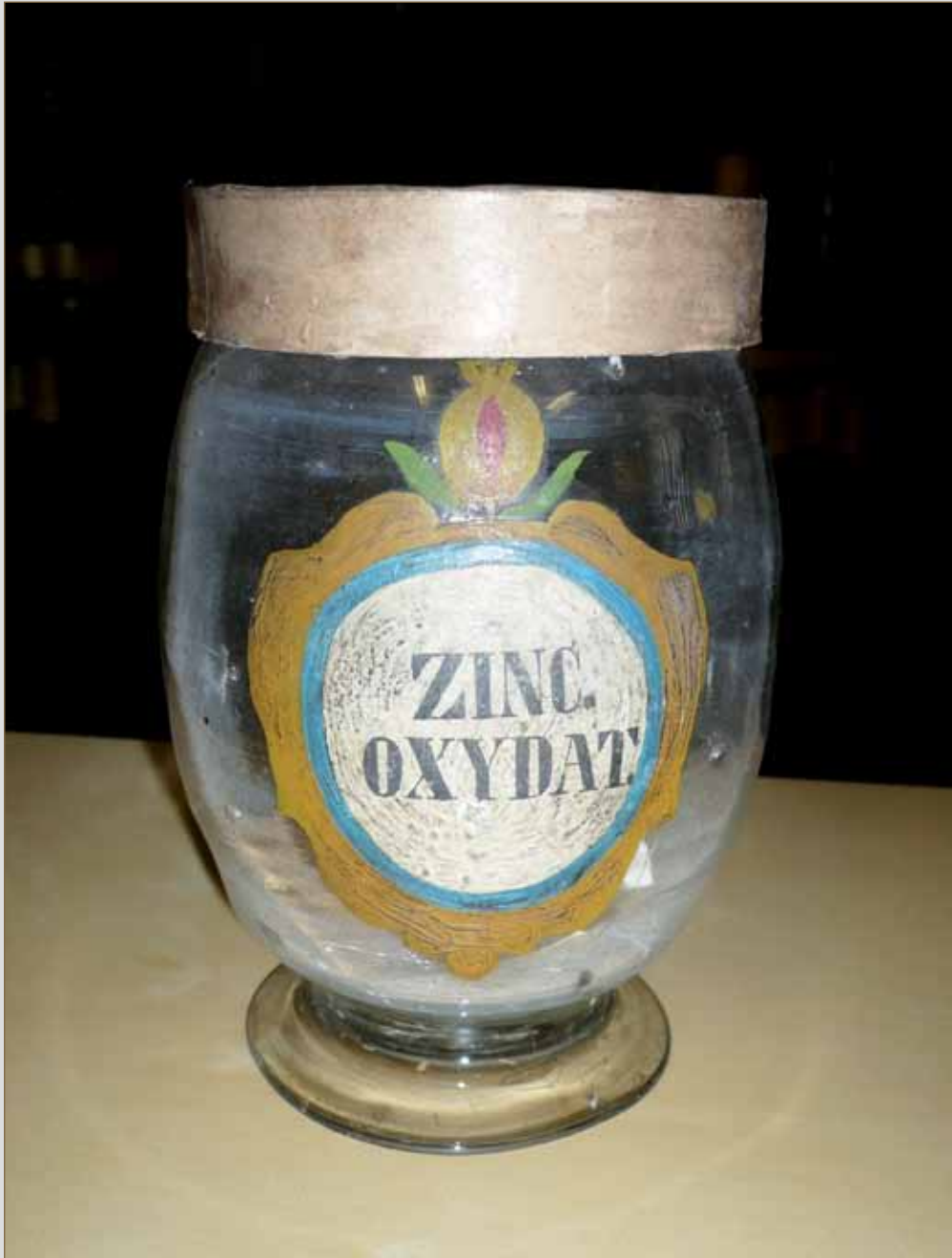


GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA



A TARTALOMBÓL

*Természetes és
szintetikus
édesítőszerké kémiája*

*Minőségtervezés és
folyamatmenedzsment*

*Allergiás folyamatok
és allergia elleni
szerek*

*Gyógyszer-
gyógynövény
interakciók: Reális
kockázat vagy csupán
rossz hírnév?*

*A D-aminosavak
biológiai jelentősége*

2018/5.

LXII. ÉVFOLYAM
2018. MÁJUS
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 képviseletét, 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 művelőik képviselete 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 képviseletében 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

LXII. ÉVFOLYAM
GYOGAI 62. 257-320
2018. május

„GYÓGYSZERÉSZET”
a Magyar

Gyógyszerésztudományi
Társaság lapja.
Kiadja a Magyar

Gyógyszerésztudományi
Társaság,

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó:

Prof. dr. Szökö 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. Fittler András

Dr. Laszlovsky István

Dr. Télessy István

Tördelőszerkesztő:

Oláh Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Ambrus Tünde

Prof. dr. Botz Lajos

Dr. Csupor Dezső

Farkasné dr. Tompa Ildikó

Dr. Gáspár Róbert

Dr. Kovács Kristóf

Dr. Major Csilla

Dr. Marosi Attila

ifj. Dr. Regdon Géza

Dr. Viola Réka

Dr. Völgyi Gergely

Dr. Zupkó István

A kéziratok és mellékleteinek
őrzését vagy visszaküldését
nem vállaljuk.



TARTALOM

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

<i>Szakonyi Zsolt</i> : Természetes és szintetikus édesítőszer kémiai	259
<i>Konta Melinda</i> : A minőségbiztosítás új lehetőségei és eszközei: Minőségtervezés és folyamatmenedzsment	270
<i>Tábi Tamás</i> : Allergiás folyamatok és allergia elleni szerek – mechanizmus és hatásmechanizmus	278
<i>Somogyi-Végh Anna, Magyar Bernadett, Vida Róbert György</i> : Gyógyszer-gyógynövény interakciók: Reális kockázat vagy csupán rossz hírnév? – Két példa elemzése – II. rész	282
<i>Lakatos Péter</i> : A D-aminosavak biológiai jelentősége	290

HÍREK

XLIII. Gyógyszeranalitikai Továbbképző Kollokvium Bükkfürdő, 2018. április 19-21. – Az Erdélyi Múzeum-Egyesület tisztújító közgyűlése Kolozsvár, 2018. április 7. – Illatos bélyegen a 2018-as év gyógynövénye, a valódi levendula – Hírek Szegedről	298
--	-----

TALLÓZÓ	309
-------------------	-----

Egyházi patikák a gyógyszerellátásban: az irgalmasok

A betegek gyógyszerrel való ellátásában az egyháznak, ezen belül is szerzetesrendeknek jelentős szerepe volt. Ezek között is meghatározó a Betegápoló Irgalmas Rend (irgalmasok), amely a legjelentősebb betegápoló katolikus férfi rend. Céljuk a betegek testi-lelki gondozása származástól, vallástól függetlenül, de különös figyelemmel a szegényekre. A történelmi Magyarországon és a Kárpát-medencén belül számos kórházat alapítottak, itt mindenhol gyógyszertárat működtettek.

Officinai állványdedény

A Betegápoló Irgalmas Rend címerében a rend alapítójához, Istenes Szent János-hoz és az alapításhoz kötődő jelkép, a gránátalma szerepel. A gránátalmát díszítőelemként és a rend identitását, küldetését kifejező szimbólumként egyaránt megtaláljuk a rendházak és templomok külső és belső tereiben, a gyógyszertárak berendezési és használati tárgyain, aprónyomatványain. A címlapon szereplő gránátalmával díszített üveg officinai állványdedény valószínűleg a rend egykori prágai patikájából származik, ahol az irgalmasok 1620-ban telepedtek meg, és 1950-ig működtették híres és magas színvonalú kórházukat. (Ambrus Tünde felvétele)



(Ambrus Tünde)

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

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

Előfizethető: Gyógyszerészet Szerkesztősége (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

belföldi postautalványon vagy átutalással az MGYT átutalási számlájára:

OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla: 11708001-20530530

Adóigazolvány szám: 19000754-2-42

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

Készült 1600 példányban.

Nyomdai kivitelezés: Colortoys Bt., Győr



XV. Magyar Gyógynövény Konferencia

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógynövény Szakosztályának szervezésében

2018. június 8-9.

Visegrád, Hotel Visegrád

Kedves Kollégák!

Tisztelettel meghívjuk Önöket ezévi konferenciánkra, amelynek helyszíne a Dunakanyar szívében fekvő Hotel Visegrád. A tudományos program keretében lehetőséget biztosítunk a hazai gyógynövénykutatás legújabb eredményeinek bemutatására és megvitatására.

Az előadások bejelentésének határideje 2018. május 15. Ezzel kapcsolatban keressék a Szakosztály titkárát, Rédei Dórát! (redei@pharmacognosy.hu)

Bízunk benne, hogy az idei program és az ahhoz társuló társasági rendezvények megfelelő alkalmat biztosítanak a szakmai eszmecserére és kapcsolatok ápolására.

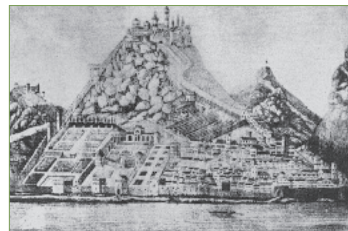
Csupor Dezső
elnök

Rédei Dóra
titkár

Előzetes program

2018. június 8., péntek

- 09:30 Regisztráció
- 10:00 Konferenciamegnyitó
- 10:15 Tudományos előadások
- 12:00 Ebéd
- 13:00 Tudományos előadások
- 18:00 Koccintás a királyi palotában
- 18:30 Királyi lakoma a Renaissance Étteremben



2018. június 9., szombat

- 09:00 Tudományos előadások
- 13:00 Ebéd
- 14:00 MGYT Gyógynövény Szakosztály vezetőségi ülés



A rendezvény továbbképzésként való regisztrálása folyamatban van.

Részvételi díj

- 20 000 Ft+27% áfa (bruttó 25 400 Ft) tudományos és társasági programok, kávészünet, ebéd, vacsora
- MGYT tagoknak: 16 063 Ft+27% áfa (bruttó 20 400 Ft)
- A továbbképzési pontok jóváírási díja 500 Ft.

A részletes program május 15. után az MGYT honlapján (www.mgyt.hu) érhető el. Jelentkezés esetén kérjük, hogy a honlapon elérhető jelentkezési lapot küldjék az MGYT Titkárságára (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., fax: 1-266-9433 e-mail: tagdij@mgyt.hu).

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 62. 259-269. 2018.

Természetes és szintetikus édesítőszeres kémiaja

Szakonyi Zsolt

Az édes íz érzés és ezzel az édes ízű szénhidrátok iránti vonzódás valószínűleg egyidős az emberiséggel. Ez könnyen érthető, hiszen a könnyen emészthető mono- és diszacharidok kiváló energiaforrást jelentenek mindig is az emberi szervezet számára, még ha évezredek keresztül csak a méz és az édes ízű gyümölcsök jöhettek is szóba nyersanyagforrásként. A spanyolországi Pauka barlang falát a kor emberének mézgyűjtési technikájának barlangrajzai díszítik, Egyiptomban piramis- és oszlopábrázolások, Mezopotámiában agyagtábla-könyvtárak vésetei tanúsítják a méz gyógyításra történő alkalmazását, az ősi indiánok pedig már 8000 évvel ezelőtt is neveltek méhcsaládokat. A XVIII. századra tehető először a cukornád, majd a cukorrépa ipari mennyiségű termesztésének és feldolgozásának elterjedése. Ennek ellenére a népeség cukor (szacharóz) fogyasztása csak a XX. század elejétől kezdett exponenciálisan nőni, míg a 1970-80-as évekre elérte a 36 kg/fő/év átlagos értéket.

A cukrok természetes eredetű, édes ízű mono-, illetve diszacharidok, melyeket a gyógyszeripar kellemetlen íz elfedésére, illetve legyengült állapotban lévő páciensek számára parenterális táplálásra alkalmaz. Általánosan véve az édesítőszeres az 1333/2008/EK rendelet meghatározása szerint olyan adalékanyagok, amelyek édes ízt kölcsönöznek az élelmiszereknek vagy az asztali édesítőszereseknek. Ugyanez vonatkozik a gyógyászati célú, általában ízelfedésre használt édesítőszeresekre is. A cukor pótlására szolgáló édesítőszereseket a cukormentes diétát választók és a cukorbetegségben szenvedők egyaránt használhatják élelmiszer és gyógyszer adalékanyagként. Többféle édesítőszer egyidejű alkalmazásával az édes ízérzetre vonatkozóan szinergista hatást érhetünk el, ugyanakkor lényegesen csökkenthető az egyes komponensek esetleges kellemetlen mellékíze.

Az édesítőszeres édesítő erejét hagyományosan az azonos tömegű szacharózéhoz viszonyítva, mint relatív édességet fejezzük ki. További fontos jellemzőjük a glikémiás indexük (utóbbit glükózhhoz, illetve fehér kenyérhez viszonyítva adhatjuk meg). Az ízprofil és glikémiás index mellett fontos jellemzőjük a hő- és pH-stabilitás is. A természetes és szintetikus édesítőszeres előállítását, farmakológiáját és alkalmazását gyógyászati, táplálkozástudományi és nem utolsósorban kereskedelmi jelentőségük miatt rendkívül sok tudományos összefoglaló közlemény és könyv tárgyalja [1–13].

A parenterális táplálásban alkalmazott monoszacharidokon kívül a diszacharidokat és az édesítőszereseket klasszikusan nem tekintjük gyógyszernek. Ugyanakkor mind a természetes, mind a felszintetikus vagy szintetikus édesítőszeres nagyon is jelentős szerepet játszanak a kellemetlen ízű gyógyszeres esetén az ízelfedésben, a cukorbetegség életminőségének javításában valamint a napjainkban nagyon komoly egészségügyi kockázatot jelentő elhízás elleni küzdelemben alkalmazva, mint cukor helyettesítők. A modern kor információs sztrádján azonban sajnos rendkívül sok dezinformációval vagy éppen félígyazással találkozhat mind a laikus, mind a szakember, ezért a hálózati gyógyszerészekre különösen nagy felelősség hárul az édesítőszeresekkel kapcsolatos információk átadásában.

A jelen közlemény rövid áttekintést ad a napjainkban használatos édesítőszeres csoportosításáról, fontosabb sajátságáról, felfedezéséről és előállításáról.

Az édesítőszereseknek számos felosztása lehetséges attól függően, hogy kémiai felépítésük, eredetük, vagy éppen glikémiás indexük alapján kívánjuk csoportosítani őket.

Felosztásuk eredet szerint:

1. természetes, vagy természetben is előforduló édesítőszeres (pl. glükóz, fruktóz, szacharóz, brazzein, sztévía);
2. felszintetikus édesítőszeres (pl. xilitol, szukralóz, aszpartám, neotám, alitám);



Dr. Szakonyi Zsolt 1992-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. PhD értekezését 1998-ban védte meg. 1997-től egyetemi tanársegéd, 2001-től adjunktus, 2007-től a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetének docense. 2012-ben „gyógyszerkémia” szakgyógyszerészi minősítést szerzett, 2013-ban habilitált a Szegedi Tudományegyetemen. „Gyógyszerészi kémia” és „Számítógépes Irodalmazás” tantárgyak oktatója. 2015-től az MTA SZAB, Gyógyszerkémiai és Gyógyszeranalitikai Munkabizottsága elnöke, 2017-től a Gyógyszerésztudományi Szakbizottság elnöke. Ezidáig 6 PhD hallgató témavezetője ill. résztémavezetője. Fő kutatási területe a monoterpénvázak β -aminosavszármazékok, 1,3-aminoalkoholok és aminodiolok előállítása, átalakítása és alkalmazása. 65 idegen nyelvű tudományos közlemény és 6 magyar nyelvű közlemény szerzője, 7 szabadalom társfeltalálója.

3. szintetikus édesítőszer (pl. szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, aceszulfám).

