délmagyarország, 2014. augusztus 9.).

„Gyógyszerészhallgató sikere”

Imre Norbert negyedéves – köztársasági ösztöndíjas – gyógyszerészhallgató, az SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézetének diákköröse kapta a hetedik alkalommal átadott „Dr. Rácz István Alapítvány-díj”-at. Nevezett hallgatónk „Angiogenesis gátló β -peptid foldamerek előállítása és szerkezetvizsgálata” című munkájával első helyezést ért el a tudományos diákköri konferencián. Témavezetői *Martinek Tamás* DSc. és *Hegedűs Zsófia* (Délmagyarország, 2014. július 28.).

„Magyar nanotechnológiai találmány”

2014. augusztus 14-én fenti címmel tartott előadást *Török Tamás*, a gyógynövények kutatója. Prezentációjában beszélt a nanotechnológiáról, a növények összejtjeiről, bizonyos rezgésekről és érintette a homeopátiát is. Csepp és spray formában interneten forgalmazott készítményeit (pl. LAVYL Auricum®) 20 gyógynövényből állította elő. A rendezvény háziasszonya *Steiben Anita* gyógyszerész, alternatív terapeuta, spirituális tanácsadó volt (aki Szegeden végzett, 1985-ben).

Bari Ferenc az ÁOK új dékánja

2014 júliusától új dékán vezeti az ÁOK-t: *Bari Ferenc*, aki 1954-ben született, előbb a BME Villamosmérnöki Karán szerzett diplomát, majd Szegeden lett orvos. 2001 óta az MTA doktora, 2002-től egyetemi tanár, 2009-től intézetigazgató. Az Élettani Intézet munkatársaként hallgatóinkat is oktatta. Mint dékán „megfiatalítaná a vezetői gárdát” (Délmagyarország, 2014. július 21.).

Prof. Penke Botond az Alzheimer-kór kutatója

Prof. Penke Botond akadémikus két évtizede kutatja a memória-vesztéssel járó Alzheimer-kór okait: az öregedéssel az idegsejtek is pusztulnak, és bár „ezt ma még nem tudjuk megakadályozni, ám az idegsejteken belüli belső parancsokba be lehet avatkozni” – nyilatkozta az akadémikus. A szegedi kutatók olyan nanoméretű eszközt is készítenek, ami „beviszi” a gyógyszert a sejtekbe (Délmagyarország, 2014. július 28.).

Kata Mihály prof. emer.



Kazay Endre sírjánál (Fotó: Molnár Andor)



A gyógyszerertárhoz tartozó emlékszobában (Fotó: Almási Attila)



A vértessacsi Kazay Endre gyógyszerertár homlokzata. A talpuk alatt mozaikból kirakott jelképek emlékeztetnek Kazay Endre munkásságának 3 fő pillérére: a hitre, hazaszeretetre és hivatásra (Fotó: Bencsik Tímea)



Burgett László (középen) vendégül látott bennünket a patika ebédlőjében (Fotó: Almási Attila)



A huszadik század elejét idéző bútorzat (Fotó: Almási Attila)

ami a Kárpát-medencében megtalálható gyógy- és fűszernövények, őshonos szőlő- és gyümölcsfajták gyűjtő- és bemutatóhelyeként fog működni.

A területet *Bognár Mártonnal*, az építető Acsa Gyümölcske Kft. tulajdonosával járjuk be, ahol már lassan kirajzolódnak az elképzelt kert finomabb részletei is.

A kertben való szemlélődést követően kilátogattunk a

temetőbe és néhány szál virágot helyeztünk el Kazay Endre síremlékén.

A látogatás ezután a gyógyszerertárban folytatódott. Az officinába lépve megcsap a régi idők hangulata, olyan érzésünk támad, mintha jó néhány évtizedet visszarepülnénk volna az időben. A kiadótár és a bútorzat eredeti, rajtuk csak a legszükségesebb javítások lettek elvégezve.

Az officinától balra található az emlékszoja, ahol a híres gyógyszerész portréján akad meg először a szemünk. A tárlókban dokumentumok, személyes tárgyak és a négykötetes „Gyógyszerészi Lexicon”. Az érdekes kiállítás részét képezik a Kazay által tervezett tablettázó, porosztó, injekció letöltésére használatos készülékek, és egy spiritusz-melegítő is.

A látogatás végén Burgett gyógyszerész úr egy kisebb vendéglátással egybekötött beszélgetés során ismertette a gyógyszerertár és a Kazay Alapítvány aktuális helyzetét, elképzelését és reményét egy lehetséges jövővel kapcsolatban, hogy Kazay szelleme számos követőre talál a gyógyszerész-társadalomban és a vértessacsi emlékhely szerepe is felértékelődik.

Hálásan köszönjük gyógyszerész úr szeretetteljes vendéglátását, és hogy megismerhettük Kazay Endre életének és hagyatékának egy szeletét. Szívvel ajánljuk minden kollégánknak, hogy látogasson el Vértessacsára!

Almási Attila

PTE ÁOK, Gyógyszerészi Kémiai Intézet

DR. LÁRENCZ LÁSZLÓ
(1940-2014)

Dr. Lárencz László gyógyszerésztörténész, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szenátora, ny. honvéd alezredes, a hazai gyógyszerész-történelem kiemelkedő kutatója 2014. július 31-én, életének 74. évében, rövid szenvedés után elhunyt. Temetésére augusztus 14-én került sor a Pécsi Köztemetőben, katonai szertartás szerint. Tisztelői ezen a napon vettek részt a pécsi Pius-templomban és a pécsi Bazilikában megtartott gyászmiséken.

A magyar gyógyszerészek lelkes, segítőkész és a testi bajokkal bátran dacoló, fegyelmezett emberként ismerte meg, aki földi pályafutása folyamán példát adott arra, hogy csakis hiteles dokumentumok alapján érdemes a szakmatörténelmet elemezni. Ehhez párosult humánus magatartása és megértő egyénisége.

Lapunkban *Szmodits László* nekrológját és *prof. Szabó László Gyula* temetésén elhangzott búcsúbeszédét közöljük. Szeretettel őrizzük emlékét!

Dr. Lárencz László neves szakgyógyszerész és gyógyszerésztörténész életének 74. évében, 2014. július 31-én Pécsen elhunyt. Személyében az egyik legsikeresebb mai kutató kollégát veszítettük el. Több generációs gyógyszerész családból származott. A Lárencz család házassági kapcsolatban volt az erdélyi Gözsy családdal. Családjában három generáción keresztül működtek gyógyszerészek (szépapa, nagypapa, apa). Öccsének lánya, *dr. Lárencz Klára* is gyógyszerész.

Lárencz László a negyedik generáció tagjaként 1940. augusztus 16-án született a Bács-Bodrog megyei Jánoshalmán. Bácsbokodon járt általános iskolába, a középiskolai tanulmányait a bajai III. Béla Gimnáziumban végezte. A kiváló tanuló a kor akkori nehézségei miatt nem kerülhetett be közvetlenül az egyetemre. Előbb a Kőbányai (ma Richter) Gyógyszerárugyár Növényüzemében dolgozott, ahol 1962-ben gyógyszergyártó szakmunkás bizonyítványt szerzett. Itt több elismerésben részesült, többszörös kiváló dolgozó és sikeres újtó volt. Ekkor vették fel a Budapesti Orvostudományi Egyetemre, ahol 1967-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet. A pályáját az egyik nagykanizsai gyógyszerértárban kezdte. Innen Pécsre került, ahol *dr. Kerbolt Kornél* galenusi laboratóriumvezető irányításával elsajátította a középüzemi gyógyszergyártás alapjait. Hivatásos honvédgyógyszerési szolgálatot teljesített 1973-tól. Itt több katonai kiképzésben részesült. Közben részt vett a pécsi Honvéd Kórház gyógyszerértárának a munkálataiban is. Egyre magasabb katonai rendfokozatokat ért el és számos katonai kitüntetésben részesült. Alezredesként sok gyógyszerészt és orvost segített a katonai szolgálat olykor nem könnyű feladatainak a teljesítésében. 1978-ban szakgyógyszerési képesítést szerzett. Katonai feladatainak teljesítése közben kutatta a magyar katona-egészségügy emlékeit és a pécsi Honvéd Kórház történetét. Ezek a kutatások arra irányították a figyel-



mét, hogy intenzívebben vegyen részt Pécs és Baranya megye helytörténeti és gyógyszerésztörténeti múltjának a feltárásában. A legnagyobb érdemet *Kazay Endre* (1876-1923) életútjának és munkásságának a részletekre is kiterjedő feltárásával érte el. Az így elkészített több mint száz oldalas munkáját 1986-ban gyógyszerészdoktori értekezésént fogadta el a Semmelweis Orvostudományi Egyetem. A disszertációval párhuzamosan kutatta fel a Galenus Gyógyszergyár (ma Reanal Finomvegyszergyár) és a budapesti Drogista Szakiskola történetét. Több cikkben méltatta *Kazay Endre* munkásságának egy-egy részletét. Az évenkénti vértessaccai Kazay-megemlékezéseken gyűjteménye tárgyi emlékeit is bemutatta. Példás értékmentő, emberileg kedves, megértő és segítőkész személyiség volt. Értékes visszaemlékező hangfelvételeket készített több neves pécsi gyógyszerésszel, valamint természettudósokkal és orvostörténészekkel.