Mivel azonban egyes édesítőszer, bár a természetben kis mennyiségben előfordulnak, de ipari előállításuk szintetikus kémiai folyamatokon alapul, továbbá a géntechnológián alapuló előállítás is legalábbis kérdéses besorolású lehet, sokkal jobban átlátható csoportosítás a kémiai szerkezet szerint:

Felosztásuk kémiai szerkezet szerint:

1. Szénhidrát származékok

- 1.1. természetes monoszacharidok
- 1.2. természetes diszacharidok
- 1.3. kémiaiilag módosított diszacharidok
- 1.4. cukoralkoholok

2. α -aminosav származékok

- 2.1. α -aminosav monomerekből levezethető vegyületek
- 2.2. dipeptid típusú vegyületek
- 2.3. polipeptid, ill. fehérje típusú vegyületek

3. Terpén (mono-, illetve diterpénvázas vegyületek) eredetű vegyületek

4. Egyéb szintetikus származékok

1. Szénhidrát alapú édesítőszer

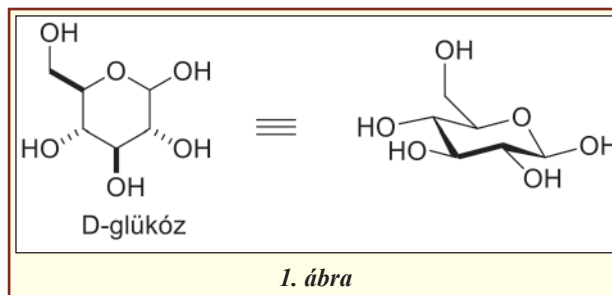
A mono- és diszacharidok, illetve ezek redukált, ún. cukoralkohol származékai tartoznak ebbe a csoportba. A monoszacharid származékok jellemzően 6 szénatomszámú aldózok vagy ketózok és származékai, de van példa 5 szénatomos (xilit) és 4 szénatomos (eritrit) cukoralkoholra is. Többségük előfordul a természetben is, de vannak szintetikus analógok is.

Glikémiás indexük a glükóznál kedvezőbb. Többségükben nem tekinthetők nullkalóriásnak.

1.1. Természetes monoszacharidok

Glükóz

[(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirán-2,3,4,5-tetraol; Glucosum anhydricum, Ph. Hg. VIII.]



A glükóz (**1. ábra**) szó a görög glukusz (γλυκύς) szóból ered, melynek jelentése édes. Más neve dextróz, illetve szőlőcukor. Szagtalan, édes ízű, fehér kristályos por. Vízben jól (1:1), alkoholban mérsékelten oldódik. Vizes oldatban egy nyílt láncú és négy gyűrűs formából álló 5 komponensű gyűrű-lánc tautomer elegyként van jelen, ennek következménye az optikai forgatóképesség mérése során tapasztalható mutarotráció jelensége, amikor is a frissen feloldott glükóz forgatóképessége folyamatosan változik a tautomer egyensúly beálltáig. Vízből kristályvízzel kristályosodik ki az α -anomer. A vízmentes glükóz

I. táblázat

Jelentősebb édesítőszer [4, 13, 14]

Édesítőszer	Szacharózhhoz viszonyított édes íz	Előállítás/izolálás éve	Bevezetés éve	Ph. Hg. VIII-ban hivatalos	Forgalomban van	E-szám
glükóz	0,7-0,8	-	-	+	+	-
fruktóz	1,7	-	-	+	+	-
szorbit	0,6-0,8	1872	1984	+	+	E420
mannit	0,7	1806	1984	+	+	E421
xilit	0,8-1	1890	1984	+	+	E967
eritrit	0,6-0,7	1848	2003	+	+	E968
szukralóz	500-700	1976	2000	+	+	E955
aszpártám	180-200	1965	1984	+	+	E951
neotám	8000-13000	1991	2009	-	+	E961
alitám	2000	1979	2011	-	+	E956
advantám	17000-20000	2011	2014	-	+	E969
monatin	1000-1400	-	-	-	-	-
monellin	1500-2000	1969	-	-	-	-
brazzein	500-2000	1994	-	-	-	-
perillartin	2000	1950	-	-	-	-
sztévia-glikozidok	250-300	?	2011	-	+	E960
szacharin-nátrium	300-500	1977	1977	+	+	E954
nátrium-ciklamát	30	1937	1984	+	+	E952
aceszulfám-kálium	130-250	1967	1984	+	+	E950

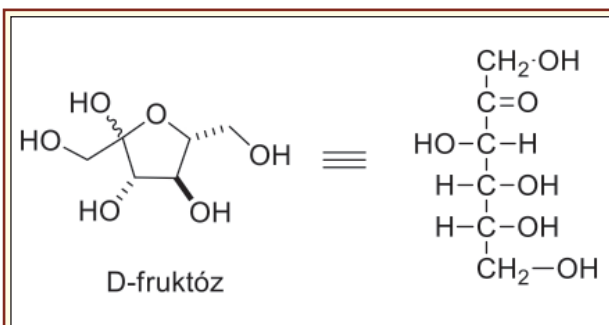
(+)-D-glükopiranoz, kémiai jellegét tekintve aldohexóz. A sejtek energia- és metabolitforrásként hasznosítják. Élő szervezetben a glükóznak csak a D enantiomerje fordul elő, melyet dextróznak neveznek.

Gyógyszerkönyvi azonossági vizsgálatára a forgatóképesség mérés és vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat mellett a Fehling-reakció alkalmas. Ennek során réz(II)-szulfát-oldat és nátrium-hidroxidos kálium-nátrium-tartarát-oldat összeöntésével frissen készített réz(II)-tartarát-oldatból a glükóz redoxi reakcióval téglavörös réz(I)-oxid csapadékot választ le. A reakció a szabad ciklofélcetálos hidroxilcsoportot tartalmazó, ún. redukáló cukrok azonosítására alkalmas [1, 15].

Leginkább a keményítő (hazánkban burgonyakeményítő) hidrolízisével állítják elő [16]. A keményítőt vízben szuszpendálják, majd híg kénsavval főzve hidrolizálják. Előbb dextrin, majd diszacharid *mal-tóz*, végül *glükóz* keletkezik. Az egészségügyben technológiai segédanyagként és infúzió formájában parenterális táplálásra alkalmazzák. Glikémiás indexe: 100.

Fruktóz

[(3*S*,4*R*,5*R*)-1,3,4,5,6-Pentahidroxihexán-2-on; *Fructosum*, Ph. Hg. VIII.]



2. ábra

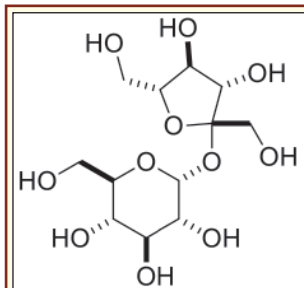
A fruktóz (2. ábra) gyakran használt nevei: gyümölcscukor, levulóz. A legédesebb cukor. Igen elterjedt a növényvilágban, főleg gyümölcsökben és a mézben található. A *fruktóz* (-)-D-arabino-hex-2-ulopiranoz. Előállítása szacharózból hidrolízissel, majd glükóztól történő elválasztással történik.

Gyógyszerkönyvi azonossági vizsgálatára a Fehling-reakció és a Szelivanov-reakció (a fruktóz savas bomlása során keletkező formaldehid rezorcinnal vörös, triarilmetán-típusú színezéket képez) alkalmas [15]. Mivel a ketózok bomlása gyorsabb, mint az aldózoké, a reakció a fruktóz és a hasonlóan, de lassabban reagáló glükóz megkülönböztetésére is alkalmas. Az egészségügyben technológiai segédanyagként és infúzió formájában parenterális táplálásra alkalmazzák. Glikémiás indexe (23) kedvezőbb a glükóznál és a szacharóznál [1].

1.2. Természetes diszacharidok

Szacharóz

(β -D-fruktofuranozil α -D-glükopiranozid; *Saccharum*, Ph. Hg. VIII.)



3. ábra

A szacharóz (3. ábra) gyakran használt nevei: nádcukor, répacukor. Szagtalan, édes ízű, fehér kristályos por. Vízben igen jól (1:0,5), alkoholban mérsékelten oldódik. Nincs félcetálos hidroxilcsoportja, nem adja a Fehling-reakciót, csak savas hidrolízis után, ami-

kor glükózzá és fruktózzá hidrolizál.

Előállítása a nádcukorból, illetve répacukorból történik lúgos főzéssel [16]. A tisztított, aprított cukorrépából, illetve cukornádból először vízzel kilúgozzák a cukrot, majd betöményítés után a növényi savakat mérszettel kicsapják. Ezután a fehérjéket koagulálják hőkezeléssel, ekkor csak a szacharóz Ca-komplexe van oldatban. Szén-dioxid bevezetésével leválasztják a kalcium-karbonátot, a vizes szüredékből csontszén tiszítás, majd átkristályosítás után nyerik a cukrot. A gyógyászatban és az élelmiszeriparban legnagyobb mennyiségben használt fehér színű, finomított szacharóz mellett elterjedten használt ún. barnacukor barna színét a benne maradt melasznak köszönheti, bár ismert karamellizált cukorral, illetve melasszal utólag színezett termék is. A barna nádcukroknak mindig „melaszos” íze van. Ez lehet intenzív karamelles, gyümölcsös, kicsit füstös. A szacharóz, mint legnagyobb mennyiségben jelenlévő összetevő ugyancsak előfordul számos napjainkban divatos édesítőszerben, pl. a „kókuszvirág-cukorban” (kb. 70%).



4. ábra: Répacukor variációk

A szacharóz nemredukáló cukor (nem tartalmaz szabad ciklofáclacetálos hidroxilcsoportot), ezért vizes oldata csak savas hidrolízis után adja a Fehling-reakciót. További azonosítási lehetőség az infravörös abszorpciós spektrofotometriás, illetve vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat [1, 15].

Számos további mono- és diszacharid is ismert és használt édesítőszer [3]. A teljesség igénye nélkül kell megemlíteni a *tagatózt*, melyet az 1980-as évek végén fedeztek fel az Egyesült Államokban; az EU-ban 2006-ban engedélyezték. A *tagatóz* a tejsavóban kinyerhető fruktóz-izomer, ketohexóz. Édessége és fizikai tulajdonságai a szacharózéhoz hasonlóak, rossz felszívódása miatt energiaértéke viszont alig harmada a cukorénak, és csak kis mértékben emeli a vércukorszintet: glikémiás indexe 3. Íze a cukortól megkülönböztethetetlen és utóíze sincs, emellett intenzív édesítőszerekkel kombinálva ízfokozó hatása. Érdekes élet-tani hatása a prebiotikus hatás, elősegíti az egészséges bélflóra fenntartását.

A *trehalóz* szintén az újabb édesítőanyagok közé tartozik: a 90-es évek óta gyártják Japánban; az EU-ban 2001-ben engedélyezték. Két glükózmolekulából álló diszacharid. Bár a természetben is előfordul, iparilag a keményítő hidrolízise és enzimes átalakítása révén nyerik. Édessége csak fele a répacukorénak.

1.3. Kémiailag módosított diszacharidok

Szukralóz

(E955; 1,6-diklór-1,6-dideoxi- β -D-fruktofuranozil-4-klór-4-deoxi- α -D-galaktopiranozid)]

A szukralóz répacukorból leszármaztatható diszacharid analóg, melyben 3 hidroxilcsoportot klórra cseréltek (5. ábra). A szerkezeti változtatás előnyös hatása, hogy a szervezetünk nem úgy ismeri fel, mint-

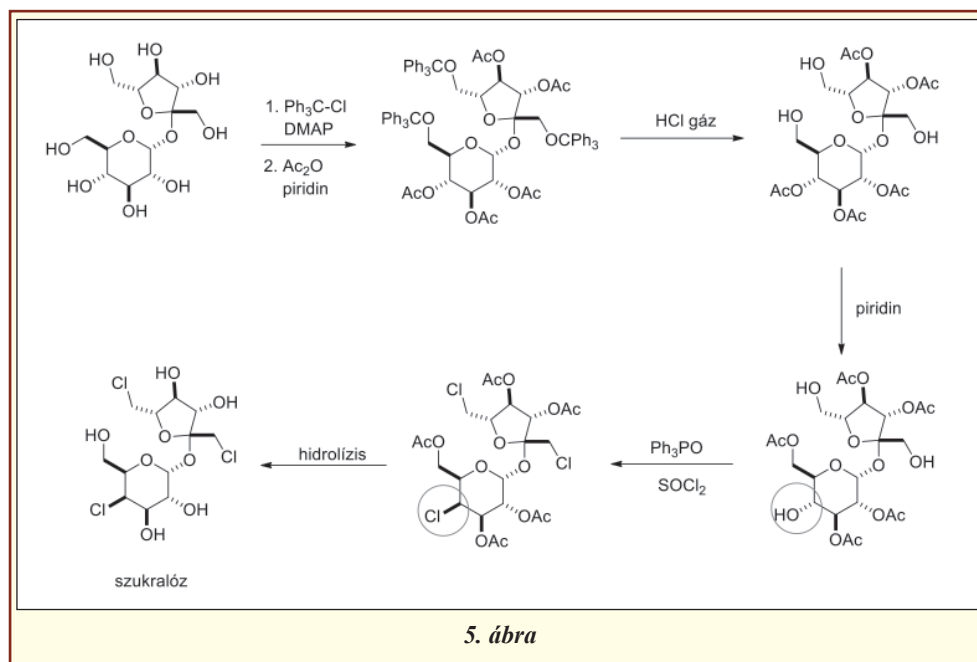
ha cukor lenne. Szintézise szacharózból indul ki. Első lépésként szelektív tritil védőcsoportokat helyeznek el a molekulán, ezt követi a maradék hidroxilcsoportok védelme acetilcsoportokkal. Ezt követi a tritil védőcsoportok eltávolítása, majd egy szelektív acilcsoport vándorlást követően alakul ki a három, klór szubsztitúcióra alkalmas funkciós csoport. A tionil-kloriddal végrehajtott hidroxil $\rightarrow$ klór csere után az utolsó lépés a maradék védőcsoportok eltávolítása.

A fent említett mellett még számos további eljárás ismert a szukralóz előállítására, ilyen pl. a hexaacetil-szacharóz enzim katalizálta részleges dezacilezése, melyet az 5. ábrán is bemutatott klór szubsztitúció, és végül a záró hidrolízis lépése követ.

A szukralóz rosszul szívódik fel a bélrendszerből, a felszívódó rész pedig nem-toxikus összetevőkre bomlik, melyek a vizelettel ürülnek. Nem befolyásolja az inzulin szekréciót, és nem okoz vércukorszint emelkedést, nem metabolizálódik energiaként. A cukornál 400–800-szor édesebb anyag. A szukralóz különösen stabil, élettartama a leghosszabb az ismert édesítők közt, de nem csupán jól tárolható, hanem ellenáll a magas hőmérsékletnek, így főzés, sőt pasztörizáció során sem bomlik. Alacsony és magas pH-n egyaránt stabil, így felhasználási köre rendkívül széleskörű lehet. Az elfogadott napi mennyiséget (ADI) testsúly-kilogrammonként 15 mg-ban állapították meg, száma: E 955.

1.4. Cukoralkoholok

Az édesítőszer egyik legnagyobb csoportját a cukoralkoholok (poliolok) alkotják. Elnevezésük onnan származik, hogy mindegyik levezethető (gyakran ipari előállításuk is ezt az utat követi) valamely monoszacharidból redukcióval. A cukoralkoholok kisebb-nagyobb mennyiségben a természetben is megtalálhatók, de előállításuk általában szintetikus úton, a megfelelő cukrok redukciójával, illetve ritkábban fermentációval történik. Glikémiás indexük jellemzően 10 körüli, felszívódás után nagyrészt változatlanul ürülnek, így energiatartalmuk is jóval alacsonyabb a megfelelő monoszacharidénál. További előnyük, hogy a szájban levő baktériumok nem képesek tápanyagként hasznosítani

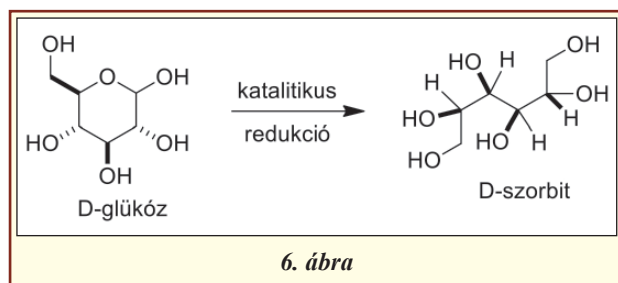


őket, ezért nem okoznak fogszuvasodást, sőt például a xilitnek kifejezett szuvasodás gátló hatást tulajdonítanak. Tömegre vonatkoztatott édes ízük 50-90%-a a szacharóznak, ezért gyakran más, erőteljesebb édesítőszerekkel kombinálva alkalmazzák őket. Az 1980-as évektől kezdődően terjedt el használatuk.