Kitűnő előadó volt, nemcsak Pécs intézményeiben, hanem mindenütt népes hallgatóság előtt bizonyította szakmai tudását. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság mellett a Magyar Orvostörténelmi Társaság, a Pécsi Akadémiai Bizottság Gyógyszerészeti Munkabizottsága, a Pécsi Városvédő és Városszépítő Egyesület, a Mecsek Egyesület, valamint a Katona-egészségügyi Szakosztály tagja is volt. Sokat fáradozott a pécsi Szerecsen műemlék-gyógyszerértár fennmaradásáért. A kiváló gyógyszerésztörténeti és tudománytörténeti munkásságát elismerve az MGYT Gyógyszerésztörténeti Szakosztálya Ernyey Emlékéremmel tüntette ki 1998-ban. Helytörténeti kutatásai között a legjelentősebb volt a pécsvárad bencés kolostor ispotályának és annak első patikája (1015) alapításának a feltárása. A Magyar Gyógyszerész Kamara ezért 2000. május 26-án *Tantus amor operis Pharmaciae* Emlékéremmel tüntette ki. Egy súlyos közúti baleset következményeként több műtéten esett át. A beavatkozások után az állapota lassan helyreállt. Változatlan lelkesedéssel és optimizmussal

folytatta a megkezdett kutatásait. Tovább patronálta és segítette a fiatal kollégákat, mert kötelességének tartotta a fiatalok felkészítését a gyógyszerésztörténeti munkára. A fiatal Kutas Jenő pécsi gyógyszerész ma hetenként tart gyógyszerésztörténeti előadásokat mintegy hatvan gyógyszerészhallgatónak; Lárencz dr. készítette fel őt az egyes témák kidolgozására. Amikor 2012-ben megalakult Szabó László Gyula egyetemi tanár elnökletével a Pécsi Tudományegyetemen a Gyógyszerésztörténeti Csoport, bekapcsolódott ebbe Lárencz László is. A csoport feladatául tűzte ki a Baranya megyei gyógyszerészet történeti emlékeinek az összegyűjtését. Ennek egyik eredményeként 2014

tavasán jelent meg a „Dél-Dunántúl neves gyógyszerészei” című gazdagon illusztrált kötet Lárencz László és Szabó László Gyula szerzőkkel. Többször megismételte az életében a munkássága jelmondatát: „A múlt megbecsülése és a jelen tényeinek elismerése a jövő reménysége!” Nemcsak a példáját kell követnünk, hanem a jelmondata alapján folytatnunk kell az általa már kitaposott utat. Remélnünk kell a jövőben! A gyógyszerésztörténet művelésének a mai célja egyedül az értékmentés lehet. Ezért kell munkálkodnunk a jövőben. Kegyelettel őrizzük meg és ápoljuk az emléket.

Szmodits László

Prof. Szabó László Gy. búcsúbeszéde 2014. augusztus 14-én a pécsi köztemetőben, dr. Lárencz László honvéd gyógyszerész-alezredes, a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság szenátora katonai temetésen

Tisztelt gyászoló család, rokonok, honvédek, barátok, kollégák!

Megdöbbenve értesültünk a nyár közepén, hogy a sohasem panaszkodó, mindig lelki erőt és katonai fegyelmet sugárzó, mosolygó arcú Lárencz László barátunk 74 éves korában váratlanul, de lélekben felkészülve bevonult a tudomány időtlen történetébe. Magyar hazáját, mint honvéd, és mint gyógyszerész, a szó legnemesebb értelmében mindvégig hűséggel szolgálta. Mint negyedik gyógyszerész Lárencz László, magával hozta a hivatás gazdag hagyományvilágát, az „agyonkínzott” gyógyszerészek minden gondját és a megaláztatásokkal teli életpálya „csak azért is” kötelességtudatát. Mint deklaszált értelmiségi gyermeket nem vették fel az egyetemre, mégis megszerezte a gyógyszergyártó szakmunkás bizonyítványt. Végre 4 év múlva felvették a budapesti egyetemre gyógyszerészhallgatónak.

Kedves barátja és kollégája, Szmodits László a Magyar Gyógyszerésztörténeti Társaság honlapján máris, pontos adatokkal ellátott emlékezést írt róla. Ezek a sorok mindannyiunk szívéből valók. Magam, a magyar gyógyszerészek nevében csak néhány szubjektív hangú, baráti mondatl próbálom érzékeltetni gyászomat, közös gyászunkat.

A Jánoshalmán született és Bácsbokodon nevelkedett Lárencz László, oklevelét kiérdemelve hamarosan Pécsre került. Kerbolt Kornél laboratóriumában elsajátította a galenusi gyógyszergyártás alapjait. Erre az időre mindig büszkén emlékezett. A szintén Pécsen élő és korábban katonagyógyszerészi tevékenységéről híres Kenderes János példáját követve 1973-ban honvédgyógyszerészi szolgálatba állt. Lelkes és szorgalmas munkával elsajátította a tábori kórházak gyors felállításának minden titkát, a katonai gyógyszerellátás szervezését, miközben oktatta a tartalékos orvostiszt-jelölteket. Ami jellemző volt rá: a fegyelem megkövetelése mellett mindig megmaradt segítőkész, jóindulatú főtisztnek, alezredesnek. A vezetése alatt katonáskodó egészségügyiek kivétel nélkül a legnagyobb szeretettel emlegették később is. Ő megszerette ezt a szolgálatot. Hihetetlen erővel hozzálátott a katonaegészségügy és a pécsi Honvéd Kórház

történetével kapcsolatos dokumentumok gyűjtéséhez. Pécs város helytörténeti kutatásában és a híres gyógyszerészek, gyógyszerterek történeti adatgyűjtésében kiemelkedő szorgalmat tanúsított. Közben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen doktorált. Disszertációjában a leghíresebb magyar polihisztor gyógyszerész, Kazay Endre munkásságát dolgozta fel. Ettől kezdve mindenki úgy ismerte, hogy a vele való beszélgetés előbb-utóbb Vértessárára vezet, a „nagy Kazay” emlékhelyére.

Másik kedves témáját is folyamatosan gazdagította, a pécsváradi bencés kolostor ispotályának és az első patika alapításának kutatása még pár hete is élénken foglalkoztatta.

Rendkívüli gyógyszerésztörténeti dokumentum-gyűjteménye kivágott, pontosan datált és dossziékban rendszerezett szakkikkek, újságcikkek, rengeteg fényképfelvételből és magnetofon-felvételből áll. Enélkül nem születhetett volna meg a pár hónapja megjelent „Neves Dél-Dunántúli gyógyszerészek” c. könyv (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar kiadása).

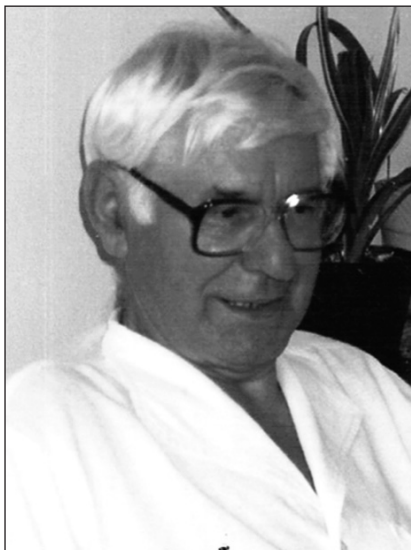
Az értékes gyűjtemény majdani elhelyezéséről beszélgettünk halála előtt két hónappal. A Gyógyszerészeti Intézetre gondoltunk. Hiszen ebben az intézetben és a Gyógyszertechnológiai-Biofarmáciai Intézetben, mint kutató és oktató rendszeresen köztünk volt. A híres szentlőrinci Brantner-házat feleségével rendszeresen felkeresték, próbáltak portalanítani, segítettek a szakkönyvtár állagmegóvásában.

Úgy tűnik, hogy több ifjú gyógyszerész kedvet kapott a szaktörténeti kutatáshoz, disszertációk, tanulmányok készítéséhez. Tehát példás élete, szemlélete, eredményei itt maradnak köztünk, közkinccsé váltak. Ezt kötelességünk ápolni, továbbadni, az értékmentést folytatni. Lárencz László, a szeretetet úgy adta, hogy nem várt cserében hálát. Magában hordozta a krisztusi hitet. Életével a Mindenható megajándékozott minket. A sok emberi baj és probléma ellenére életereje sugárzott. Szerencsés volt, mert mindenki szerette. Így marad köztünk, még ha a mi életünkben mozgékony és lelkes egyénisége mindig is hiányozni fog.

IN MEMORIAM

DR. MÁRTON BÁLINT (1934-2014)
GYÓGYSZERÉSZ, KÉPZŐMŰVÉSZ

Dr. Márton Bálint született Gyomán 1934. szeptember 29-én. Középiskolás éveit Békéscsabán és Hódmezővásárhelyen töltötte. Gyógyszerészi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerezte 1959-ben. Első munkahelye Balassagyarmaton volt, 1960-tól a Dr. Kenessey Albert Kórház - Rendelőintézet beosztott gyógyszerésze, 1962-től 1999-ig az intézet vezető főgyógyszerésze. 2000. után mint nyugdíjas, beosztott gyógyszerészként dolgozott 2013-ig. A Magyar Gyógyszerészeti Társaság Kórházi Gyógyszerészeti Szervezet tagja 1978-1981. között.



Gyógyszerész Úr folyamatosan részt vállalt az intézet tudományos, társadalmi és oktatási munkájában. Évtizedeken keresztül működtette a toxikológiai szolgálatot. A kórház Tudományos Bizottságának alapító tagja és elnöke volt. Szakmai munkáját számos elismerés, megbecsülési díj, kitüntetés fémjelzi: Kiváló gyógyszerész, Szakszervezeti munkáért arany fokozat, Pro Sanitate kitüntetés, Dr. Bartha Elemér-díj.

A képzőművészettel 1961-ben ismerkedett meg, Farkas András festőművész szakkörében. Néhány év múlva tagja lett a Nógrád Megyei Képzőművész Stúdióinak. Akvarelljein portrék, csendéletek, az Ipoly és Cserhát vidéke jelenik meg, amely a művész természet-szeretetéről árulkodik. Rendszeresen állított ki csoportosan, de négy önálló kiállítása is volt már, melyek közül a két jelentősebb: Hol-lókő és Balassagyarmat, ez utóbbi a Horváth Endre Szerb Templom Galériában.

Több száz alkotása van magántulajdonban, képei az országhatáron túl eljutottak Franciaországba, Hollandiába, Németországba, Olaszországba és New Yorkba is.

Pár éve tudtunk betegségéről, de az elmúlás mindig váratlan és megrendítő. Megrendítő, mert távozásával egy kicsit mi is kevesebbek lettünk, amit barátként, kollégaként egyaránt érzünk.

Filip Gáborné
a Dr. Kenessey Albert Kórház – Rendelőintézet
főgyógyszerésze

DR. SZEMES ERZSÉBET DR. ÖKRÖS JÓZSEFNÉ
(1926 – 2014)

Dr. Szemes Erzsébet Lídia dr. Ökrös Józsefné gyémánt-diplomás gyógyszerész (2011), Csongrád megyei gyógyszerész-szakfelügyelő 88 éves korában elhunyt. Szegeden 1951-ben szerzett gyógyszerész-oklevelet, végzés után a Szervetlen Kémiai Intézetben tanársegédként dolgozott. 1954-től a Csongrád megyei Gyógyszertári Központban előbb mint beosztott gyógyszerész, Szeged több gyógyszertárában működött, később szakfelügyelő, majd megyei főgyógyszerész feladatokat látott el, egészen nyugdíjba vonulásáig.

Szakfelügyelő, toxikológus, gyógyszerellenőrzés és

gyógyszerügyi szervezés szakgyógyszerészi minősítést szerzett. 16 éven át volt az MGYT Csongrád megyei Szervezet titkára. Oktató gyógyszerészként esztendőkönt át nagy tudással és szakmaszeretettel készítette fel az államvizsga előtt álló fiatalokat. Számos kitüntetésben részesült, pl. 1998-ban Batthyány-Strattmann László-díjjal tüntették ki. Temetés előtti búcsúztatása 2014. augusztus 21-én volt Szegeden, a Belvárosi temető ravatalozójában. Szemes Erzsikét mindenki szerette. Emlékét megőrizzük.

Prof. Kata Mihály

Franciaországban körülbelül 200.000 embert érint az 1-es típusú diabétesz és több mint 2 millió 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteget regisztráltak a mai napig.

Az inzulin elsődleges indikációja az 1-es típusú diabétesz, mivel ezen betegek szervezete nem termel inzult. A 2-es típusú diabéteszt első körben orális antidiabetikumokkal kezelik, viszont idővel a szervezet mind kevesebb és kevesebb inzult termel, ami szükségessé teszi előbb-utóbb az inzulinterápia bevezetését. Ha a glikált hemoglobin értéke tartósan 7-nél magasabb, Franciaországban általában áttérnek az orális antidiabetikumokról az inzulinterápiára.

A gesztációs diabétesz kezelése kizárólag inzulinall történik, mivel nagyon fontos a magzat számára a vércukorszint normál értékek között tartása. Az inzulin abbahagyására szülés után vagy a szoptatási időszak lejártá után kerülhet sor.

Inzulin adása viszont megfontolandó olyan betegek esetében, akik semmilyen körülmények között nem tudnak egy kis súlyfeleslegtől megszabadulni, vagy azon betegek esetében, akik nem tudnak elegendő fizikai aktivitást végezni, mivel a fenti esetekben nem valószínű meg a vércukorszint megfelelő szabályozása az inzulin magas dózisa ellenére sem.

Használatba vétel előtt az inzulin hűtőszekrényben, 2-8 °C között tárolandó, tilos lefagyasztani. A használatban lévő inzulin szobahőmérsékleten tárolandó és 28 nap után a még megmaradt inzulin eldobandó. A fenti körülményeket betartva 3 hét alatt az inzulinak kevesebb, mint 5%-a fog degradálódni. A hűtőszekrényből kivett inzult használat előtt 1 óráig szobahőmérsékleten kell tárolni, hogy visszanyerje a megfelelő hatékonyságát.

A következő tanácsokkal láthatunk el egy diabéteszes beteget: szűrés előtt mérje meg a vércukorszintjét, mindig ugyanazon időben étkezzon és adja be az inzult, hogy minimálisra csökkenjen a reggeli hiperglikémia és az éjszakai hipoglikémia kialakulásának kockázata. Használat előtt a tejszerű, fehér szuszpenziós inzulin oldatokat fel kell rázni. Mindig legyen a betegnél a cukorbetegségét igazoló irat, amely tartalmazza az alkalmazott gyógyszerek nevét, pontos adagolását, a szűrésok szokásos idejét és az inzulinhatás időtartamát.

Battu, V.: *Les insulines. Actualités pharmaceutiques*, 530 (11), 55-59 (2013)

AL

MONOKLONÁLIS ANTITEST GYÓGYSZERTÁRI EXPEDIÁLÁSA

A monoklonális antitestek egy nagy specificitású, új gyógyszercsoportot képviselnek, amelyek áttörést hoztak számos betegség kezelésében.