D-Szorbit

[E420; (2S,3R,4R,5R)-hexán-1,2,3,4,5,6-hexol; Sorbitolum, Ph. Hg. VIII.]

A szorbitot élelmiszerekben, a gyógyászatban emulgeálószerként, édesítőszerként (pl. diétás élelmiszerekben, cukormentes rágógumikban) és nedvességnövelő anyagként alkalmazzák. Energiatartalma alacsony, grammonként 2,6 kcal, míg a cukor 4 kilokalóriát tartalmaz. Hátránya, hogy édessége csak 60%-a a cukorénak. Nagy mennyiségben puffadást, hasmenést okozhat (ozmotikus hashajtó hatás). A természetben gyümölcsökben (pl. alma, körte, barack, szilva), illetve a kukoricában is megtalálható jelentős mennyiségben.



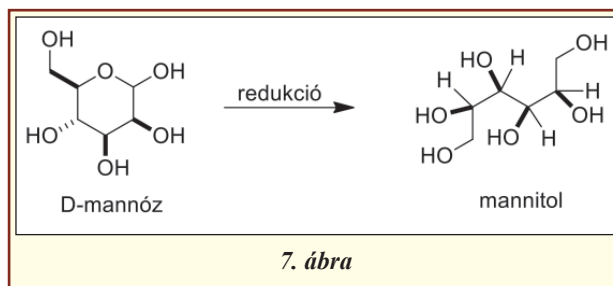
A D-szorbit ipari előállítása a D-(+)-glükóz katalitikus hidrogénezésével történik (6. ábra).

Metabolizmusa során a szorbit a májban fruktózá oxidálódik. Figyelemre méltó a folyamat regio- és sztereospecifitása. A szorbit molekulában hat oxidálható hidroxicsoporth van, a szerkezetben mégis csak a 2-helyzetű, D-konfigurációjú hidroxicsoporth oxidálódik. Ezzel szemben a 2-helyzetben L-konfigurációjú hidroxicsoporthot tartalmazó D-mannit csak lassan és igen kismértékben metabolizálódik, és nagyrészt változatlanul ürül [7].

Gyógyszerkönyvi azonosítása HPLC, illetve vékonyrétegekromatogramja, valamint ecetsavanhidriddel képzett hexaacetil-származéka alapján végezhető.

D-Mannit

[(2R,3R,4R,5R)-Hexán-1,2,3,4,5,6-hexol; Mannitolum, Ph. Hg. VIII.; E421]



A D-mannit számos növényben nagy mennyiségben előfordulhat szénatomos cukoralkohol [7]. Különösen az *Oleaceae* és az *Apiaceae* családok magas mannóz tartalmúak. A virágos kőris, *Fraxinus ornus* (*Oleaceae*) (manna) növényből nyerhető nedv nagy mennyiségű D-mannitot tartalmaz, ebből extrakcióval is nyerhető. Egyes *Laminaria* (tengeri moszat) félések is nagy mennyiségben tartalmazzák. Szintetikus előállítása során a D-mannóz redukciójával nyerik, de mikrobiológiai eljárással is elkészíthető (7. ábra). Egyes *Leuconostoc mesenteroides* (*Lactobacillaceae*) törzsek a fruktózt mannittá redukálják.

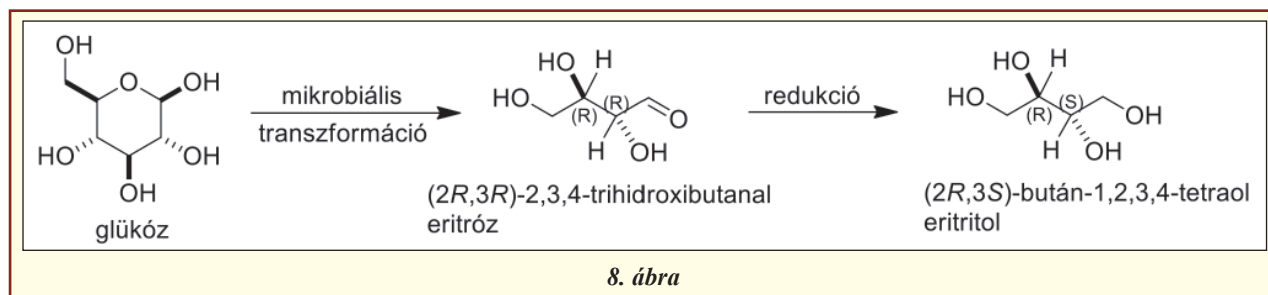
Gyógyszerkönyvi azonosítása optikai forgatóképessége, illetve vékonyrétegekromatogramja, valamint IR spektruma alapján végezhető.

D-Eritrit

[E-968; (2R,3S)-bután-1,2,3,4-tetrol; Eritritolum, Ph. Hg. VIII.]

Négy szénatomos cukoralkohol. Kis mennyiségben megtalálható körtében, dinnyében, szőlőben, és erjesztéssel készült ételekben: borban, sajtban. Kereskedelmi mennyiségben szacharóz, melasz vagy keményítő *Moniliella pollinis*, *Trichosporonoides megachilensis* vagy *Aureobasidium* segítségével végzett erjesztésével, majd azt követően a kapott eritróz redukciójával állítják elő (8. ábra) [6, 7, 13].

Bár magát a molekulát már 1848-ban felfedezték, mégis a cukorpótló édesítőszer, azon belül is a cukoralkoholok elterjedésével, 1990-ben alkalmazták először édesítőszerként, míg az EU-ban 2006-ban engedélyezték használatát. 60-90%-ban felszívódik a bélből, a vesén keresztül gyakorlatilag változatlanul



ürül. Glikémiás indexe gyakorlatilag 0. Édes íze megközelíti a mannit és xilit édes ízét.

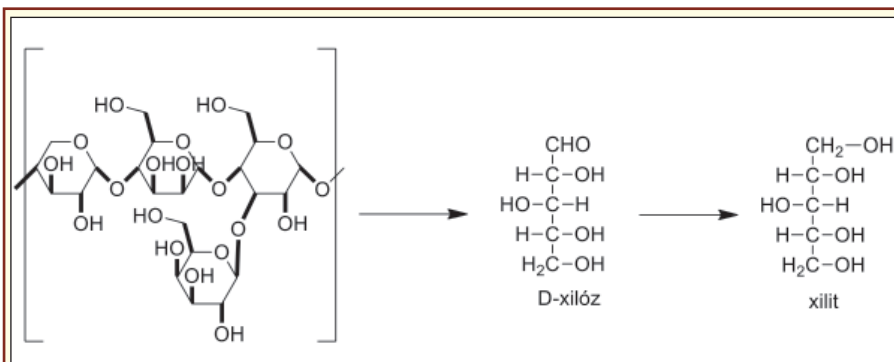
Xilit

[(2R,3r,4S)-pentán-1,2,3,4,5-pentol; *Xylitolum*, Ph. Hg. VIII.]

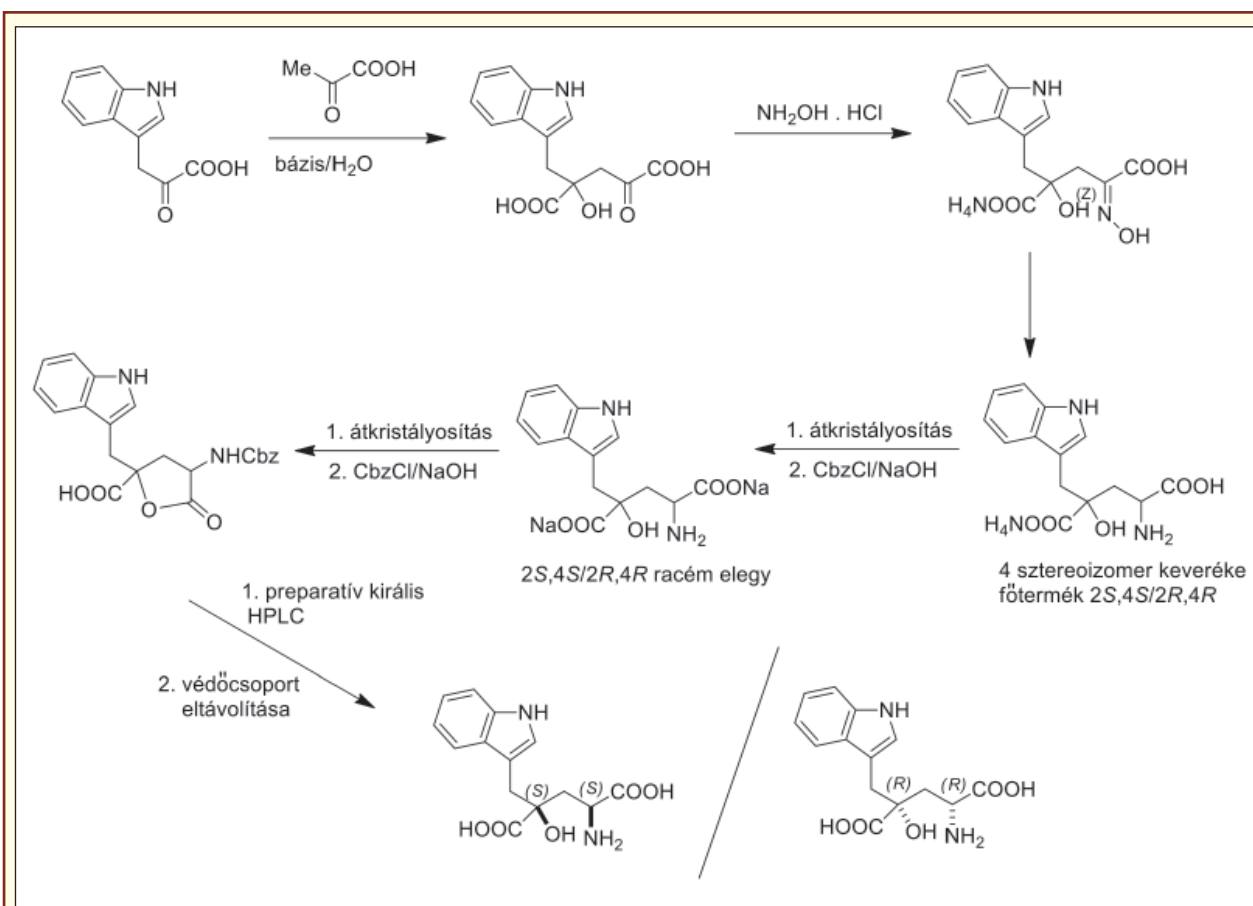
A xilitol = xilit a xilóz nevű aldopentózból származtatható cukoralkohol, napjaink elterjedten használt édesítőszer. A természetben is előfordul kis mennyiségben, felfedezhető a zöldségekben, gyümölcsökben, sőt maga az emberi test is termeli. Nyírfacukor néven is ismert, ami egy magyar fantázianév a xilitre, és arra utal, hogy a xilitet először nyírfából

vonták ki, illetve a nyírfá faanyagában nagy mennyiségben előforduló hemicellulózt használják napjainkban is Európában ipari gyártására [7].

A xilit gyümölcsökből és zöldségekből történő kivonása nem gazdaságos. Nagyobb mennyiségben hemicellulózt tartalmazó növényi rostból állítják elő, neve ellenére azonban ez is kukoricarostból készül. A szacharózzal megegyező édes íze, de 1/3 kalóriát tartalmaz, glikémiás indexe: 7. A xilit gyártása során hemicellulóztartalmú (a xilóz mellett mannóz, galaktóz, ramnóz, arabinóz stb.) mezőgazdasági vagy erdészeti alapanyagokat aprítás után a nagy nyomáson és magas hőmérsékleten sósavval hidrolizálják, az így keletkező monoszacharidoktól elválasztják a xilózt. Ebben a fázisban különösen fontos a galaktóz eltávolítása, mivel ebből a szennyezésből a későbbiekben galaktitol keletkezik, mely kataraktát okozhat. A xilózt ezután vagy vegyi úton nagy nyomáson és magas hőmérsékleten Raney-Ni katalizátoron redukálják, vagy fermentációval alakítják xilitté (9. ábra).



9. ábra



10. ábra

2. α -Aminosav származékok

2.1. α -Aminosav monomerből levezethető vegyületek

Monatin

[(2*S*,4*S*)-4-amino-2-hidroxi-2-(1*H*-indol-3-ilmetil)-pentándisav]

Fehér színű, kristályos vegyület. Bár a vegyületet szintetikusán állítják elő az édesítőipar számára, a természetben is előfordul kis mennyiségben a dél-afrikai Transvaal tartományban élő *Sclerochiton ilicifolius* nevű növény kérgében és gyökerében. Kb. 1000–1400-szor édesebb, mint répacukor. Előnye, hogy gyakorlatilag 0 az étkezési energiatartalma. A lebontása során sem keletkezik belőle szénhidrát, továbbá a szaccharimid-nátriummal ellentétben nincs keserű vagy fémes utóíze. Négy sztereoizomerje van, melyek kombinálhatók egymással vagy akár szénhidrátokkal is.

Hátránya, hogy az α -helyzetű aminosocsoport és a γ -helyzetű karboxilcsoport reakciójával könnyen alakul át laktám típusú vegyületté: 50 °C-on, pH = 7 értéknél három óra alatt az egész mennyiség átalakul, és az így kapott γ -laktám elveszíti az édes ízét, ráadásul a laktám-alak sztereoizomerje keserű ízű. Az utóbbi években több szabadalom is született a szintetikus előállítására, az egyik lehetséges utat mutatja be a **10. ábra** [17, 18].

2.2. Dipeptid típusú vegyületek

Aszpartám

[*N*-(*L*- α -aszpartil)-*L*-fenilalanin-1-metilészter; *Aspartamum*, Ph.Hg. VIII.]

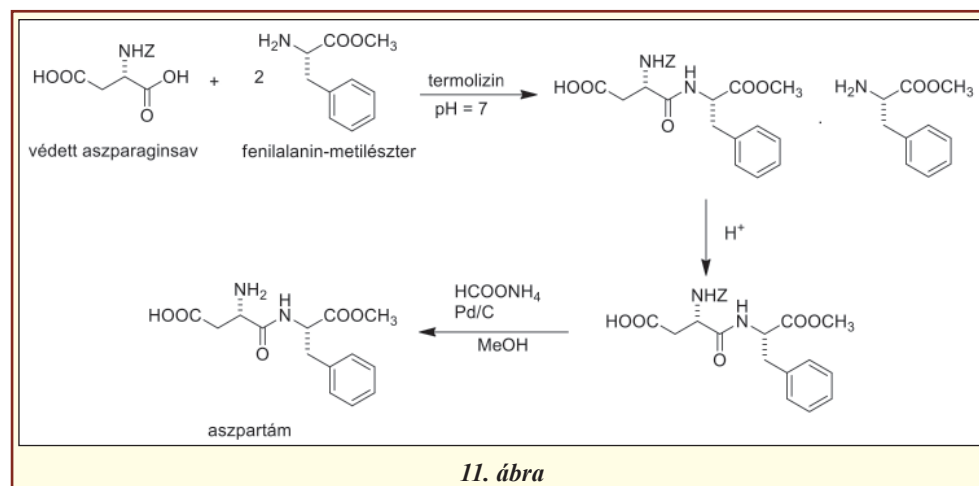
Két természetes aminosav, *L*-aszparaginsav és *L*-fenilalanin (illetve annak metilésztere) összekapcsolásával előállított dipeptid. A répacukornál 180–200-szor édesebb.

1965 decemberében *Jim Schlatter* kémikus az emésztőrendszeri fekélyek kezelésére alkalmas anyagokat kutatott a G.D. Searle laboratóriumában. A fe-

kélygyógyszer teszteléséhez Schlatternek a gyomorban előforduló tetrapeptideket kellett előállítania. A tetrapeptid laboratóriumi szintézisének egyik lépése köztes dipeptidek előállítása volt – ezek között állították elő az aszpartil-fenilalanin-metilésztert, későbbi ismertebb nevén aszpartámot. Schlatter a munka folyamán kontaktusba került az anyaggal, így amikor később édes ízt érzett rájött, hogy az csak valamelyik laborban vizsgált anyagtól származhat. Kávéba keverve rögvest megkóstolták munkatársával az anyagot és örömmel tapasztalták, hogy elmaradt a korabeli édesítőszerre jellemző keserű utóíz. A klasszikus peptidkapcsolási reakciók mellett az aszpartám szintézisére számos ipari eljárást dolgoztak ki [5]. Ezek közül az egyik leggazdaságosabb módszer során a védett aszparaginsavat enzimes úton, termolizin segítségével kapcsolják a fenilalanin-metilészterrel, majd ezt követi a védőcsoport eltávolítása (**11. ábra**).