Az expediálás során fontos a beteggel közölni az illető gyógyszer lehetséges mellékhatásait és haladéktan

lanul kezelőorvosához irányítani, ha a kialakult mellékhatás súlyos. A legfontosabb mellékhatások a következők lehetnek: bizonyos fertőzések, melyek közül legveszélyesebb a TBC, de relatíve gyakori a vírusos és parazita fertőzés is, továbbá az alkalmazás helyén fellépő pruritus, duzzanat. Ezen kívül általános tünetek, mint például kipirulás, láz, aszténia, fejfájás, aluszékonyság, szédülés, zibbadás, álmatlanság, szorongás kialakulhat, továbbá immunológiai reakciók, mint például a nagyon ritka anafilaxiás reakció, valamint egyéb súlyos allergiás reakciók, továbbá gyomorvérzés, hányinger, hányás, felhási fájdalom, hasmenés, émelygés, diszpepszia, lymphopenia, thrombocytopenia, neutropenia, anémia, depresszió.

Általános és abszolút ellenjavallat a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység (a Xolair® nevű gyógyszernek ez az egyedüli ellenjavallata). A tumor nekrosis alfa faktor gátlók (TNF) és az interleukin gátlók közös ellenjavallata a páciensnek visszatérő vagy opportunist fertőzései. A TNF gátlók további ellenjavallata a középsúlyos vagy súlyos szív-elégtelenség (NYHA III/IV).

Terhesség és szoptatás alatti adagolásuk nem ajánlott, mivel erről általában semmilyen tapasztalat nem áll a rendelkezésünkre.

Kevés gyógyszer-interakcióról számoltak eddig be. Az Ilaris® egy potens citokin-inhibitor. Ilyen kezelés megkezdésekor a citokróm P450-expresszió megszűnhet, ezért megfelelő körülmények között igényel olyan gyógyszerek együttes adásával, amelyeket a citokróm P450 metabolizál.

Fontos a megfelelő tárolás, mivel a gyártástól a gyógyszer beadásáig 2-8 °C közötti hőmérséklet szükséges a kellő hatékonyság megőrzéséhez. Az expediálás során biztosítani kell a szállításhoz szükséges eszközöket a fenti hőmérséklet megőrzéséhez (egyedgyártók a gyógyszer mellé küldenek ilyet), ennek hiányában tájékoztatni kell a beteget a hűtve szállítás fontosságáról. Farmakovigilancia szempontból nagyon fontos minden olyan mellékhatás bejelentése, amely összefüggésbe hozható az alkalmazott monoklonális antitesttel. Erre azért van szükség, hogy gazdagítani lehessen eddigi ismereteinket e speciális gyógyszercsoportról, hogy a jövőben az egészségügyi szakemberek még hatékonyabban tudják alkalmazni őket.

Bardet, C., Buxeraud, J., Cook-Moreau, J.: *Délivrance d'un anticorps monoclonal à l'officine. Actualités pharmaceutiques*, 530 (11), 33-34 (2013)

AL

A TERÁPIÁS CÉLRA ALKALMAZOTT MÉZ MINŐSÉGI KÖVETELMÉNYEI

A méz szigorú előírásoknak kell megfeleljen, hogy terápiás célra alkalmazhassák. Ezek megtalálhatók az

Európai Apiterápia Egyesület (AEA) több mint 20 éve kiadott dokumentumában, amely a méz termelésének és raktározásának minden lépését szabályozza. Csak az a méhészt termelhet terápiás célra szánt mézet, amely tagja az AEA-nak és az előírások minden lépését betartja, továbbá elfogadja, hogy a termelés és a raktározás időtartama alatt az AEA ellenőrző személyt küldhet, amely a követelmények szigorú betartását ellenőrzi. Ha valamilyen szabályszegést állapítanak meg, a tagot végleg kizárják. A tagok másik feladata a méz eladási árának évenkénti meghatározása.

A legfontosabb előírások a következők: a méhes 3 km-es körzete környezetszennyezéstől mentes legyen, legfeljebb 10 méhcsaládot tartalmazhat, nem költöztethető, a méhkirálynő két évente cserélendő, a higiénia szigorú betartása kötelező (a használt eszközök hipós vízzel való fertőtlenítése), a méhkaptár vize hetente cserélendő, minden méhkaptár számozással van ellátva. Ha egy méhcsalád gyógyszeres kezelésre szorul, 1 évig méztermelésre nem használható. Egy méhraj sikeres befogása után a második évi termelés már alkalmazható terápiás célra.

A méhek etetésére, ha szükséges, mézet, mézszirupot és pollent lehet használni.

A méz minőségi követelményei a következők: a hidroximetilfurfural tartalma maximum 60 mg/kg, víztartalma maximum 18,5% (kivételezve a gesztenye méz: 19%, valamint a közönséges csarab, azaz *Calluna vulgaris* méze: 22%). 1 gramm mézben a mezofil baktériumok csíraszámát nem haladhatja meg a 30-at és más mikroorganizmust nem tartalmazhat. A méz 14 °C alatt, száraz, sötét és tiszta helyen tárolandó.

Franciaországban az alábbi terápiás célra alkalmazott méztípusok vannak forgalomban: Revamil, Melipharm és Medihoney. Az utóbbi manuka mézet tartalmaz, amelynek a legnagyobb metilglioxál tartalma, kb. 400-500 mg/kg. A forgalmazott készítmények krém, gél, gézlap, oldat formájában kaphatók, amelyek vagy 100%-ban mézet, vagy méz és egyéb összetevőt tartalmaznak, mint például esszenciális illóolajokat, nátrium-alginátot, kalcium-alginátot, aloe verát, E-vitamint, kamilla kivonatot, kókuszolajat.

Számos tanulmány látott napvilágot az utolsó évtizedben, amely a méz antibakteriális és sebgyógyító hatásairól számol be, viszont nem készült egy átfogó, nagy esetszámú tanulmány, amely egyértelműen bizonyítaná a méz terápiás célú alkalmazását, habár az eddigi eredmények biztatóak. A tanulmányok alapján a fenti paramétereknek megfelelő méz hatékonynak bizonyult nehezen gyógyuló krónikus sebek (fekély, fel-fekvés), valamint égési sebek kezelésében, egyes esetekben lecsökkentve a sebgyógyulás idejét, továbbá

antibakteriális hatása miatt a mikroorganizmusok szaporodását is gátolja.

Desmoulière, A. et al.: Le miel: qualité, produits et utilisation. Actualités pharmaceutiques, 531 (12), 26-31 (2013)

AL

A MÉZ ANTIBAKTERIÁLIS ÉS SEBGYÓGYÍTÓ HATÁSAI

A méz antibakteriális tulajdonságának kiváltásában számos faktor vesz részt, amelyek egymásra szinergikus, kiegészítő vagy egymástól függő hatással vannak, viszont a hatásmechanizmusuk még nem teljesen tisztázott.

A méz ozmolaritása (magas cukortartalma) következtében nagyfokú dehidratáció lép fel az alkalmazás helyén, amelynek hatására vízhiányos közeg alakul ki, ezért ott a mikroorganizmusok elpusztulnak. Bizonyított tény, hogy a cukor indukálta ozmolaritásnak baktericid és hegesedést elősegítő hatása van. A méz savassága (pH 3,5-6) is képes egyes mikroorganizmusok elszaporodását részben vagy teljesen meggátolni. Továbbá a méh mirigyváladéka által termelt glükóz-oxidáz enzim katalizálja a mézben jelenlévő glükóz és víz oxidációját, melynek során glükonsav és hidrogén-peroxid keletkezik. Előbbi a méz savasságáért a felelős, utóbbi erős antibakteriális és antiszeptikus hatással bír. A hidrogén-peroxid a mézből lassan és hosszú ideig szabadul fel, ezáltal biztosított a hatékony helyi hatás is. 2012-ben *Brudzynski* és *Lannigan* kimutatták, hogy a hidrogén-peroxid bakteriosztatikus hatású a meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* és vankomicinre rezisztens *4 Enterococcus faecium* törzsre.

A fitokémiai faktorok, mint például a défensine-1 és a metilglioxál fontos szerepet játszanak a méz antibakteriális hatásában. Előbbi szintén a méh mirigyváladékából származik és az emberi szervezetben is jelen van, kis molekulású (3,5-6 kDa) peptid, amelynek széles spektrumú baktériumellenes hatása van. Újabban bebizonyították, hogy a méz antibakteriális hatásáért leginkább a défensine-1 a felelős. A metilglioxál legfőképpen a manuka mézben fellelhető szerves anyag, amely az Ausztráliából származó, de Új-Zélandon is megtalálható *Leptospermum scoparium* családba tartozó cserje virágjaiból előállított méz.

A Haute-Vienne analitikai és kutató laboratóriumában számos kísérletet végeztek el, hogy megállapítsák a mézre érzékeny baktériumtörzseket és meghatározzák a bakteriosztatikus hatás eléréséhez szükséges minimális koncentrációt. A legérzékenyebb törzsek az *Escherichia coli*, a *Staphylococcus aureus* és a *Streptococcus pyogenes* voltak. A vizsgált méztípusokból a kakukkfű méz bizonyult a leghatékonyabbnak.

A sebre helyezett, mézzel átitatott gézpárna fizikai barriert hoz létre, és biztosítja a nedves közeget. A méz hiperozmolaritásának köszönhetően a sebben keletkezett exsudátumot abszorbeálja és elősegíti a lézió miatt kialakult ödéma visszaszorítását, ugyanakkor fokozza a helyi mikrocirkulációt is. A nedves közegnek köszönhetően a hegesezés folyamata felgyorsul.

A hidrogén-peroxid szövetet vagy vérrel érintkezve vízre és oxigénre bomlik, ami helyi mikropepzgést eredményez, ez elősegíti a seb tisztítását. Ugyanakkor *in vitro* bizonyított, hogy serkenti a fibroblasztok proliferációját és *in vivo* az angiogenezist is.

Valószínűsítik, hogy a méz a TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor*) aktiválásán keresztül kollagén-szintézist indukál, ami szintén nagymértékben hozzájárul a szövet regenerálódásához.

A méz további előnye, hogy a gézcsere fájdalommentesen történik és szagtalanító hatása is van, egyrészt antibakteriális hatása miatt, másrészt a baktériumok a cukor-molekulákat használják fel a szérum vagy az elhalt szövetek aminosavjai helyett, aminek következtében tejsav keletkezik ammónia, aminok és kénszármazékok helyett.

Desmoulière, A., Couquet, Y., Rigal, M.-L.: Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. Actualités pharmaceutiques, 531 (12), 22-25 (2013)

AL

CSUKLÓFÁJDALOM KEZELÉSE TORNÁVAL?

Az ösztrogén receptor szenzitív emlőrákban szenvedő nők kemoterápiájában gyakran alkalmaznak aromataz gátló gyógyszereket, azonban ezeknek a szereknek jellemző mellékhatása a csukló és a kézfejjel érintkező ízületeinek fájdalma. Ez a fájdalom az enyhétől az egészen erősig terjedhet, ezzel megnehezítve a betegek mindennapi életét.

Egy tanulmány szerint a mozgás csökkentheti a betegek ízületi fájdalmát. A kutatásba 121 olyan beteget vettek be, akik már legalább fél éve aromataz gátló kezelés alatt álltak és a gyógyszer mellékhatásaként erős csuklófájdalmaik voltak. A kutatók által összeállított edzésprogram heti 150 perc aerob mozgásformát, valamint heti két alkalommal ellenállás alapú órát tartalmazott (az ellenállás alapú edzésforma valójában egy, az izom- és csontterhelés növelésére irányuló mozgásforma – a szerk.). Az egy éves edzésprogram letelte után az edzést végző betegek csuklófájdalma 20%-kal csökkent és ezt a fájdalmat már enyhének ítélték meg. Ezzel szemben az edzést nem végzők körében a fájdalom csak 3%-ban csökkent.

Az aromataz gátlók előnyös tulajdonsága, hogy nagymértékben csökkentik a rák kiújulásának valószínűségét, azonban a mellékhatások miatt sajnos sok beteg abbahagyja a kezelést. Éppen ezért a mellékhatások csökkentése kulcsfontosságú lehet a terápiában. Ugyan a mozgás pozitív hatásának igazolása érdek-

ben további kutatások szükségesek, de ezen eredmények hozzájárulhatnak ahhoz, hogy könnyebben tolerálhatók legyenek ezek a fontos gyógyszerek.

Irwin, M. et al.: Exercise helps reduce joint pain associated with aromatase inhibitors. Pharm. J. 291, 623 (2013).

BR

AZ E-VITAMIN MÉRSÉKLI AZ ALZHEIMER-KÓR TÜNETEIT

Egy tanulmány szerint azok a betegek, akik enyhe és mérsékelt demenciával rendelkeztek és a terápiájuk részeként nagy dózisú E-vitamint kaptak, lassabb funkcionális hanyatlást mutattak, mint a placebo csoport tagjai.

A vizsgálati csoport tagjait olyan enyhe illetve közepes súlyos állapotú Alzheimer betegek képezték, akik mindannyian acetilkolinészteráz terápiában részesültek. Ezen betegeket négy csoportra osztották: az egyik csoport tagjai kizárólag napi 2000 NE szintetikus E-vitamint (α -tokoferol), a másik csoport tagjai kizárólag napi 20 mg memantint kaptak, a harmadik csoportot azok a betegek képezték, akik egyaránt kaptak E-vitamint és memantint, a negyedik csoport pedig a placebo csoport volt. A vizsgálat végén megmérték a betegek funkcionális készségét az ADCS-ADL skála alapján, amivel valójában azt tudják meghatározni, hogy egy Alzheimer-kórban szenvedő beteg mennyire képes el látni a mindennapi feladatait.

Az eredmények szerint az Alzheimer-kór klinikai progressziója 19%-ban csökkent a placebo csoporthoz képest azon csoportban, akik kizárólag E-vitamin terápiában részesültek. Azonban a funkcionális hanyatlást tekintve a csak memantinban, illetve a kombinációs terápiában részesülő csoportban nem volt szignifikáns eltérés a kontroll csoporthoz képest. A különböző mellékhatások száma ugyan nőtt a memantinban és a kombinációs terápiában részesülő csoportban, viszont az E-vitamint kapó csoportban ilyen változásokat nem észleltek. Ez cáfolja azt a korábbi feltételezést, miszerint a nagy dózisú E-vitamin növeli a mortalitást.

A kutatás során vizsgálták a kognitív változásokat is, azonban ezek tekintetében szignifikáns eltérést az egyes csoportok nem mutattak. Ez a tény akár azt is jelentheti, hogy a funkcionális hanyatlás a betegség progressziójának egy jóval érzékenyebb mérője, mint a kognitív hanyatlás.

A vizsgálat eredményei arra világítanak rá, hogy a nagy dózisú E-vitamin enyhe mértékű Alzheimer-kór esetén csökkentheti a funkcionális hanyatlást, ezáltal pedig az ellátásra szorulás mértékét is.

Dysken, M. W. et al.: Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. JAMA 311 (1), 33-44 (2013).

BR

MONOTERÁPIA VAGY KOMBINÁCIÓS TERÁPIA?

Egy kutatás eredményei szerint a nagy kockázati tényezőjű ateroszklerotikus kardiális betegségben szenvedő betegek egyaránt jól reagálnak a sztatin kombinációs kezelésre, és a nagy hatékonyságú sztatinok adására. Ez jó hír lehet azon betegek számára, akik vagy nem tolerálják, vagy nem megfelelően reagálnak a sztatin monoterápiára.

Jelenleg az angliai kórházi protokoll szerint minden betegnél, akit akut kardiovaszkuláris eseménnyel szállítanak kórházba, nagy hatékonyságú sztatin kezelést kell indítani. Azonban a protokoll nem tér ki azokra az esetekre, ahol a beteg nem tolerálja vagy nem reagál a kezelésre, így a kutatócsoport munkájának célja volt, hogy olyan terápiás lehetőségeket találjanak, amelyek ezen betegek esetében is alkalmazhatók.