Csak a fenilketonuriásokra veszélyes. Az aszpartám alkotóelemei: az aszparaginsav, a fenilalanin és metanol. Az aszparaginsav egy „nem esszenciális” aminosav. Fontos szerepe van a DNS-szintézisben, a vizeletkiválasztásban, illetve neurális jelátvivő anyagként. A fenilalaninhoz köthető fenilketonuria néven ismert öröklött betegség: a fenilketonuriás szervezete nem állítja elő kellő mennyiségben a fenilalanin feldolgozásához szükséges enzimet – a fenilalanin ilyenkor fenilketonként jelenik meg a vizeletben. Az aszpartám talán a világon legtöbbször vizsgált gyógyszervegyület-élelmiszer adalék, az EU Élelmiszerügyi Tudományos Bizottsága (SCF) 1984-ben, 1987-ben, 1992-ben és 2002-ben vizsgálta és találta biztonságosnak. Legutóbb 2009-ben végeztek az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) felkérésére 5 éves átfogó vizsgálatot, mely ugyancsak megnyugtató eredménnyel zárult.

Bár elméletileg 4 lehetséges diasztereoizomer képzeltető el, kettő íztelen, egy keserű ízű és csak az *aszpartám* édes. Az *aszpartám* és származékai édesíz-szerkezet összefüggéséről elmondható, hogy a C-terminális karbonsav észter kell legyen, valamint

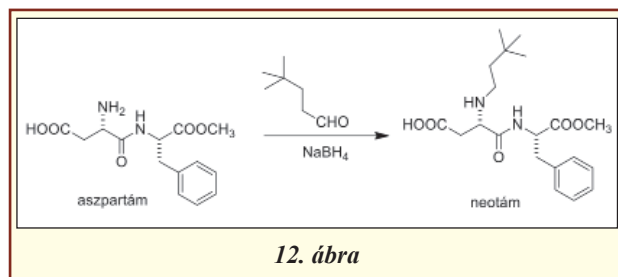


néhány fontos kivételtől eltekintve, az aszparaginsav aminosocsoportján sem lehet szubsztituens, ellenkező esetben az édes íz elveszik. Ugyancsak fontos kritérium a szabad aminosocsoport és az észtercsoport közötti távolság. Hivatalos a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben, ahol is azonosítási eljárását UV, IR referencia spektru-

mok segítségével, illetve vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal kell elvégezni. Legfontosabb lehetséges szennyezői a hidrolizátumai, melyekre a Gyógyszerkönyv HPLC segítségével vizsgáltat.

Neotám

[E961; *N*-[*N*-(3,3-dimetilbutil)-*L*- α -aszpartil]-*L*-fenilalanin-1-metilészter]



A *neotám* az aszpartámhoz hasonlóan dipeptid típusú vegyület, melyet először 1991-ben állítottak elő [5]. Az aszpartám származékának tekinthető, az aszpartám dimetil-vajsavalehiddel végrehajtott redukív alkilezésével készítik el (12. ábra). Vízben jobban oldódik és sokkal stabilabb az aszpartámnál. A bázikus nitrogénre bevitt nagy térkitöltésű szubsztituensnek köszönhetően metabolizmusa megáll az észter csoport hidrolízisének, a peptidáz enzimek a peptidkötést már nem tudják bontani (nincs fenilalanin felszabadulás, fenilketonuriások is biztonságosan fogyasztathatják).

Kellemes ízű, mellék-, illetve utóíz nélküli édesítőszer. Édesítőereje legnagyobb az ismert és használt édesítőanyagok közül: 7000-13000-szer erősebb a répacukornál. Az USA-ban 2002-ben engedélyezték, számos más országban is felhasználható (E961).

Alitám

(E956)

Az *alitámot*, amely az aszpartámhoz hasonlóan két aminosav (aszparaginsav, alanin) és a tetrametil-tietanilamin kapcsolódásával épül fel, 1979-ben fedezték fel a Pfizer kutatói. Előállítás diizopropil-

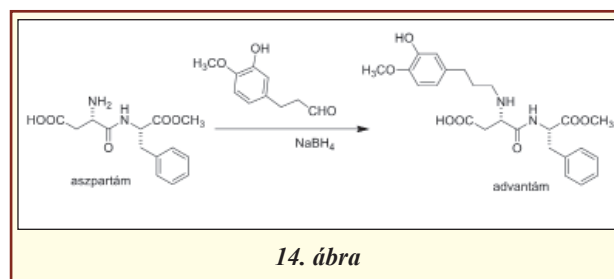
ketonból indul ki, melyet első lépésben α, α' -helyzetben bromoznak, majd ezt követi a tietán, majd amino-tietán gyűrű kiépítése (13. ábra). A következőkben két konvencionális peptid kapcsolási reakciót hajtanak végre, melyek eredményeként kapják az alitám molekuláját. Bár a dipeptid egyik aminosav része, hasonlóan az aszpartámhoz a glutaminsav, a másik rész egy 3-amino-tietán gyűrűvel kapcsolt alanin, így még a peptidkötés bomlása esetén sem kell számolni semmilyen veszéllyel a fenilketonuriások esetében sem.

Az alitám mintegy 2000-szer édesebb a cukornál, széles pH és hőmérséklet-tartományban stabil, jól oldható vegyület, más édesítőszerrel kombinálva erős szinergetikus hatást mutat. Aclame márkanéven forgalmazzák. Nem tartalmaz fenilalanint, így fenilketonuriások is fogyaszthatják.

Advantám

[E969; *N*-[*N*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-*L*- α -aszpartil]-*L*-fenilalanin-1-metilészter]

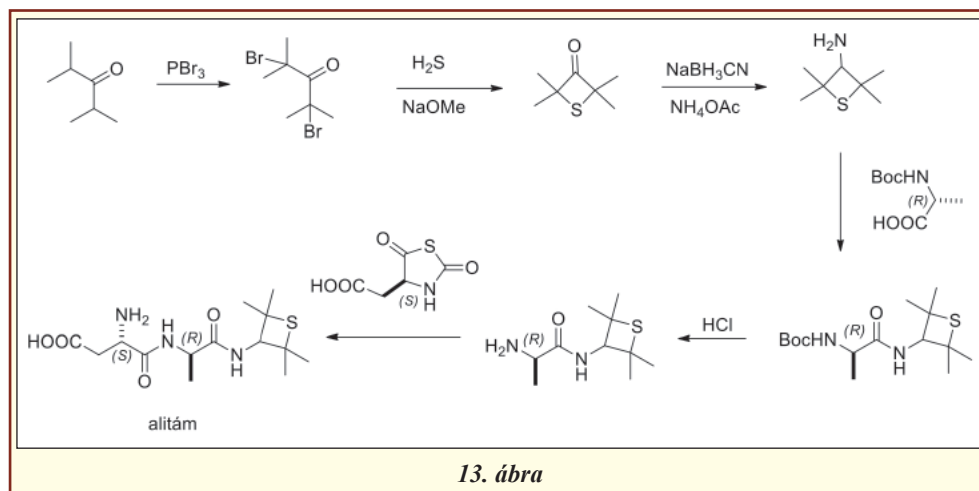
Az egyik legújabb, az EU-ban 2013-ban engedélyezett dipeptid-típusú édesítőszer. Mintegy 17000-20000-szer édesebb tömegre vonatkoztatva a szacharóznál. Előállítása aszpartámból és az izovanillinból nyerhető 3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propionaldehidből történik (14. ábra).



2.3. Polipeptid, ill. fehérje típusú vegyületek

Monellin

A *monellin* egy peptid-típusú édesítőszer, melyet 1969-ben izoláltak az Afrika trópusi vidékein (Mozambik, Eritrea, Angola, Sierra Leone) előforduló *Dioscorea oppositifolia* gyümölcséből. Molekulatömege 10,7 kDa, 2 nemkovalens kötéssel kapcsolódó peptidláncból épül fel. Moláris édesítő értéket tekintve kb. 100.000-szer, míg tömeget tekintve kb. 2000-szer édesebb a



szacharóznál, de az édes íz pH függő: pH<2 és pH>9 tartományokban íztelen. Alacsony pH-n illetve hőkezelésre peptid volta miatt denaturálódik. Transzgenetikus élesztőben is termeltetik, de szilárd fázisú peptidszintézise is ismert. Az USA-ban és az EU-ban nem engedélyezett, de a távol-keleten, pl. Japánban igen [6, 9, 13].

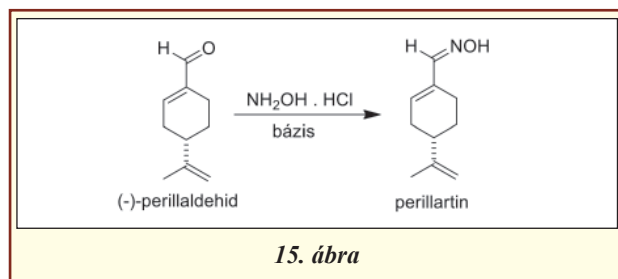
Brazzein

1994-ben egy növényi enzimként izolálták az afrikai (Gabon, Kamerun) *Pentadiplandra brazzeana* növény gyümölcsének magjából. 54 aminosavból felépülő peptid, mely pH = 2-ig, ill. 98 °C-ig (2 órán keresztül) stabil. A *brazzein* relatív édessége 500-2000-szeres a szacharózhoz viszonyítva. Kedvező ízprofilja és hőstabilitása miatt a *brazzein* különösen ígéretesnek tűnik élelmiszeripari felhasználásra. Jelenleg genetikailag módosított kukoricában állítják elő, így 1 tonna száraz GMO kukoricából kb. 1 kg *brazzein* nyerhető tiszta formában [13].

3. Terpén (mono- illetve diterpénváz) eredetű vegyületek

Perillartin

[(S)-4-(prop-1-én-2-il)ciklohex-1-én-karbaldehyd-oxim]

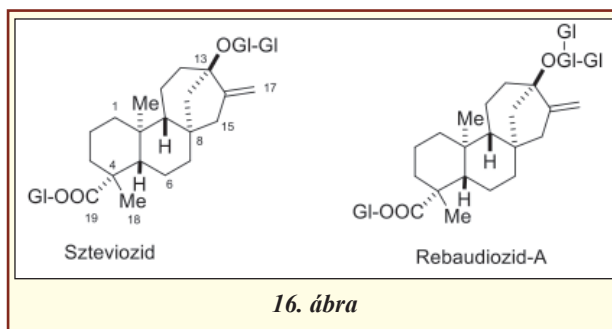


A *perillartin* fehér színű kristályos anyag. 2000-3000-szer édesebb, mint a szacharóz. A természetben is előfordul az árvacsalfélék közé tartozó feketecsalánban (*Perilla frutescans*). Édesítőszerként használják a Távol-keleten, elsősorban Japánban és Kínában. Dohányárukban, rágógumiban fordul elő. Étkezési energiát nem tartalmaz. Egy természetes illóolaj komponensből, perillaldehydből állítják elő hidroxilaminnal (**15. ábra**) [7, 13].

Sztevia-glikozidok

A jázminpakóca (*Stevia rebaudiana*) más néven sztevia (stevia), az őszirózsafélék családjába tartozó évelő növény, mely Dél-Amerikában őshonos és édes levele révén régóta használt fűszer- és gyógynövény az őslakosok körében. A növény első tudományos leírása (1899, *Bertoni*) már említi a levelek édes ízét, bár a dél-amerikai indiánok ekkor már évszázadok óta használták.

2011-ben az Európai Unió engedélyezte a növény szárított levelének és a belőle kivont sztevia-



glikozidoknak édesítőszerként való használatát. Levélét, ill. az abból kinyerhető és az édes ízért felelős szteviolozidokat sokféle édesítőszerként használják, ízhátása azonos tömegű cukorénál kb. 300-szor erősebb. Nagyobb mennyiségben fogyasztva kesernyész utóíz alakul ki, amely az édesgyökérre emlékeztet. A növény kivonatában eddig több mint 11 féle molekulát határoztak meg, melyek jellemzően az édes íz mellett eltérő mértékben keserű ízhátást is okoznak. A növényben előforduló szteviol-glikozidok egy diterpén aglikonból, a szteviolból és a 13-as, illetve a 19-es szénatomhoz kapcsolódó cukor egységekből épülnek fel. A glikozidok közül a legjelentősebb a *szteviolozid*, illetve a *rebaudioside A* (**16. ábra**).

A cukrok között előfordul a glükóz (Gl), a ramnóz (Rha) és a xilóz (Xyl). A 19-es szénatomhoz mono- vagy diszacharid, a 13-aszhoz di- vagy (elágazó) triszacharid kapcsolódhat. Az izolálás során először a növény leveleiből víz és alkohol segítségével kivonják és tisztítják az édes ízű szteviol-glikozidokat. A második szakaszban pedig kikristályosítják a szteviol-glikozidokat az oldatból [13, 19, 20].

A *szteviát* a világ különböző részein ételek és italok édesítésére használják és főzésre is alkalmas, mert a hatóanyaga nem bomlik le a melegítéstől.

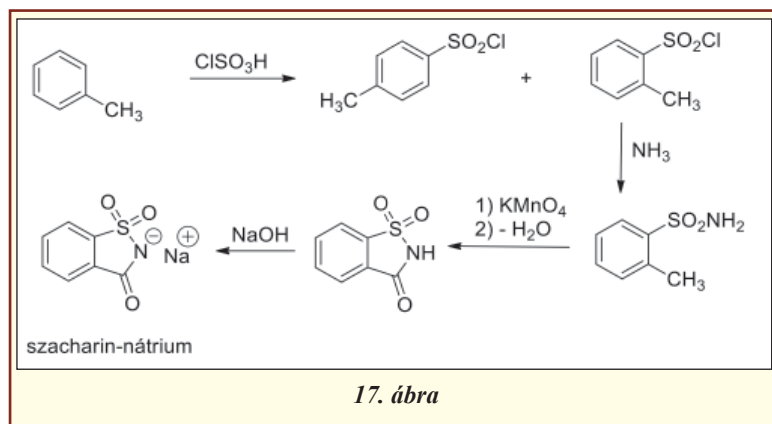
4. Egyéb szintetikus származékok

Általában kismolekulájú, teljes egészében szintetikus úton előállított vegyületek. Jellemzően nem, vagy csak kis mértékben szívódnak fel a gyomor-bél traktusból. Általában biotranszformáció nélkül, változatlanul ürülnek, így többségükben nullkalóriásnak tekinthetők.

Szacharin-nátrium

[E954; [1,2-benzizotiazol-3(2H)-on]-1,1-dioxid-nátrium-só; *Saccharinum natricum*, Ph.Hg. VIII.]

1879-ben *Constantine Fahlberg* fedezte fel [5, 21]. Nulla kalóriás édesítő, mely 300-600-szor édesebb a szacharóznál. Hátránya a kesernyész utóíz. Több ipari előállítása ismert, klasszikus szintézise a kőolaj frakcionált lepárlásából nyerhető toluolból indul ki. Az első lépésben a toluol szulfonálása megy végbe klórszulfonsavval, amikor is *para*- és *orto*-tolil-klórszulfonsav keletkezik. Az egyik lehetséges úton a két



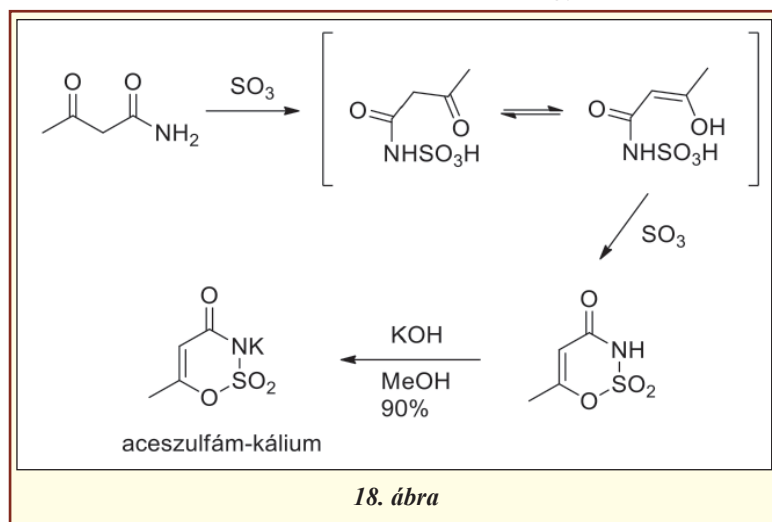
izomert ebben a fázisban választják el egymástól, majd ezt követi a szulfonamid-képzés. A következő lépésben *orto* helyzetű metilcsoport karbonsavvá oxidációja, és végül egy dehidrációs gyűrűzárás vezet a szacharinhoz, melyből egyszerű sóképzéssel kapják a szacharin-nátriumot (**17. ábra**). Alternatív lehetőség, ha a két izomert a gyűrűzárás fázisában választják el, ugyanis a *para*-szubsztituált származéknál ez nem lehetséges, így lényegesen eltérnek a két vegyület kémiai sajátosságai.