Munkájuk során számos korábbi kutatás eredményeit feldolgozva vizsgálták, hogy a kisebb hatékonyságú sztatinok adása mellett milyen egyéb szereket lehet alkalmazni, amikkel összességében ugyanolyan vagy akár jobb hatás érhető el, mint a sztatin monoterápiával. Az eredmények azt mutatták, hogy ezen sztatinok kombinálása akár epesavkötő gyantákkal, akár ezetimibbel hatásos alternatívák lehetnek.

Az epesavkötő gyantákkal való kombináció 0-14%-kal jobban csökkentette az LDL vérszintjét, mint a nagy hatékonyságú sztatinokkal való monoterápia. Azonban ennél a kombinációnál mindenképp biztosítani kell, hogy a páciens különböző időpontokban vegye be a két gyógyszert, hogy mindkét gyógyszer maximális hatást tudjon kifejteni. Az ezetimibbel való kombináció esetén az LDL szint csökkenése 5-15%-kal nagyobb volt, mint a nagy hatékonyságú sztatin kezelés esetén.

Ezek az eredmények jó alternatívát adnak a sztatin monoterápia kiváltására, természetesen nemcsak az angliai kórházi protokoll, hanem más országok orvosai számára is.

Gudzune, K. A., et al. : Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy. Annals of Internal Medicine (2014).

BR

EGY ÍGÉRETES TERÁPIA A FÖLDIMOGYORÓ ALLERGIA ELLEN

Az orális immunterápia hatékony és jól tolerálható terápiás mód a különböző allergiák, többek között a gyermekek földimogyoró allergiájának kezelésére.

A földimogyoró allergia az egyik leggyakoribb ha-

lális kimenetelű élelmiszer-allergia, és jelenleg az egyedüli lehetséges megelőzési módja a földimogyoró fogyasztás elkerülése. Azonban számos olyan élelmiszer van a piacon, amely alapvetően ugyan nem földimogyoróból készül, kis mennyiségben mégis tartalmazhat ilyen anyagot, ami ezen gyermekeknél már halál kimenetelű allergiát is okozhat.

Egy fázis II. vizsgálat során különböző mértékű földimogyoró allergiával rendelkező gyermeket kezeltek. A terápia során a szervezetükbe bejuttatott földimogyoróból származó fehérjék mennyiségét 2 mg-ról 800 mg-ra növelték és a 800 mg-os dózist fenntartva folytatták a kezelést 26 héten keresztül. A kezelési idő letelte után vizsgálták, hogy a betegek hogyan reagáltak az élelmiszerrel bevitt földimogyoróra.

Az eredmények azt mutatták, hogy az immunterápiában részesült gyermekek 84%-a nagy mennyiségű, 10 szem földimogyorónak megfelelő földimogyoró fehérjével találkozva sem mutatott allergiás tüneteket. Ez valójában azt jelenti, hogy ezek a gyermekek a 26 hetes immunterápia során deszenzitizálódtak.

Ezen eredmények azért is jelentősek, mert ekkora mennyiségű földimogyorót véletlenül egyetlen élelmiszer sem tartalmaz, így a keresztszennyezésekből adódó véletlenszerűen történő földimogyoró fogyasztásának fatális kimenetele meggátolható. Ez hosszútávon növelheti a gyermekek életminőségét, mellette pedig mind a szülők, mind a gyermekekkel foglalkozó pedagógusok válláról is hatalmas terhet vehet le.

Anagnostou, K., et al. : Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. The Lancet (2014).

BR

A GRÁNÁTALMA KIVONAT INFLUENZA ELLENES HATÁSA

A gránátalma (*Punica granatum*, Punicaceae) antocianinokban és más antioxidáns tulajdonságú vegyületekben gazdag növény. A gyümölcsben található legfontosabb polifenol típusú vegyület a punikalin, a punikagalinok, valamint az ellágsav. Amerikai kutatók gránátalmából készített polifenol kivonat (továbbiakban PPE) *in vitro* influenza ellenes aktivitását tanulmányozták.

A kísérlet során az influenza A vírus (Hong Kong, H3N2) hatását vizsgálták MDCK (kutya veséből származó epitél eredetű sejtenyészet, melyet influenza vírus kísérletekben használnak) sejtenyészetben. Különböző molekuláris biológiai módszerek (valós idejű polimeráz láncreakció [PCR] a vírus jelenlétének igazolására, plakk meghatározás és TCID₅₀ [szövettenyésztési infekció dózis 50%-a] a vírus mennyiségének megállapítására) segítségével igazolták, hogy a vizsgálati körülmények között a

PPE gátolja a vírus replikációját. Csirke eredetű vörösvértestekkel elvégzett agglutinációs vizsgálat azt mutatta, hogy a PPE megakadályozza a vírus okozta vörösvértest összecsapódást, továbbá, hogy a kivonat virucid hatású. Emellett immunfluoreszcens festéssel bizonyították, hogy a virucid hatástól független mechanizmussal a virális RNS replikációját is gátolta a kivonat.

A kutatók arra is keresték a választ, hogy a kivonat négy fő polifenol komponense (punikagalin, kávésav, ellágsav és luteolin) közül melyik felelős az előbb említett hatásokért. A kísérlet során azt találták, hogy egyedül a punikagalin, a növényre specifikus polifenol rendelkezett antivirális tulajdonsággal.

PPE és oszeltamivir együttes alkalmazásának vizsgálata azt mutatta, hogy a gránátalma kivonat szinergista módon növelte az influenza ellenes szer farmakológiai hatását.

A kutatók a biztató *in vitro* eredményekre alapozva és az influenza járványok nagy kiterjedésének valós esélyét figyelembe véve további vizsgálatok elvégzését javasolják mind terápiás, mind profilaktikus alkalmazás során.

Haidari, M., Ali, M., Ward Casscells III, S., Madjid, M.: Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine*, 16(12), 1127-1136 (2009), <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.002>.

SZP

OLAJ-AZ-OLAJBAN EMULZIÓK ALKALMAZÁSA KRÓNIKUS BŐRBETEGSÉGEKBEN

Krónikus bőrbetegségeekben szenvedőknél gyakran előfordul, hogy naponta több alkalommal kell különféle krémeket, illetve kenőcsöket alkalmazniuk. Azonban a sűrű adagolási rend kényelmetlenséget okozhat a betegnek, ezáltal csökkentheti a beteg együttműködést.

Az olaj-az-olajban emulziók kialakításával a hatóanyagleadás elnyújtható topikális készítményekben is. Az olaj-az-olajban emulziók olyan diszperz rendszerek, melyekben két egymással nem elegyedő hidrofób fázis található, és az egyik fázis a másikban apró cseppek formájában van elosztatva.

A vizsgálat során az olaj-az-olajban emulziót egy konvencionális készítményhez hasonlítva tanulmányozták, meghatározták a hatóanyag permeációját, valamint a készítmény tartósságát (mennyi ideig marad a bőrön). Az emulzió külső fázisát egy szilikonolaj képezte (polidimetil-sziloxán), a belső fázist nonivamid (szintetikus kapszaicinszármazék) tartalmú ricinusolaj alkotta. Az emulzió kialakításához speciális szilikonfelületaktív anyagot (polioxietilén/polioxipropilén kopolimer) használtak. Az emulgeálást két egymásba il-

lesztett fecskendő segítségével végezték úgy, hogy az egyik fecskendőből a másikba préselték a fázisokat, majd ezt hetvenszer megismételték. A konvencionális készítmény paraffinból, cetilakoholból, glicerín-monosztearátból, makrogol-20-monoszterarátból és polietilén-glikolból készült melegítéssel. A hatóanyagot alkoholos törzsoldatból adagolták a krémhez.

A preparált disznófüleken elvégzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az olaj-az-olajban emulzióból a hatóanyag felszabadulása sokkal hosszabb ideig lineáris az idővel, mint a hagyományos krémeké, valamint az applikációt követő tartóssága (víz rezisztencia vizsgálat) is meghaladta a konvencionális készítményét.

Az elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy ezzel az újszerű formulációval az adagolási időközök növelhetők, mellyel a beteg-compliance javítható, így számos esetben megfontolandó az új gyógyszerforma alkalmazása.