Az 1970-es években kimutatták, hogy szacharin-nátrium patkányoknál nagy mennyiségben alkalmazva hólyagrákot idézhet elő, de embernél ilyen hatást soha nem tapasztaltak, és 1992-ben kiderült, hogy a rákkeltő hatás fajspecifikus volt. Mára úgy tűnik, a szacharin az egyik legbiztonságosabb szintetikus édesítő. A napi megengedett beviteli mennyiség (ADI): 2,5 mg/testsúlykg → 70 kg-os felnőtt – 175 mg ~ 0,5-1 kg szacharóz, íz alapján). A bélből lassan szívódik fel, azonban – mivel a szervezet nem képes metabolizálni – változatlan formában kiürül.

Aceszulfám-kálium

(Acesulfamum kalicum, Ph. Hg. VIII.)

Fehér vagy csaknem fehér, kristályos por. Vízben oldódik, acetonban és etanolban alig oldódik. Mellékíze nincs, hő hatására nem bomlik. 1967-ben egy vé-



letlennek köszönhetően fedezte fel a Németországban működő Hoechst vállalat egyik kutatója, amikor néhány vegyi anyag reakciója során édes ízt vett észre az ujjain. Fehér kristályos anyag, melynek intenzív édes íze van, ami főzéskor és sütéskor is megmarad.

Számos szabadalmi eljárás ismert előállítására [5], ezek közül talán az egyik legegyszerűbb során acetyl-acetamidból indulnak ki, melyet feleslegben lévő kéntrioxiddal reagáltatnak, majd a keletkező dioxo-oxatiazinont ekvivalens kálium-hidroxiddal reagáltatva jutnak a termékhez (**18. ábra**) [22].

Az aceszulfám mintegy 200-szor édesebb, mint a szacharóz, vele ellentétben azonban a szerkezet nem hasznosítja, és így nem biztosít energiát. Számos édesítőszerrel szinergizál édesítő hatását tekintve, ezért gyakran használják kombinációban is. A szerkezetben nem bomlik le, változatlan formában kiürül a beleken keresztül. A napi megengedett beviteli mennyiség (ADI): 9,0 mg/testsúlykg, száma: E 950.

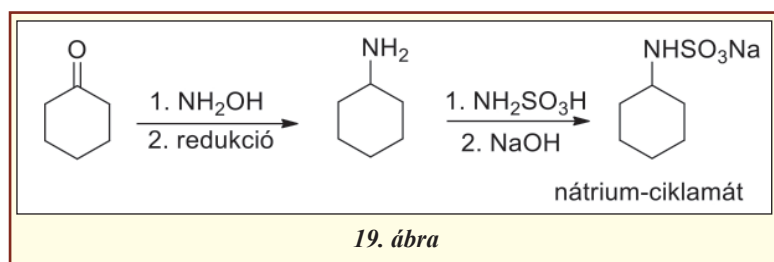
Nátrium-ciklamát/Kálium-ciklamát

A nátrium-ciklamátot egy véletlen baleset során fedezte fel egy diákkörös hallgató, Michael Sveda 1937-ben az Illinois-i Egyetemen, lázcsillapító hatású vegyületek szintézise közben. A laborban dohányzott, letette a cigarettát az asztalra, majd mikor felvette, édes ízt érzett szájában, valószínűleg a laborasztalra szóródott nátrium-ciklamátnak köszönhetően.

A nátrium-ciklamát előállítása rendkívül egyszerű [5, 23]. Ciklohexanonból redukív aminálással ciklohexil-aminhoz jutnak, melynek szulfaminsavval végzett szulfonálását követően nátrium-hidroxidos kezeléssel kapják a kívánt vegyületet (**19. ábra**).

A ciklamát fehér, kristályos por, keserű utóíz nélküli, a hőkezelésnek ellenálló édesítőszer. A káliumsó is használatos. Fehér, szagtalan kristályai a szacharóznál mintegy 35-ször édesebbek, száma: E 952. A ciklamát az emésztőcsatornán nagy részt változatlanul és felszívódás nélkül halad át, azonban az emberek mintegy 25%-ában jelen levő egyes bélbaktériumok egy részét ciklohexil-aminra bontják, ami veseproblémákat okozhat.

Összefoglalva elmondható, hogy a modern táplálkozási ajánlásokban megfogalmazott, a cukrok (azon belül is elsősorban a szacharóz) mennyiségének csökkentésére vonatkozó javaslatokhoz reális alternatívát nyújtanak a cukorhelyettesítők és



mesterséges édesítőszer [24]. A felszintetikus és szintetikus édesítőszer a tudomány jelenlegi állása szerint biztonságosan alkalmazható helyettesítők. Az alkalmazás célja, valamint a felhasználás módja az, ami alapján célszerű megválasztani a megfelelő édesítőszert, szem előtt tartva, hogy az egyes kombinációk alkalmazása jelentősen csökkentheti az esetleges mellékhatások (pl. egyes cukoralkoholok hashajtó hatása) vagy kellemetlen mellékízek (pl. szacharin-nátrium) érvényesülését.

IRODALOM

1. Fülöp, F., Noszá, B., Szász, G., Takácsné Novák, K.: Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest 2010.
- 2. Tarnavölgyi, G.: Élelmzési Ip. 63, 230-235 (2009).
- 3. Tarnavölgyi, G.: Élelmzési Ip. 63, 217-222 (2009).
- 4. Schiffman, S.S., Reilly, D.A., Clark, T.B.: Physiol. Behav. 23, 1-9 (1979).
- 5. Ager, D.J., Pantaleone, D.P., Henderson, S.A., Katritzky, A.R., Prakash, I., Walters, D.E.: Angew. Chem. Int. Ed. 37, 1802-1817 (1998).
- 6. Douglas Kinghorn, A., Chin, Y.-W., Pan, L., Jia, Z.: Natural Products as Sweeteners and Sweetness Modifiers. In: Comprehensive Natural Products II. Elsevier (2010).
- 7. Baines, D., Seal, R. (eds): Natural food additives, ingredients and flavourings. Woodhead Publ, Oxford (2012).
- 8. Aidoo, R.P., Depypere, F., Afoakwa, E.O., Dewettinck, K.: Trends Food Sci. Technol. 32, 84-96 (2013).
- 9. Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., Chakraborty, R.: J. Food Sci. Technol. 51, 611-621 (2014).
- 10. Shankar, P., Ahuja, S., Sriram, K.: Nutrition. 29, 1293-1299 (2013).

- 11. Philippe, R.N., De Mey, M., Anderson, J., Ajikumar, P.K.: Curr. Opin. Biotechnol. 26, 155-161 (2014).
- 12. O'Brien-Nabors, L.: Alternative sweeteners 4th Ed., CRC Press, Taylor & Francis, New York, 2016.
- 13. Caroch, M., Morales, P., Ferreira, I.C.F.R.: Food Chem. Toxicol. 107, 302-317 (2017).
- 14. Cardello, H.M.A.B., Da Silva, M.A.P.A., Damasio, M.H.: Plant Foods Hum. Nutr. 54, 119-129 (1999).
- 15. Fülöp, F., Lázár, L. (szerk.): Gyógyszerészi kémia gyakorlatok. Szegedi Tudományegyetem, Szeged 2015.
- 16. Eszterle, A.: Cukoripar. 55, 144-154 (2002).
- 17. Amino, Y., Kawahara, S., Mori, K., Hirasawa, K., Sakata, H., Kashiwagi, T.: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 64, 1161-1171 (2016).
- 18. Nakamura, K., Baker, T.J., Goodman, M.: Org. Lett. 2, 2967-2970 (2000).
- 19. Rao, A.B., Prasad, E., Sridhar, G.R.S., Ravikumar, Y.V.L.: Adv. Biosci. Biotechnol. 03, 327-335 (2012).
- 20. Rao, A.B., Reddy, G.R., Ernala, P., Sridhar, S., Ravikumar, Y.V.L.: Int. J. Food Sci. Technol. 47, 2554-2560 (2012).
- 21. Fahlberg, G., Remsen, I.: Chem. Ber. 12, 469-473 (1879).
- 22. Schmidt, E., Clauss, K.: U.S. Pat. 4 625 024, 1986 [Chem. Abstr. 1986, 105, 24 281].
- 23. Aparnathi, K.D.: Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci. 6, 1283-1296 (2017).
- 24. Lugasi, A.: Orv. Hetil. 157(Suppl. 1.) 14-28 (2016).

SZAKONYI, Z.: *Chemistry of natural and artificial sweeteners*

Nowadays artificial sweeteners have got an increasing interest in both pharmaceutical and food industry because of obesity and diabetes are major problems throughout the world. These artificial sweeteners might provide solution of the problem because of their less calorie content.

Although these additives are the most frequently studied and examined chemical substances all over the world and several of them are official in European Pharmacopoeia, many of false allegations can be found on internet about their toxic side effects. The manuscript gives a short overview about the most frequently applied natural and artificial sweeteners according their chemical classification, their natural occurrence or typical industrial synthesis.

Gyógyszerkémiai Intézet, Szegedi Tudományegyetem, 6720, Szeged, Eötvös u. 6.

Tájékoztató farmakobotanikai tanulmányútról

A soron következő kirándulást terveink szerint a Tihanyi-félszigeten tartanánk 2018. június 16-án. Tihanyban a természeti értékek és kulturális örökség tanulmányozásakor megtekintjük a dr. Bittera Gyula által létesített „Tihanyi levendulást” is. A helyszín kiválasztását indokolta, hogy

1. Dr. Bittera Gyula neves gyógyszerész és illóolaj szakértő születésének 125. évfordulójára emlékezünk 2018-ban (munkásságáról 2018. február 7-én tartott előadást Dános Béla a Magyar Mezőgazdasági Múzeum és Könyvtár „Természetvizsgálók régen és ma” c. előadássorozata keretében; az előadás anyagának megjelenése várható a Gyógyszerészetben is).

2. Évek óta választás dönt az év gyógynövénye címről. A 2018-as esztendőben ezt a rangos címet a levendula nyerte el.

A tanulmányút előkészítése megkezdődött. Az időpontról, valamint a vonatkozó programról az MGYT honlapján és a Gyógyszerészetben találnak tájékoztatást az érdeklődő kollégák.



Tisztelettel a tanulmányút szervezői és vezetői

MINŐSÉG A GYÓGYSZERÉSZETBEN

A Gyógyszerészet 2016. májusi számában indítottuk el a „Minőség a gyógyszerészetben” c. sorozatot melynek be-
köszöntőjében [Gyógyszerészet 60, 275 (2016)] Bódis Attila a sorozat koordináló szerkesztője röviden indokolta
a témaválasztást, tájékoztatott a szerkesztőség céljairól és közzétette a sorozat témalistáját is.

Az eddig megjelent közlemények:

- Paál Tamás: Minőségbiztosítás a gyógyszertárban [Gyógyszerészet 60, 276-279 (2016)],
- Hegedűs Géza Komlóssy Éva: A minőségbiztosítás új lehetőségei és eszközei: minőség kockázat kezelés [Gyógyszerészet 60, 345-352 (2016)],
- Kiss Ferencné: Minőségbiztosítás a gyógyszer-nagykereskedelemben [Gyógyszerészet 60, 408-411 (2016)],
- Kemény Vendel, Barótfi Szabolcs, Bende Balázs, Szakolczai-Sándor Norbert: GCP szabályozás általános is-
mertetése, jogszabályok és guideline-ok [Gyógyszerészet 60, 587-599 (2016)],
- Kőszeginé Szalai Hilda és Kósa Tibor: A gyógyszergyártás és gyógyszer-nagykereskedelem szabályozása az
Európai Unióban és hazánkban [Gyógyszerészet 60, 643-651 (2016)],
- Détári Gabriella: Gyártói minőségbiztosítási feladatok hatóanyaggyártás és -forgalmazás esetén [Gyógysze-
részet 60, 652-655 (2016)],
- Hornok Katalin: A GLP szabályozás általános ismertetése, jogszabályok és guideline-ok I. és II. rész [Gyógy-
szerészet 61, 77-83 (2017) és 61, 131-137 (2017)],
- Ziegler Ildikó: Gyártói minőségbiztosítási feladatok készítménygyártás esetén – I. és II. rész [Gyógyszerészet
61, 259-265 (2017) és 61, 789-101 (2017)],
- Dávid Ádám, Zsigmond Zsolt: Validálás, validálási koncepciók – I. és II. rész [Gyógyszerészet 61, 400-406
(2017) és 61, 451-456 (2017)],
- Csóka Ildikó: Az oktatás minőségbiztosítási aspektusai – I és II. rész [Gyógyszerészet 61, 588-597 (2017) és 61,
65 9-664 (2017)],
- Pálfiné Goóts Herta: Van, ami nincs? A helyes szabályozási gyakorlat, avagy a „Good Regulatory Practice”
[Gyógyszerészet 61, 707-714 (2017)],
- Becskeházi-Tar András: Minőségbiztosítás, minőségirányítás és nyitott kérdései a kórházi gyógyszerészetben
I-II. rész [Gyógyszerészet 62, 148-155; 211-219 (2018)]

Sorozatunk következő cikkében a minőségtervezés és a folyamatmenedzsment szempontjait ismertetjük.

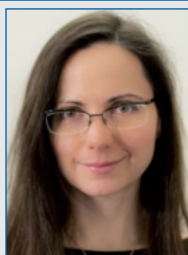
A minőségbiztosítás új lehetőségei és eszközei: Minőségtervezés és folyamatmenedzsment

Konta Melinda

A tervezett minőség elve, a „Quality by Design” (QbD) egy olyan új paradigma, ahol a harmonizált mi-
nőségbiztosítási rendszer érvényesül a termék egész
életciklusán keresztül, hangsúlyozva a kockázatmen-
edzsment és a tudományos eredmények szoros kap-
csolatát. A paradigmaváltás lényege, hogy a fejlesztési
munka során, a komponensek, a paraméterek és a fo-
lyamat kölcsönhatásainak elemzése révén megpróbál-
juk megelőzni és kizárni az előre nem látható véletlen-
szerűségek bekövetkezését, illetve megcélizzuk a va-
riabilitás csökkentését.

A filozófia nem köthető szorosan egy hatósági
ajánláshoz vagy szabványhoz, inkább egy komplex
gondolkodásmódot és szemléletet foglal magába. A
gyógyszerkészítmények gyártását szabályozó előírás-
sok mellett (GMP – Good Manufacturing Practice)
nemzetközi szabványok kerültek kialakításra számos
ipari területen az egyes folyamatok szabályozása és
standardizálása érdekében (Nemzetközi Szabvány-

ügyi Szervezet – International Organization for
Standardization, ISO). A gyógyszeriparban végbe-
ment paradigmaváltás elsősorban az International
Conference on Harmonisation (ICH) nemzetközi
szervezet tevékenységéhez köthető, ahol Európa, Ja-



Konta Melinda a Semmelweis Egyetem
Gyógyszerésztudományi Karán végzett
gyógyszerészként 2005-ben. 2006-ban
a Richter Gedeon Nyrt. Készítmény-
fejlesztési főosztályán kezdett dolgozni
fejlesztő technológusként. Fő feladata
az új termékek összetételének és gyár-
tástechnológiájának kidolgozása ge-
nerikus és originális kutatás-fejlesztési
területen. 2011-ben elvégezte a Felsőfokú iparjogvédelmi
tanfolyamot a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatalában, va-
lamint 2016-ban a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudomá-
nyi Egyetem Mérnöktovábbképző Intézetben a Minőségügyi
mérnök – minőségügyi menedzser felsőszintű tanfolyamot.

pán és az Egyesült Államok által delegált szakértők vitatják meg a gyógyszeripari szabályozási kérdéseket. Az általuk képviselt, minőségmenedzsmentet érintő szabványokban is megjelenő új szemlélet a „Q8 – Pharmaceutical Development” ajánlás (guide-line) mellett a „Q9 – Quality Risk Management”, „Q10 – Pharmaceutical Quality System, Knowledge Management” és „Q11 – Development and Manufacturing of Drug Substance” hatósági iránymutatásoknak is része.

Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency – EMA) megfogalmazásában a minőségtervezés egy olyan megközelítés, amelynek célja a gyógyszerek minőségének biztosítása statisztikai, analitikai és kockázatkezelési módszerek alkalmazásával a tervezés, fejlesztés és gyártás során [1]. Ez lehetővé teszi a kész gyógyszer számára, hogy kezdettől fogva következetesen megfeleljen előre meghatározott jellemzőinek. A tervezett minőség középpontjába a többváltozós adatelemzés alkalmazását helyezi, gyakran kombinálva a korszerű folyamat-analitikai, kémiai módszerekkel és tudásmenedzsment eszközökkel („Process Analytical Technology, PAT”), ezzel segítve a beépülő anyagok kritikus jellemzőinek és a gyártási folyamat kritikus paramétereinek azonosítását és megértését. Ezekon felül, az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerügyi hatósága (Food and Drug Administration, FDA) számos tanulmány kidolgozását támogatta és részt is vett az esettanulmányok elkészítésében egy 2004-ben indult programnak köszönhetően. Ez megadta a kezdeti lendületet, de az elterjedés fő mozgatója nem elsősorban a hatóságok felőli nyomás és a vevői elégedettség, hanem a folyamatok robusztusságának és a selejtarány javulásának a gazdasági haszna volt. Egy elmélet gazdasági szerepét nehéz mérőszámokban kifejezni, de a folyamatok időbeli képességének vizsgálata és összehasonlítása jól tükrözi az eredmények gyakorlati megjelenését, ami hosszú távon elkötelezetté teheti a nagyvállalatok vezetését a tervezett minőségjavítás irányába. Az alkalmazás során lényeges szempont annak megértése, hogyan kapcsolódik a minőségtervezés és a QbD elemeinek használata a folyamatok minőségének az értékeléséhez és javításához [kockázat alapú megközelítés, valós idejű felszabadítás, minőségjavító ciklusok, statisztikai és matematikai modellek, PAT (Process Analytical Technology) eszközök, *in vitro* és *in vivo* kapcsolat, kritikus minőségi jellemzők értékelése, alapvető folyamat megértés, tudományos szemlélet a termék és folyamatok megértésében].

A szemléletváltás részeként, az egyes egységek közötti együttműködés is nagyobb hangsúlyt kap, nem szigetekként működnek a vállalaton belül, hanem egy egységként jelennek meg a teljes folyamatban, ami a hosszú távú eredményesség elengedhetetlen része.

Minőségtervezést támogató hatósági dokumentumok és ajánlások

Az emberiség történetében folyamatos igényként jelen volt a vevői elvárásoknak is megfelelő minőségű termék gazdaságos és minél hatékonyabb előállítása. A minőség és eredményesség javítása ipari szinten a 20. század első felében, az amerikai hadiparban és autógyártásban jelent meg igényként. A minőségtervezés, mint szemlélet elsőként Joseph M. Juran nevéhez kötődik, az általa kidolgozott irányítási modellt róla elnevezve „Juran trilógiaként” említik (minőségtervezés, minőségirányítás és a minőség tökéletesítése), aki szerint a minőséget a termékbe kell tervezni, mivel a legtöbb minőséghez kapcsolódó probléma a tervezéshez vezethető vissza. Edwards Deming amerikai statisztikussal nagy szerepük volt a japán ipar II. Világháborút követő megújításában és az ipari termékek minőségének javításában. A róla elnevezett folyamatos minőségfejlesztési modell (Deming-ciklus vagy Shewhart-ciklus) a tervezést, megvalósítást, ellenőrzést és intézkedést fogalmazza meg a folyamatos fejlesztés elemeként, az általa képviselt vezetési stílus a tudásra helyezte a hangsúlyt, ami a cégek egyik legfontosabb erőforrása. Armand V. Feigenbaum munkájában jelent meg elsőként a „minőségköltség” koncepció, illetve a teljes körű minőség-ellenőrzés (TQC – Total Quality Control), ami szerint a szervezetben működő valamennyi funkció felelős a minőségért, nem köthető csupán a termelést végző egységek munkájához. Az 1960-as és 1970-es években a minőségjavítást a japánok tökéletesítették, Kaoru Ishikawa, Genichi Taguchi, Shoji Shiba munkássága révén. Napjainkban a „Lean” folyamat és érték alapú vállalatirányítási modell és filozófia került előtérbe, ahol a vezetés a hangsúlyt az ember tiszteletére és a veszteségek csökkentésére helyezi, a felesleges tevékenységek azonosítása és az erőforrások optimalizálása révén [2].

Az ICH Q8 Pharmaceutical Development és ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances ajánlások harmonizálják a gyógyszerészeti készítmények és aktív hatóanyagok fejlesztési és gyártási folyamatának leírása és igazolása során követendő tudományos és gyakorlati alapelveket a törzskönyvezési dokumentumokban (CTD szakaszok 3.2 S és P), beleértve mind a kémiai, mind a biotechnológiai / biológiai entitásokat. Bemutatásra kerülnek a termék és gyártási folyamat fejlesztése során szerzett tapasztalatok, a tudományos megközelítés és minőség kockázatkezelés, ezzel alátámasztva és igazolva a meghatározott termék specifikációt, illetve kontrollstratégiát. A fejlesztés során minimumként igazolni kell azokat a beépülő minőségi jellemzőket („Critical Material Attributes” – CMAs) és gyártási folyamat paramétereit („Critical Process Parameters” –

CPPs), amik a kontrollstratégia és a végtermék minősége szempontjából kritikusak („Critical Quality Attributes” – CQAs). Ezen tapasztalatok és összefüggések bemutatása alátámasztja a vizsgáló számára a termék és a folyamatban lévő anyagi jellemzők, folyamatparaméterek és kölcsönhatásaik magasabb szintű ismeretét [3, 4].

A gyógyszerkészítmények gyártása és alkalmazása, beleértve a komponenseket is, bizonyos mértékű kockázatot rejt magában. A minőséghez kapcsolódó kockázat csak az egyik összetevője az általános kockázatnak. Fontos annak megértése, hogy a termék minőségét meg kell őrizni oly módon, hogy a készítmény kritikus minőségi jellemzői (hatékonyságot és biztonságosságot befolyásoló jellemzők, amik meghatározott limiten belül biztosítják a kívánt termékminőséget) megegyezzenek a klinikai vizsgálatokban használt és célként meghatározott készítményekével (QTPP – Quality Target Product Profile). A hatékony kockázatkezelési menedzsment proaktív módon, a lehetséges minőségi problémák azonosításával, kontrolljával és megelőzésével a fejlesztés és gyártás során, képes biztosítani a beteg számára a megfelelően magas minőséget. Továbbá, minőségi kockázattertelés alkalmas a döntéshozatal támogatására az esetleges probléma fel tárások során. Az ICH Q9 Quality Risk Management ajánlás és az ISO 9001:2015, ISO 31000:2015 – Kockázatfelmérés és – kezelés. Alap- és irányelvek és az „ISO 31010:2009 – Kockázatkezelés.

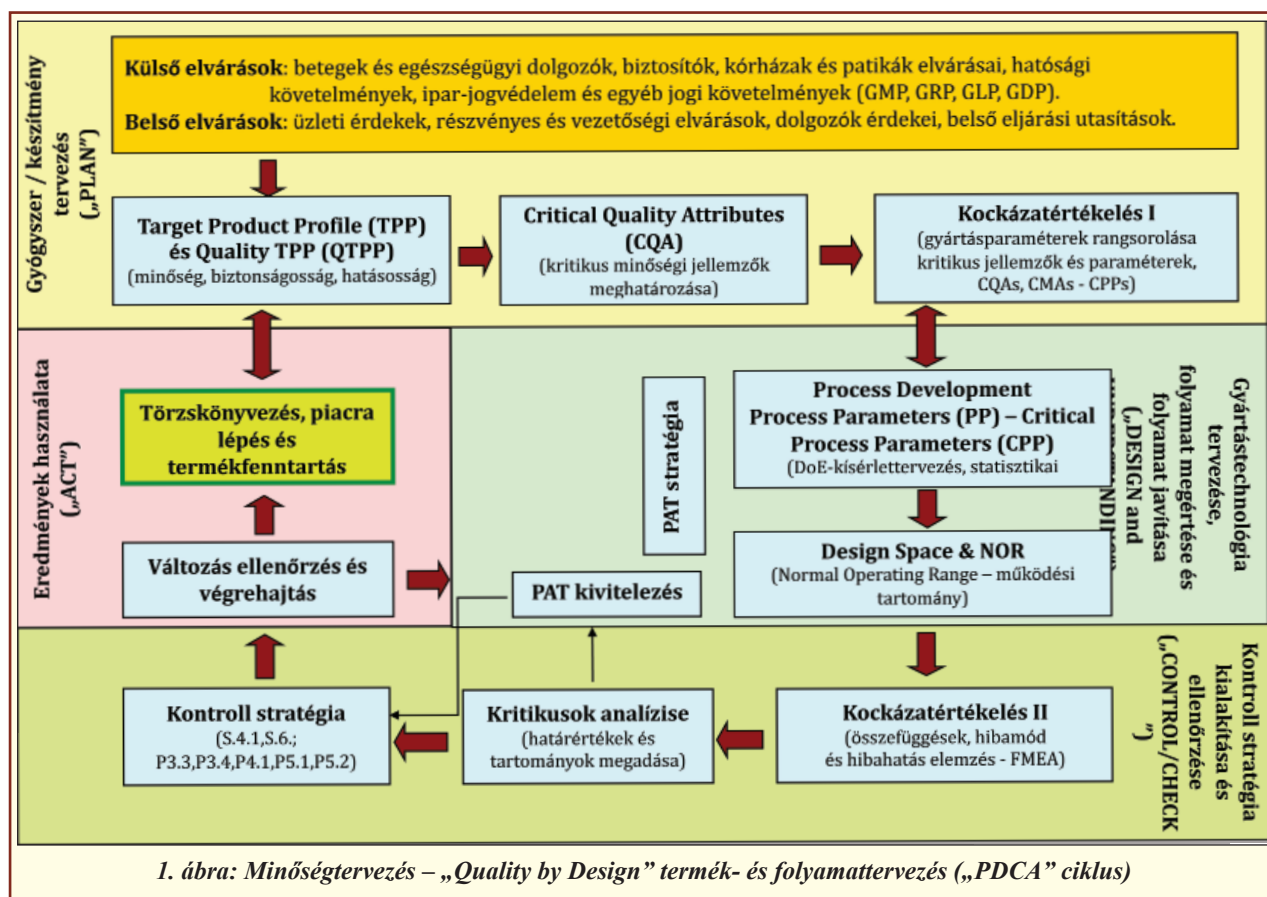
A kockázat felmérési eljárások, szabványok iránymutatást és egy szisztematikus, logikus megközelítést nyújtanak a folyamatszemplétű és kockázatalapú gondolkodásmód alkalmazásához, ami képessé teszi a rendszert a folyamatok megtervezésére és a folyamatos minőség javításra. Ezen kívül támogatják a többi ICH minőségmenedzsmenttel kapcsolatos (Quality) dokumentumot, mint az ICH Q10 Pharmaceutical Quality System vagy az ICH Q12 Lifecycle Management. A kockázatkezelési menedzsment része a döntéshozatalnak, stratégiaalkotási, tervezési, irányítási és jelentési folyamatoknak, szerepe van a vállalatpolitikában, kultúrában és értékekben, ezért fontos a transzparencia, a megfelelő információk alapként való használata, illetve a szisztematikus és kellő időben végzett végrehajtás. Olyan alapelvek és példák kerülnek bemutatásra a minőségi kockázatkezelés eszközeire, amelyek a gyógyszerkészítmények teljes életciklusa során alkalmazhatók a gyógyszer minőségének valamennyi vonatkozására, beleértve a fejlesztést, a gyártást, a forgalmazást és az ellenőrzési és benyújtási folyamatokat. Vonatkoznak biológiai és biotechnológiai termékekre is, beleértve a nyersanyagok, oldószerek, segédanyagok, csomagolóanyagok és címkézési anyagok használatát. A gyógyszeripari termékek és szolgáltatások esetében a változások követése és jelentése kritikus, mivel ezek hatással lehetnek a betegbiz-

tonságra, illetve a változtatás, a mértékétől függően, engedélyköteles a hatóság részéről („post approval change management – ICHQ10, FDA és EMEA elvárások”). Az ICH Q12 Lifecycle management 2014-ben jóváhagyott ajánlás (guideline) az ICH Q8-11 iránymutatások kiegészítésül szolgál, mely megkönnyíti a jóváhagyást követő kémia, gyártás és kontroll (CMC) változtatások kezelését a termék életciklusa során, kiszámíthatóbb és hatékonyabb módon [5 – 10].

A Quality by Design irányelvek szerepe a gyógyszeripari termékek fejlesztésében és gondozásában

A gyógyszerészeti QbD szisztematikus megközelítése a fejlesztésnek, ami a célok meghatározásával kezdődik (TPP – Target Product Profile, QTPP – Quality Target Product Profile) és a termék, illetve folyamat megértést hangsúlyozza (CQA – CMA/CPP). Kontrollja a tudományos eredményeken és minőségi kockázatkezelésen alapszik. A tervezés során lényeges előzetesen meghatározni a fejlesztés során esetlegesen fellépő problémákat és kockázatokat, illetve a detektáláshoz és a minőség követéshez alkalmas vizsgálati módszereket és elfogadási határokat, ami része a kontrollstratégiának. A gyógyszerészeti QbD főbb céljai:

1. A klinikai alkalmazáson alapuló teljes minőségi termékspecifikáció elérése. Ez annyit jelent, hogy a termék azon jellemzőit meghatározzák, amelyek az alkalmazás szempontjából kritikusak a beteg számára (TPP és QTPP). A fejlesztés során a kritikus és minőséget befolyásoló beépülő anyagok minőségi jellemzőinek (CMAs), valamint a folyamatparamétereknek (CPPs) és tartományoknak a meghatározása (tervezett tér és működési tartomány – „Design Space és Normal Operating Range”) ennek figyelembe vételével történik.
2. Folyamatképesség növelése, a termék variabilitás és eltérések csökkentése a termék, folyamat tervezése, megértése és kontrollja révén. A robusztusság növelésével csökkenthető a hiba előfordulásának gyakorisága, javítható a folyamat képessége (Process Capability index – Cp; Process Performance index – Pp), és tételek visszautasítása vagy visszahívása a piacról. Továbbá, egy javított termék és a folyamat megértés elősegíti azoknak a faktoroknak az azonosítását és kontrollját, amik hatással vannak a termék minőségére a teljes folyamat során.
3. A termék fejlesztésének és gyártásának hatékonyságnövelése. A szisztematikus megközelítés a fejlesztésben javítja a fejlesztési kapacitást és a formula tervezését. Ezen túlmenően, egy jobban feltérképezett folyamat képessé teszi a gyártót a gyártás során fellépő hibák eredetének („gyökér ok vagy kiváltó ok”) azonosítására, ezért lényeges a fejlesztés



tésben és a gyártásban résztvevő szereplők együttműködése és tudáscseréje („know how”, írott dokumentumok).

4. Kiváltó ok elemzés („root cause analysis”, RCA) és a jóváhagyást követő változáskezelés („postapproval change management”) javítása. Az okok eredetvizsgálata és az engedélyezést követő változáskezelés javítása nem valósítható meg a termék és a folyamatok jobb megértése és feltérképezése nélkül, ami a termék életciklusa során felmerülő hibák feltárásában is nélkülözhetetlen. A folyamatok megértését a beteg és alkalmazás szempontjából kritikus minőségi jellemzők és a formula, valamint a gyártási változók kapcsolatának feltérképezésén keresztül érhetjük el [11, 12].

A filozófia alkalmazásából adódó előnyök nehezen mérhetőek, elsősorban a hatóságok nagyobb rugalmasságát hangsúlyozzák az újonnan törzskönyvezett termékekkel kapcsolatban, de lényeges a folyamatok gazdaságos és hatékony működtetése. A tervezett minőségkonceptiót gyakorlatban is alkalmazó cégeknél, az új termékek esetében, igazolható volt a folyamatképesség (Cp) javulása, összehasonlítva a korábban fejlesztett termékek képességével. Ezen kívül, a hibás tételek számának szignifikáns csökkenése, a folyamatok robusztussága és a gyárthatóság hatékonysága is eredményként jelenik meg. Az egyes vállalatok eltérő szinten és mértékben alkalmazzák a minőségtervezést, de legtöbbször elkötelezettek a filozófia iránt [13].