Lunter, D. J., et al. (2014). Oil-in-Oil-Emulsions with Enhanced Substantivity for the Treatment of Chronic Skin Diseases. *J Pharm Sci* 103(5), 1515-1519. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.23944>

SZP

PSORIASIS – EGY KLASSZIKUS GYÓGYMÓD ÚJ KÖNTÖSBEN

A psoriasis vagy pikkelysömör egy a bőrt, körmököt és az ízületeket érintő krónikus lefolyású, kiújulásra hajlamos betegség. A kórkép elleni küzdelemben hatékony eszközt jelent az úgynevezett PUVA terápia, mely során a beteg növényekben is megtalálható fotoszenzitivizáló pszoralént kap lokálisan vagy szisztémásan, majd ezt követően UVA fénnyel sugározzák be. Mivel a betegség a dermális immunsejtek diszfunkciójára vezethető vissza, a terápia kimenetele szempontjából esszenciális, hogy a hatóanyag a bőr mélyebb rétegeibe is eljusson és felhalmozódjon.

A konvencionális topikális formulákból (tinktúrák, kenőcsök) a hatóanyag felszabadulása nem kedvező, nehezen éri el a hatás optimális helyét és nem halmozódik ott fel, ezért ezeket gyakran kell alkalmazni. A sűrű adagolási rend azonban megnöveli a mellékhatások kockázatát. Kínai kutatók olyan etoszóma alapú transzdermális hatóanyagleadó-rendszert fejlesztettek, amellyel sikerült elérniük, hogy a hatóanyag a stratum corneumot keresztül a bőr mélyebb rétegeibe is penetráljon. Az etoszómák magas etanol tartalmú, foszfolipid alapú rugalmas vezikulák. Az előállított etoszómák fő lipid komponense a foszfatidilkolin volt. *In vitro* bőr penetrációs vizsgálatokkal sikerült igazolniuk, hogy az etoszómákból történő hatóanyag penetráció a liposzómákba zárt hatóanyag penetrációját is

meghaladta. A kísérlet azt is megmutatta, hogy az etoszóma alapú hatóanyagrendszer magasabb pszoralén felhalmozódást okoz a bőrben, mint a liposzóma alapú.

A formulációk biztonságosságát *in vivo* patkány kísérlettel igazolták; mikroszkópos felvételek szerint az állatok epidermise az alkalmazás helyén ép volt, és nem volt semmilyen egyéb megfigyelhető elváltozás. Az etoszómák biokompatibilitását humán bőr embrionális fibroblasztsejteken végzett vizsgálatban, velük egyenértékű alkoholos oldattal és liposzómákkal vetették össze. Azt tapasztalták, hogy az etoszómáknak kedvezőbb biokompatibilitása van, a vezikulákba zárt etanolnak kisebb a citotoxicitása, mint a szabad alkoholnak. Azonban a liposzómákhoz képest ez kedvezőtlenebb, ugyanis több sejt pusztult el az etoszómával kezelt mintában, mint a liposzómák esetében.

A kutatók a kísérlettel az etoszómák jelentőségét szerették volna demonstrálni a psoriasis terápiájában, és minden más olyan terápiában, ahol hatóanyag mély penetrációjára van szükség.

Zhang, Y.-T., Shen, L.-N., Wu, Z.-H. et al.: Comparison of ethosomes and liposomes for skin delivery of psoralen for psoriasis therapy, *Int J Pharm*, 471, 449-452 (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.001>.

SZP

KUMARINOK A MIKROBIOLÓGIÁBAN

A Gram negatív baktériumok közé sorolható *Escherichia coli* O157:H7, az egyik leggyakoribb kórokozója a hemorrhágiás colitisnek (vérzéses vastagbélgyulladás). A baktérium okozta fertőzésnek a mai napig nincsen hatékony terápiája. Ennek egyik oka, hogy a kórokozó hajlamos biofilm képzésére, ami megnöveli az antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztenciáját. A szakirodalomban már ismert, hogy bizonyos növényi eredetű anyagok, mint pl. az illóolajok vagy a citrus flavonoidok gátolják a biofilm képződést.

A kumarinoknak számos biológiai hatását ismerjük már, koreai kutatók ezt a biofilm képződésre gyakorolt hatásukkal egészítették ki. A kísérlet első részében 560 különböző tisztított kumarinszármazék vizsgálata során a szeszkviterpén típusú *koladonin* bizonyult antibiofilm hatású vegyületnek. A további vizsgálatokban a *koladonin* mellett még nyolc másik *kumarin* típusú vegyületet tanulmányoztak: *kumarin*, *kumarin-3-karboxilsav*, *defnetin*, *ellágsav*, *eszketin*, *4-hidroxikumarin*, *szkopoletin*, és *umbelliferon*. Ezek közül a *kumarin* és az *umbelliferon* gátolták a legnagyobb mértékben a bakteriális film kialakulását. Az észlelt jelenségek hátterének felderítése érdekében a kutatók transzkripciós analízist (kvantitatív real time RT-PCR [valós idejű reverz transzkripciós polimeráz láncreak-

ció]) végeztek. Ennek során azt tapasztalták, hogy a kumarinok gátolják a baktériumok motilitás- és egy, a film kialakulása szempontjából fontos, baktériumok által expresszált fehérjetermészetű extracelluláris molekula (curli) génjét, melynek morfológiai következménye, a fimbriák csökkenése (vékony bakteriális nyúlványok) pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvételeken is látszódott. Emellett az *eszketin* gátolta a baktérium egyik legfontosabb virulenciafaktorának génjét, az *Shiga toxin stx2* gént. A baktérium *eszketin* okozta virulenciájának csökkenését állatkísérletes modellel vizsgálták. A nematodák csoportjába tartozó *Caenorhabditis elegans* fűreg *E. coli* O157:H7 fertőzést követő túlélési ideje szignifikánsan megnőtt, és dózisfüggés is kimutatható volt.

Az eredmények azt mutatják, hogy a kumarinoknak potenciális szerepe lehet a perzisztens *E. coli* O157:H7 fertőzések elleni stratégiák kidolgozásában.

Lee, J.-H., Kim, Y.-G., Cho, H.-S. et al.: Coumarins reduce biofilm formation and the virulence of *Escherichia coli* O157:H7, *Phytomedicine* 21(8–9), 1037-1042 (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.008>.

SZP

AZ ENTEROPATOGEN ESCHERICHIA COLI ELLEN VÉDELMEZT NYÚJTHAT AZ ANYATEJ?

Az enteropatogén *Escherichia coli* (EPEC) baktérium a kontaminált ételekkel és ivóvízzel juthat be az emberi szervezetbe, és kolonizációjával súlyos hasmenéses betegséget okozhat. Ez főként a fejlődő országokban jelent komoly problémát, ahol a csecsemők fertőződése gyakran halálos kimenetelű.

Az anyatejben 5-15 g mennyiségben előforduló, azonban a tápszerek összetételében nem szereplő oligoszacharidokról jól ismert tény, hogy prebiotikus hatásuk mellett, befolyásolva a baktérium célsejtbe való kötődését, anti-infektív hatással is rendelkeznek.

A University of California kutatócsoportjának célja az volt, hogy vizsgálják az anyatej oligoszacharidok esetleges EPEC kolonizáció gátló hatását. A munka első fázisában 41 anyától származó anyatejet homogenizáltak, és az így kapott mintából izolálták a kísérletekhez használt anyatej oligoszacharid keveréket. Ezt követően humán epitel sejtvonalból származó (HeLa) sejtenyészeteket *in vitro* három különböző vizsgálatnak vetették alá. Az első sejtenyészetbe anyatej oligoszacharidokat tartalmazó tápoldatot, a másodikhoz galaktooligoszacharidokat – a tápszerekben leggyakrabban előforduló, de az anyatejben nem megtalálható cukrokat – tartalmazó tápoldatot, a harmadikhoz pedig oligoszacharid mentes tápoldatot adtak, amelyek mindhárom esetben tartalmazták az EPEC baktériumokat is. Az inkubációs idő letelte után kite-

nyésztéssel vizsgálták a megkötődött baktériumok mennyiségét.

Az eredmények azt mutatták, hogy az anyatej oligoszacharidokat is tartalmazó tápoldatból kevésbé tudtak a baktériumok az epitél sejtekhez kitapadni, amely hatás dóziszfüggést is mutatott. Ezzel szemben a tápszerek dúsítására alkalmazott galaktooligoszacharidok semmilyen mértékben nem csökkentették a baktériumok kolonizációját a sejtvonalon.