PAT – Statisztikai minősszabályozás és folyamatkövetés

Process analytical technology, PAT

A PAT egy olyan módszer, amivel a gyártási folyamat tervezhető, analizálható és kontrollálható a kritikus folyamatparaméterek (CPPs) mérésén keresztül, amik hatással vannak a végeredmény kritikus minőségi jellemzőire (CQAs). A koncepció célja a folyamatok jobb megértése a kritikus műveleti paraméterek meghatározása révén, illetve ezek monitorozása az időben (inline vagy on-line és at-line módszerek előnyben részesítése az off-line módszerekkel szemben).

A folyamat minősítése és monitorozása a gyógyszeriparban:

- *Off-line*: térben és időben elkülönülnek a gyártási folyamattól, a gyártási tétel vizsgálata a mintavételt követően klasszikus analitikai módszerek révén (például kioldódás vizsgálat, hatóanyag-tartalom a specifikációs követelményeknek megfelelően) valósul meg.
- *At-line*: a vizsgálathoz szükséges mintát eltávolítják a folyamatból és elkülönítik a gyártási tételtől, de a mérése a gyártótérben vagy közvetlen közelében történik (tablettázás során végzett fizikai jellemzők ellenőrzése, vagy a granulátum nedvességtartalmának, szemcseméretének vizsgálata). Hátránya, hogy a mintavétel során a rendszert megzavarhatjuk, illetve a minta nem reprezentatív a sokaságra nézve.

- *On-line*: a mérés során a minta elkülönül, majd vizs-
zakerül egy áramló körön keresztül (by pass) a fo-
lyamatba (szemcseméret mérés granulálás során,
nedvességtartalom).
- *In-line*: a mérés során nem vesznek mintát a gyártási
tételből, lehet invazív (a sonda közvetlenül érintke-
zik az anyaggal) vagy nem invazív (közvetlenül nem
érintkezik). A valós idejű spektrometriás módszerek
(Raman, NIR – közeli infravörös spektroszkópia) ré-
vén valós idejű információt kapunk a folyamatról,
nem szükséges mintavétel és minta előkészítés a mér-
és elvégzéséhez. Folyamatos technológiák esetében
lehetőség van a folyamatos kontrollra és azonnali
visszacsatolásra a minőség javítása érdekében
(szemcseméret vagy nedvességtartalom valós idejű
változásának követése és kontrollja).

A folyamat analitikai technikák (PAT) alkalmazá-
sával csökkenthető a visszautasított tételek száma,
ezen kívül lehetővé teszi a valós idejű felszabadítást,
növeli a kontrollt a teljes folyamat során, elősegíti és
támogatja a folyamatos technológiák bevezetését, ja-
vítja az energia- és anyagfelhasználást az alternatív
analitikai módszerek révén. [14].

Matematikai modellek és kísérlettervezés

A műszaki és természettudományos munka során a vég-
termék nem előre jól megtervezhető és meghatározható,
hanem sokszor hosszas kísérletes és fejlesztő munka
eredményeként jön létre. A kutató-fejlesztő munka költsé-
geinek jelentős részét a kísérletek és a mérési munka
adja, ezért egyre nagyobb a jelentősége a jól megterve-
zett, matematikai statisztika módszerek segítségével fel-
épített kísérleti tervek végrehajtásának és értékelésének,
amelyek lehetővé teszik, hogy a kívánt információ minél
kevesebb anyag-, idő- és energiafelhasználással elérhető
legyen. A folyamat során szerzett információ (PAT)
strukturálása és feldolgozása lényeges a minőségkövetés
és a kölcsönhatások feltérképezése szempontjából.

A faktoriális kísérlettervezés („*Design of Experiments, DoE*”) egy strukturált, szervezett mód-
szer a folyamatot befolyásoló tényezők (beépülő ható-
anyag és segédanyag minőségi jellemzői – CMAs,
gyártási folyamat kritikus paraméterei – CPPs) és a
folyamat válaszána (termék kritikus minőségi jel-
lemzők – CQAs) meghatározására. A megfelelő mód-
szerek alkalmazásával elérhető a termék vagy folya-
mat optimalizálása (minőségjavító kísérlettervezés –
Taguchi módszer, Shainin-kísérlettervezés) és „*De-
sign space*” definiálása, beleértve a kölcsönhatások és
interakciók meghatározását. A kísérlettervezés alkal-
mazását a minőség tervezésben és javításban *Genichi*
Taguchi japán mérnök fejlesztette tovább, aki az
Electrical Communication Laboratories dolgozójaként
kidolgozta a kísérlettervezés statisztikai módszerét,
melyért 1960-ban állami kitüntetésben részesült.

A Taguchi-filozófia 3 alapelve alapján, ami forra-
dalmasította a gyártás minőségellenőrzési módszerét
és alapja a paradigmaváltásnak:

1. A gyártmány minőségét nem utólag kell ellenőrizni,
hanem a gyártmányba bele kell tervezni („*quality*
design”).
2. A minőség akkor lesz a legjobb, ha minimalizáljuk
az előírányzattól való eltérést. Úgy kell megtervezni
a terméket, hogy érzéketlen legyen az ellenőrizhe-
tetlen környezeti hatásokra („*robust design*”).
3. Az előírástól való eltérés függvényében definiálni
kell a minőség előírt „*költségét*”. A tényleges költsé-
get a teljes termelési folyamat során rendszeresen
mérni kell („*cost of quality*”).

A kísérletek megtervezéséhez elengedhetetlen a fej-
lesztésben résztvevő szakemberek tapasztalata, illetve
a kritikus anyagi jellemzők, termékparaméterek és a
megfelelő szintek meghatározása [15 – 17].

Folyamatszabályozás – ellenőrző kártyák

Az engedélyezési eljárás során igazolni szükséges,
hogy a folyamat megfelelően tolerálja a változásokat
és a termék minőségi jellemzői megfelelnek a minősé-
gi követelményeknek. A statisztikai minőség-ellenőr-
zés („*Statistical Quality Control, SQC*”) specifikus
statisztikai eszközök alkalmazását jelenti, mint pl. az
adatok táblázatos elemzése, valószínűség meghatáro-
zás, alapstatisztika, statisztikai mintavételezési terv és
eltérések, elutasítások riportálása. A statisztikai folya-
matirányítás („*Statistical Process Control, SPC*”) so-
rán specifikus analitikai módszereket használnak a
monitorozáshoz, a gyártási folyamat javításához és
kontrolljához. Az SPC magába foglalja a valószínűsége-
get, alapstatisztikai eszközöket, statisztikai kontroll
kártyákat, folyamatképeség vizsgálatot, kísérletterve-
zést a folyamatjavításra és optimalizáláshoz, illetve fő
célja a variabilitás csökkentés.

Az ellenőrző kártyák segítségével egy folyamat sta-
bilitását vizsgálhatjuk, illetve hozhatunk döntést az
ingadozások természetéről. Az eloszlás típusát és a
paraméterek változását vizsgáljuk az időben, ami az
esetleges beavatkozás szükségességére ad választ. At-
től függően, hogy milyen mintákkal dolgozunk, az el-
lenőrző kártyák két típusát különböztetjük meg: (1) a
mérések (tömeg, szilárdság, hatóanyag-tartalom és
egységessége, bomlás, kioldódás stb.) és (2) a minősí-
tési ellenőrző kártyákat (selejtárgy, kitermelés, faj-
lagos hibaszám stb.).

A szakemberekből álló csoport meghatározza azo-
kat a jellemző paramétereket (CMA, CPP), amiknek
ingadozása befolyásolja az egyes CQA értéket, illetve
a mintavételi és vizsgálati tervet, amivel követhetőek
a változások. Meg kell határozni azt a minőségszin-
tet, ami a termék szempontjából elfogadható (AQL –
Acceptable Quality Level). A kiválasztott AQL szint

függ az adott hiba súlyosságától, azaz hogy az adott termék kritikus minőségi jellemzőit (CQA) milyen mértékben befolyásolja. Minősítéses mintavételezés (ISO 2859) révén a vizsgálandó termék kritikus jellemzőjének megfelelése vagy nem-megfelelése (selejt – nem selejt) a cél. Mérési mintavételezés (ISO 3951) során a vizsgálandó termék kritikus jellemzőjének statisztikai mutatói (mért eredmények átlaga, szórása) alapján történik az elfogadás vagy elutasítás, ahol a mért jellemző normális eloszlása feltétel. A tervezés során meg kell adni a paraméterek előírtól való eltérését és a selejtarányra vonatkozó tervek. Egyoldali tűrés például a kioldódás (több mint X% oldódjon ki Y idő alatt) vagy a hatóanyag bomlása (nem több mint X). Kétoldali tűrés esetében tartomány megadása szükséges, mint a hatóanyag-tartalom, tablettá- vagy kapszulatömeg, illetve a töltött térfogat.

A kontroll stratégia során az egyes elemek variabilitásának (σ^2 – elemek szórásának négyzete, mérési eredmények ingadozása) csökkentésével és folyamatos kontrolljával ez a szabályozottság megvalósítható, illetve a fejlesztés során az egyes paraméterek és a beépülő segédanyagok vizsgálata révén az interakciók is megismerhetők (DoE) [10].

$$\sigma^2_{\text{termék (QA)}} = \sigma^2_{\text{segédanyagok és hatóanyag (MA)}} + \sigma^2_{\text{gyártás (PP)}} + \sigma^2_{\text{interakciók}}$$

Példaként, egy tablettá hatóanyag-tartalmának ingadozása adódhat a segédanyagok és hatóanyag szemcseméret, a tablettá tömegének, a tablettázás paramétereinek, az intermedier porkeverék hatóanyag-tartalmának ingadozásából, illetve a mérési módszer bizonytalanságából.

$$\sigma^2_{\text{tablettá (HT)}} = \sigma^2_{\text{segédanyagok és hatóanyag (MA)}} + \sigma^2_{\text{tablettá tömeg}} + \sigma^2_{\text{tablettázás}} + \sigma^2_{\text{véghomogenizált}} + \sigma^2_{\text{hiba mintavétel/mérés}}$$

A hatóanyag készítményből való kioldódását befolyásolja a tablettá hatóanyag-tartalma és fizikai tulajdonságai, illetve a mérési módszer bizonytalansága. A készítmény hatásossága szempontjából kritikus, hogy a szükséges hatás helyén történjen meg a hatóanyag kioldódása a gyógyszerhordozó rendszerből. Erősebb fizikai kölcsönhatás esetén a hatóanyag nem megfelelően, vagy a klinikai vizsgálatokban szereplő készítményekhez képest eltérő kinetikával oldódik ki, így eltérő biológiai választ válthat ki a betegnél (későbbi vagy nem olyan mértékű hatás). Mivel a készítményből nem oldódhat ki több hatóanyag, mint ami benne van, ezért az elfogadásnak csak minimum értéket határoznak meg (80% -a oldódjon ki a hatóanyagnak 15 percen belül).

$$\sigma^2_{\text{kioldódás}} = \sigma^2_{\text{hatóanyag-tartalom}} + \sigma^2_{\text{segédanyagok és hatóanyag (MA)}} + \sigma^2_{\text{tablettá fizikai paraméterek}} + \sigma^2_{\text{interakciók}} + \sigma^2_{\text{hiba mérés/mintavétel}}$$

A veszélyes vagy kritikus zavarok, amelyeknek a minőséget jelentősen befolyásoló hatásuk lehet, szisztematikus hibát okoznak, előjelük és nagyságuk meghatározható. A cél a veszélyes zavarok megszüntetése és a folyamatból való kiküszöbölése. Azonosításukra és hibajavító megoldások kidolgozására több módszer is alkalmas, mint az eredőok-elemzés (RCA) – „5miért”, hibamód- és hatáselemzés, hibafaelemzés, Ishikawa diagram, Pareto-elemzés, eredendők-gyűjtés, kísérlettervezés (DoE). Az okok beazonosításához szükséges a gyűjtött adatok struktúrált és áttekinthető formába rendezése, ami a csoport számára lehetővé teszi a struktúrált elemzést („intelligens adatelemzés”). Veszélyes zavarok típusai a beállást változtató zavarok (átlag vagy medián megváltoztatása) és az ingadozás (szórás, terjedelem változása). Amennyiben a folyamatban kiugró értéket vagy trendet tapasztalunk az időben, beavatkozás szükséges a zavar kiküszöbölése céljából. A mintavételt végezhetjük a folyamaton belül, egy vagy több előre meghatározott időpontban (IPC – in process controll, „at-line” vizsgálatok a gyártóhelyen), ahol visszacsatolás csak a mérés elvégzését követően lehetséges. A folyamat végén vett minták esetében, ami a tétel minősítéséhez szükséges vizsgálatokat tartalmazza (specifikációs követelményeknek való megfelelés, „off-line” mérés minősítő laboratóriumban), már nem lehetséges a folyamatba beavatkozni, így nem alkalmas a folyamat kontrolljára. Ezzel ellentétben, a teljes folyamat során („in-line” vagy „on-line”; alternatív analitikai módszerek alkalmazása, PAT) végzett mérések lehetővé tehetik az azonnali visszacsatolásokat a folyamatba, illetve a termék való idejű felszabadítását a megfelelő eredmények alapján (a „real-time release testing” vagy csökkenett „end-product testing”).

Az ellenőrző kártyák a statisztikai folyamatvezérlés (SPC) alapvető eszközei, ezek olyan egyszerű grafikus módszert jelentenek, amellyel a folyamatra jellemző jelenségek észrevehetőek. Segítségével azonosíthatók a kiugró, trendbe nem illeszkedő, de a követelményeknek megfelelő tételek. A folyamat inherens változékonyságának nagysága megbecsülhető. A folyamatok aktuális állapotát reprezentáló mintákból származó információkat összehasonlítva a változékonyságot tükröző ellenőrzési határértékekkel meghatározható, hogy a folyamat változékonysága változatlan maradt-e, vagy a beállítások vagy ingadozás változott az időben, esetleg trendek vagy ciklusok figyelhetők meg. Azonosíthatók, vizsgálhatóak és esetleg csökkenthető / megszüntethető a változékonyság okainak hatása, ami a folyamat elfogadhatatlan teljesítményszintjéhez vezet (gép kopásából vagy egyéb szükséges karbantartásból eredő folyamat eltolódás megszüntetése rendkívüli, vagy megelőzése adott ciklusonkénti kötelező karbantartással).

Az ellenőrző kártya legfontosabb erénye a könnyű felépítés és használat, segítséget nyújt a mérési rendszer teljesítményének értékelésében, egy folyamat beállításában és kiigazításában a termék életciklusa során. Ezen felül információt szolgáltat, hogy az ingadozás kisebb mértékű, mint a határok kiszámításánál használt variancia indokolná, a varianciát túlbecsülték és nem ad valós képet a folyamatról. Az eredményesség és a megfelelés a folyamat képessége segítségével értékelhető. A gyártás vagy szolgáltatás üzemeltetője, mérnöke, ügyintézője és vezetője egy valós idejű mutatóval rendelkezik a folyamat viselkedésére vonatkozóan. Annak érdekében azonban, hogy az ellenőrző kártya megbízható és hatékony mutatója legyen a folyamat állapotának, a tervezési szakaszban különös figyelmet kell fordítani azokra a kérdésekre, mint például a vizsgált folyamat megfelelő típusának kiválasztása és a megfelelő mintavételi rendszer. Az ISO 7870 szabványban a vezérlési diagram sikeres megtervezéséhez hasznos általános fogalmak találhatók, az erre vonatkozó része a vezérlési diagram megközelítés kulcsfontosságú elemeit és filozófiáját mutatja be, és meghatározza a vezérlési grafikonok széles skáláját (beleértve a Shewhart vezérlési grafikonhoz kapcsolódóakat, a stressz-folyamat elfogadását vagy az online folyamat beállításokat és a speciális ellenőrzési grafikonokat) [10, 16, 18, 19].