A munka második fázisában újszülött egereken vizsgálták az anyatej oligoszacharidok EPEC kolonizáció gátló hatását. A vizsgálatokban az egereket a fertőzést megelőző és a fertőzést követő napon napi háromszor 15 mg anyatej oligoszachariddal, vagy 15 mg galaktooligoszachariddal, vagy placeboval kezelték. A megtapadt baktériumok számának meghatározásához a vékony- és vastagbél mintákat homogenizáltak és a baktériumokat egy éjszaka alatt kitenyésztették.

Ezen vizsgálat hasonló eredménnyel zárult, mint az *in vitro* vizsgálatok: az anyatej oligoszacharidok szignifikánsan csökkentették az EPEC kolonizációját, amíg a galaktooligoszacharidok nem befolyásolták a baktériumok kötődését a bélfalhoz.

Így *Caroline F. Manthey és mtsai* ezen vizsgálatokban rávilágítottak arra, hogy az anyatej harmadik leggyakoribb szilárd komponense, az oligoszacharid keverék, sikeresen csökkentette az EPEC kolonizációját *in vitro* illetve patkánymodellben. Ezen eredményekre támaszkodva további kutatások igazolhatják azt a megfigyelést, hogy az anyatejjel táplált csecsemők kisebb mértékben fertőződnek meg EPEC-cel, mint tápszerrel táplált társaik.

Manthey, C. F., et al.: Human milk oligosaccharides protect against enteropathogenic Escherichia coli attachment in vitro and EPEC colonization in suckling mice. J Pediatr Gastroenterol Nutr 52, 165-168 (2014).

BR

MGYTávoktatás

A Gyógyszerészet 2014. júliusi számában a távoktatás keretében feltett tesztkérdések megoldásai



Winkler G.: Vércukorcsökkentő kezelés felnőttkori diabetesben – 2014

1. 1-es típusú diabetesben a HbA1c glykaemiás cél (elérendő és fenntartandó) értéke:

- a) 6,5-7,5% ☒
- b) 5,0-6,0% ☐
- c) 8,0-9,0% ☐

2. Akut anyagcsere-kisiklással nem járó esetekben 2-es típusú diabetesben a vércukorcsökkentő kezelés első lépése

- a) sulfanylurea típusú szere ☐
- b) életmódkezelés metforminnal (intolerancia/ellenjavallat esetén sulfanylureával) vagy anélkül ☒
- c) minden esetben más. ☐

3. A nátrium-glukóz kotranszporter (SGLT)-2 gátlók

- a) az inzulin-elválasztást serkentik ☐
- b) inzulintól független mechanizmussal, a renális glukóz reabsorbtio reverzibilis gátlásával csökkentik a vércukorszintet ☒
- c) a máj glukóz-kibocsátását csökkentik. ☐

Radácsi P., Pluhár Zs., Varga L., Bernáth J.: A lakosság gyógynövény ismerete és felhasználási szokásai – egy internetes felmérés alapján

1. Gyógynövényeket

- a) csak gyógyszerként és gyógytermékként lehet forgalmazni ☐
- b) csak gyógyszerként, gyógytermékként és étrend-kiegészítőként lehet forgalmazni. ☐
- c) gyógyszerként, gyógytermékként, étrend-kiegészítőként és élelmiszerként is lehet forgalmazni ☒

2. A fekete bodza felhasználásával kapcsolatban elterjedt helyes indikáció

- a) fájdalomcsillapító ☐
- b) méregtelenítő ☐
- c) megfázás ☒

3. A cickafark felhasználásával kapcsolatban elterjedt helyes indikáció

- a) fejfájás ☐
- b) görcsoldó ☐
- c) epebántalmak ☒

GYÓGYSZERÉSZET

JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES

CONTENTS

POSTGRADUATION

<i>Takács-Novák, K., Szász Gy., Tolnay B.:</i> Survey on medicinal chemistry of atypical antipsychotics.....	527
<i>Jermendy, Gy.:</i> Incretin-based therapy for treating patients with type 2 diabetes: a new class of antidiabetic drugs	539
<i>Katona G., Jójárt-Laczovich O., Szabó-Révész P.:</i> Freeze-drying for production of the innovative dosage forms	546
<i>Mohay, Á., Fittler, A.:</i> Medications from the Internet: Actual topics and legal regulations regarding the online trade of medicines.....	554
<i>Pálffy-Poor R., Csakurda-Harmath Zs.:</i> Special medicine authorization procedures in Hungary.....	562
<i>Szászné Réti-Nagy K, Fenyvesi F.:</i> Application of cyclodextrins. Part.2.	568

NEWS	571
-------------------	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	580
--	-----

Kreditpontos távoktatási program tesztkérdések Gyógyszerészet, 2014. szeptember



Jermendy Gy.: **Inkretintengelyen ható gyógyszerek a 2-es típusú diabetes kezelésében: az antidiabetikumok új hatástani csoportja**

1. Az inkretinek hormonszerű peptidek, amelyek

- a) fokozzák az étkezést követő inzulin-elválasztást és gátolják a glukagon-elválasztást ☐
- b) egyaránt fokozzák az étkezést követő inzulin- és a glukagon-elválasztást ☐
- c) fokozzák az étkezést követő inzulin-elválasztást, de nincsenek hatással a glukagon-elválasztásra ☐

2. Terápiás hatást érhetünk el

- a) a GLP-1-mimetikumokkal per os ☐
- b) a DPP-4-gátlókkal parenterálisan ☐
- c) a GLP-1-mimetikumokkal parenterálisan és a DPP-4-gátlókkal per os ☐

3. Újonnan felismert 2-es típusú diabetes esetén

- a) elsőként választandó szerek a GLP-1-mimetikumok ☐
- b) elsőként választandó szerek a DPP-4-gátlók ☐
- c) elsőként választandó a metformin monoterápiában, majd kombinációban ☐

Mohay Á., Fittler A.: **Gyógyszert az internetről: Az internetes gyógyszerforgalmazás aktuális kérdései és egyes jogi vonatkozásai. II. rész**

1. A gyógyszerek, gyógyászati termékek lakossági távértékesítése az Európai Unióban...

- a) semmilyen esetben nem korlátozható az áruk szabad mozgásának uniós elve miatt, így a vényköteles és recept nélkül kapható gyógyszerek internetes távértékesítése korlátozás nélkül megengedett ☐
- b) alapvetően nem akadályozható, azonban a tagállamoknak lehetőségük van az emberek életének és egészségének védelmére hivatkozva olyan gyógyászati termékek csomagküldés útján történő értékesítését tiltani, amely termékek az érintett tagállamban csak gyógyszertárak útján értékesíthetők ☐
- c) alapvetően tilos, mert a gyógyszerek speciális termékek, amelyekre nem vonatkozik harmonizált a szabályozás. ☐

2. Miként különböztetheti meg egy vásárló/beteg a legális internetes gyógyszertárakat az illegális szereplőktől?

- a) Jelenleg nincs mód arra, hogy az internetes gyógyszerforgalmazók honlapjainak vizsgálata alapján elkülönítsük a legális és illegális szereplőket. ☐
- b) Valamennyi internetes gyógyszerforgalmazó legálisan működik, hiszen az interneten kizárólag megbízható gazdasági szereplők vannak jelen. ☐
- c) Minden legális hazai internetes forgalmazó honlapján kötelező feltüntetni az egészségügyi államigazgatási szerv megnevezését és egy hiperhivatkozást (rákattintható linket), ami az ÁNTSZ honlapjára irányítja a vevőt/beteget. Jövőre elérhető lesz már a legális honlapokon az online gyógyszertárak közös uniós logója is. ☐

3. Mi a gyógyszerári dolgozók feladata a hamis gyógyszerekkel kapcsolatban? Jelölje a helytelen állítást!

- a) Nem gyógyszerészeti kompetencia a hamis gyógyszerek felismerése és jelentése, így nincs e téren teendő. ☐
- b) Lakosság és egészségügyi szakdolgozó kollégák általános tájékoztatása ☐
- c) Termékek ellenőrzése és hamis termékek kiszűrése a zárt gyógyszerellátási láncból ☐



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

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ
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