Folyamatok képessége és stabilitása – képességvizsgálatok

Sok cég köteleződött el és kezdte alkalmazni a folyamatos fejlesztési stratégiát a minőségmenedzsment részeként. A stratégiának való megfeleléshez elengedhetetlen a kulcsfolyamatok képességének és teljesítményének értékelése, amihez az ISO 22514 szabvány a módszerek ismertetése révén ad segítséget. A folyamatok jellemzőjét a múltbeli viselkedés alapján csak stabil folyamatok esetén számíthatjuk ki egy jövőbeli időpontra. A képességvizsgálat célja annak megállapítása, hogy a folyamat képes-e az előírásoknak megfelelő jellemző-értéket szolgáltatni. A folyamatos minőségjavítás célja a hibás termékekből eredő költségek és a folyamat variabilitás csökkentése, nem csak a specifikációnak való megfelelés. Az ISO 22514 több részből álló szabvány (Statistikai módszerek a folyamatmenedzsmentben – képesség és teljesítmény „*Statistical methods in process management – Capability and performance*”) megkülönbözteti a rövid távú és hosszú távú képességet, ezt a módszerek és kalkuláció választáskor figyelembe kell venni. A folyamatképesség a benne rejlő folyamatváltozékonyság mértéke. Tulajdonképpen azt adja meg, hogy a gyártott termék mekkora hányadára lesz igaz, hogy az előzete-

sen meghatározott kritikus minőségi jellemzője (táblatömeg, hatóanyag-tartalom, szilárdság, magasság stb.) az előírt határok közé esik. Minden folyamat és gépműködés magában rejt egy természetes változékonyságot, ami a belső paraméterek és a folyamat változékonyságából ered (*Process Capability – Cp, Cpk*). A módszer jelzi, hogy a folyamat stabil-e, vagyis a rendszer véletlenszerű ingadozásokon belül működik, amit „statistikailag kontrollált” állapotnak hívunk, illetve milyen mértékben tér el a megcélzott értéktől (*Cpk*). A gyártási tételeket egymáshoz is viszonyíthatjuk időben, ezzel a folyamat egészéről és a változási folyamatról kapunk képet (*Process Performance – Pp, Ppk*). Amennyiben a tételek egymáshoz képest szabálytalanul térnek el, a folyamat nem stabil.

Az előírt határokat felső és alsó specifikációs limitekkel adjuk meg (*USL = upper specification limit, LSL = lower specification limit*). A folyamatképességet jellemző minőségképességi és teljesítmény index (*Process Capability – Cp, Cpk; Process Performance – Pp, Ppk*) az alábbi egyenletekkel írható le, ahol σ a folyamaton vagy mintán belüli ingadozást jelöli, illetve az SD a különböző időpontokban vett minták közötti különbségeket mutatja meg (ebben az egyéb hatások is szerepet játszanak).

Cp index:

$$Cp = \frac{\text{megengedhető folyamat terjedelem}}{\text{aktuális folyamat variabilitás}} = \frac{USL - LSL}{6\sigma}$$

Pp index:

$$Pp = \frac{\text{megengedhető folyamat terjedelem}}{\text{teljes variabilitás}} = \frac{USL - LSL}{6SD}$$

A korrigált *Cpk* és *Ppk* index figyelembe veszi az ingadozás centrumának eltolódását is, így információt nyerhetünk a folyamatunk elhelyezkedéséről a megcélzott értékhez képest.

Cpk index:

$$Cpk = \min \left[\frac{\text{átlag} - LSL}{3\sigma}, \frac{USL - \text{átlag}}{3\sigma} \right]$$

Ppk index:

$$Ppk = \min \left[\frac{\text{átlag} - LSL}{3SD}, \frac{USL - \text{átlag}}{3SD} \right]$$

A *Cp* index nagysága jelzi egy iparág vagy cég minőségkultúrájának színvonalát. Amennyiben a *Cp* = 1 értékkel, a folyamat alkalmasnak ítéltető és 1000 közül 3 termék lesz a türesmezőn kívül. Ha *Cp* > 1, a selejtarány kisebb és a folyamat képessége nagyobb lesz. *Cp* < 1 esetén a folyamat képessége nem megfelelő. Nem megfelelő teljesítmény esetén, a fejlesztés során meghatározott összefüggések alapján a folyamat javítandó és biztosítható a beteg számára a megfelelő minőségű termék [16, 19, 20].

Összefoglalás

A Quality by Design (QbD) filozófia a gyógyszerészeti készítmények és gyártási folyamatok tervezésének, fejlesztésének és magának a termékfenntartásnak és gondozásnak a tudományos és kockázati alapú megközelítése, ami a terméket a teljes életciklusa során végigkíséri. A hatékony minőségi kockázatkezelés elősegítheti a jobb és megalapozottabb döntések meghozatalát, lehetővé teszi a hatósági szereplők számára is a hatékonyabb és rugalmasabb támogatást, ami elsősorban a betegek érdekeit szolgálja.

A konstruktív szemléletváltás nem csak a vállalat és a gazdasági szereplők érdekeit szolgálja, hanem elősegíti a beteg és minőségközpontú gondolkodást. A folyamat értékelése szempontjából lényegesek a folyamatkövető (PAT) és minőségjavító módszerek, illetve a minőséget mutató számok (Cpk, Ppk). A minőség és folyamat tervezése során a megfelelő adatok értékelése és vizsgálata a statisztikai eszközök alkalmazásával hatékonyabbá válhat, ami lehetővé teszi a folyamatképesség rövid és hosszú távú követését. A minőségi mutatók értékének változása visszajelzés a cég és a szakemberek számára az alkalmazott minőségjavító intézkedések hatékonyságáról és sikeréről.

IRODALOM

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp letöltve: 2017.09.14 – 2. <http://leanszotar.hu/page.php?186> letöltve: 2018.02. – 3. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Current Step 4 version dated August 2009, Adopted by CHMP, June 2009, issued as CHMP/ICH/167068/04. – 4. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) Q11, Current Step 4 version dated 1 May 2012, Adopted by CHMP, May 2012, issued as EMA/CHMP/ICH/425213/2011. – 5. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9, Current Step 4 version dated 9 November 2005, Published on the EMA website with an Explanatory Note, January 2006, issued as EXT/24235/2006. – 6. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10, Current Step 4 version dated 4 June, 2008 Adopted by CHMP, July 2008, issued as CHMP/ICH/214732/04. – 7. Final Concept Paper Q12: Technical

and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management dated 28 July 2014 Endorsed by the ICH Steering Committee on 9 September 2014. – 8. MSZ EN ISO 9001 (ISO 9001:2015). – 9. MSZ ISO 31000:2015 – 10. MSZ ISO 31010 (IEC/ISO 31010:2009). – 11. Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A., Hoag, S.W., Polli, J., Raju, G.K., Woodcock, J.: The AAPS Journal, 16(4), July (2014). – 12. Yu, L.X.: Pharm Res. 25(4), April (2008). – 13. Kourti, T., Davis, B.: Pharmaceutical engineering, 32(4) July/August (2012). – 14. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance – 15. Wenzel K.: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Mechatronika, Optika és Gépészeti Informatika Tanszék: Kísérletek tervezése Taguchi módszerrel, Műszaki könyvkiadó 2013. – 16. Kemény S., Papp L., Deák A.: Statisztikai minőség-(megfelelőség-) szabályozás, Műszaki könyvkiadó 2009 – 17. Kemény S., Deák A.: Kísérletek tervezése és értékelése, Műszaki könyvkiadó 2002. – 18. Drégelyi-Kiss Á.: Alkalmazott statisztika, Minőségügyi mérnök – Minőségügyi menedzser tanfolyam (2015). – 19. ISO 22514-4 Statistical methods in process management Capability and performance – Part 4 Process capability estimates and performance measures – 20. Kane, V.E.: Journal of quality technology. 18, 41-42 (1986).

KONTA M.: *New opportunities and tools in the quality assurance: Quality by Design and Process Analytical Technology*

Quality by Design (QbD) philosophy is a scientific and risk-based approach to the design, development and maintenance of pharmaceuticals and manufacturing processes, and product maintenance throughout its life cycle. Effective quality risk management can help to make better and more informed decisions, and will also allow official actors to provide more effective and flexible support, primarily for the benefit of patients.

A constructive change of attitude not only serves the interests of the company and the economic actors but also promotes patient and quality-oriented thinking. In addition, advanced use of enhanced control strategies has increased, integrating Process Analytical Technology (PAT) and quality improvement methods, as well as quality indicators (Cpk, Ppk), which are essential for evaluating the process. In designing quality and process, the evaluation and testing of the relevant data can be more effective using statistical tools, allowing short and long-term tracking of process capability. The change in the value of quality indicators is a feedback to the company and to the professionals about the effectiveness and success of the quality improvement measures applied.

Richter Gedeon Nyrt., Budapest, Gyömrői út 19-21. – 1103

A GYÓGYSZERÉSZEK SZEREPE AZ ALLERGIÁS MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

A 2017-es Patikanap kapcsán meghirdetett gyógyszerértékesítő/gyógyszerészeti aktivitások középpontjába „a gyógyszerészek szerepe az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében” téma került. A Kamara és az MGYT együttműködésében született döntésnek megfelelően egy évig (a 2018-as patikanapig terjedő időben) havonkénti ütemezésben készülnek el azok a tájékoztatók, amelyek szakmai háttérrel biztosítanak ahhoz, hogy a gyógyszerészek megfelelő felkészültséggel vegyenek részt a programban. Ezeknek a tájékoztatóknak az „anyalapja” a Gyógyszerészet. A Gyógyszerészeti Hírlap feladata elsősorban az operatív információk közzététele, és negyedévente közvetlenül is meg kívánjuk keresni a gyógyszerértékesítőket. A betegeknek szóló tájékoztatókat a Patika Magazinban tesszük közzé.



Az „allergia-sorozatban” a Gyógyszerészetben eddig megjelent:

- Bácskay Ildikó: „A lakossági gyógyszerellátásban gyógyszerészeti gondozás keretében végzett felnőtt és gyermek allergiás rhinitis öngyógyításának irányításáról” című irányelv bemutatása c. közleménye [Gyógyszerészet, 61, 354-359 (2017)],
- Soós Gyöngyvér, Matuz Mária: Fényérzékenység [Gyógyszerészet 61, 414-417 (2017)],
- Sebők Szilvia, Dér Péter: Allergia, darázs- és méhcsípés [Gyógyszerészet, 61, 457-465 (2017)],
- Soós Gyöngyvér: Atopiás dermatitis / ekzema; betegségjellemzők, gondozási szempontok [Gyógyszerészet, 61, 522-526 (2017)],
- Kovács Erzsébet: Atopiás dermatitis kezelésének kérdései a gyógyszerészeti gyakorlatban [Gyógyszerészet 61, 598-602 (2017)],
- Benkő Ria, Soós Gyöngyvér: Ajánlások lokális kortikoszteroid készítmény orvosi vényre történő expedíálása esetén. A TÁMOP 6.2.A projekt keretében kidolgozott, megjelenés előtt álló: Gyógyszerészeti gondozási szakmai irányelv – a lokális kortikoszteroid kezeléssel ... ajánlása [Gyógyszerészet 61, 603-606 (2017)],
- Budai Kinga Anna: Gyermekkori allergiák [Gyógyszerészet 61, 665-672 (2017)],
- Szőke Éva: Mit kell tudnunk a gyógyszerallergiákról? [Gyógyszerészet 61, 707-714 (2017)],
- Budai Livia, Kiss Huba, Nagy Zoltán Zsolt: A szem allergiás megbetegedései és a gyógyszeres terápia lehetőségei [Gyógyszerészet 62, 13-17 (2018)],
- Pálfi Erzsébet, Polonkai Kata: Táplálékallergia, tejcukor emésztési zavar és cöliákia [Gyógyszerészet 62, 89-94 (2018)],
- Doró Péter: Asztma terápia, gyógyszerészeti szempontok [Gyógyszerészet, 62, 156-162 (2018)],
- Tábi Tamás: Allergén specifikus immunterápia (deszenzitizáció) allergiás megbetegedésekben [Gyógyszerészet 62, 220-224 (2018)]

A sorozatban most az allergia elleni szerek – hatásmechanizmusával kapcsolatos kérdéseket tekintjük át.

Allergiás folyamatok és allergia elleni szerek – mechanizmus és hatásmechanizmus



Tábi Tamás

Az allergiás kórképek korunkban népbetegséggé váltak, melyben a fertőzések csökkenését és így az immunrendszer érésének megváltozását valószínűsítik. A leggyakoribbak az úgynevezett I. típusú vagy azonnali allergiás reakciók, melyek kialakulásáért IgE típusú antitest kiváltotta immunválasz a felelős. Az összes allergiás folyamat leghatékonyabb kezelését ma is a glukokortikoidok jelentik, melyek az immunfolyamat összetett, hálózatszerű mechanizmusát számos ponton befolyásolják. A tünetek mérséklésére még gyakran használt szerek a H1 hisztamin- és a ciszteinil-leukotrién receptor gátlók. Megjelentek azonban ezen a területen is az első biológiai gyógyszerek, melyek a közeljövőben várhatóan jelentősen átalakítják a terápiát.

Az allergiás folyamatok

Az allergiás folyamatok az immunrendszer nem megfelelő reaktivitására vezethetők vissza. Az allergén valójában egy immunválaszt kiváltó antigén. Allergiáról vagy túlérzékenységi reakcióról akkor beszélünk, ha az immunválaszt kiváltó allergén önmagában a szervezetre ártalmatlan, így a problémát az immunreakció kiváltotta tünetek és veszély jelenti.

Az allergének jellemzően fehérje vagy glikoprotein természetű anyagok, hisz az immunsejtek azokat képesek antigénként felismerni. Ugyanakkor, kis molekulás anyagok is képesek allergiás reakciót kiváltani. Ezek ilyenkor általában hapténként viselkednek, endo-

gén biomolekulákkal kapcsolódva változtattják azokat antigén tulajdonságúvá [1, 2].

Az allergiás reakciók típusai

Az allergiás reakcióknak négy típusát különböztetjük meg, melyek mechanizmusukban, megjelenési formájukban és a tüneteik megjelenéséig eltelt időben is különböznek egymástól.

A leggyakrabban allergiaként említett reakció tulajdonképpen az *I. típusú*, azonnali vagy anafilaxiás reakció. Háttérben IgE típusú antitestek termelődése áll, melyek különböző immunsejtek, elsősorban hízósejtek felszínéhez kapcsolódnak. Antigénnel való kötődésük a hízósejt aktivációját indítja be, hisztamin, leukotriéneket és gyulladásos citokineket szabadítva fel. Ahogy a reakció neve is utal rá, az allergénnel való találkozást követően azonnal kialakulnak a tünetek. A korai reakciókért elsősorban a hisztamin és a leukotriének felelősek. Értágulat és ödémaképződés valamint viszketés jellemzi a reakciót. Ezek mellett, elsősorban a leukotriének, simaizom összehúzódnak is kiválthatnak. Mindez leggyakrabban csalánkiütést, allergiás náthát és kötőhártya-gyulladást, valamint asztmás rohamot eredményez. Legsúlyosabb esetben szisztémás anafilaxiás reakció is kialakulhat, mely sokkot és légszomjat okozva akut életveszélyes állapotot idéz elő. A hízósejtekből felszabaduló gyulladásos citokinek részt vesznek továbbá a késői reakciók kialakításában is. Ilyenkor további immunsejtek aktiválódnak, melyek közül kiemelt fontosságúak a Th2 limfociták és az eozinofil granulociták. Előbbiek az allergiás reakció karmestereként irányítják a többi immunsejt működését, fokozzák az IgE típusú antitestek termelését. Az eozinofil sejtek pedig olyan toxikus fehérjéket termelnek, melyek károsítják a nyálkahártya vagy a bőr védekező funkcióját. Ez úgynevezett hiperreaktivitáshoz vezet, azaz egyre könnyebben alakul ki gyulladás mind allergének, mind irritánsok hatására [1-4].

A *II. típusú* túlérzékenységi reakciókat IgM vagy IgG típusú antitestek indítják be. Az allergén ilyenkor egy sejtfelszíni fehérje. Az antitest kötődése a komplement rendszer aktiválódását vonja maga után, mely megtámadja az antigént tartalmazó sejtet és annak lízisét idézi elő. Ezzel a típusú reakcióval leggyakrabban gyógyszerallergia formájában találkozhatunk. A hapténként viselkedő gyógyszer sejtfelszíni fehérjéket változtat antigénné. A reakcióban leggyakrabban a vér alakos elemei válnak allergénné, így hemolízis, fehérvérsejt- vagy vérlemezkesszám csökkenés az eredménye. Mivel ebben az esetben is a korábban termelődött antitest felelős a reakcióért, általában a II. típusú reakciók is gyorsan, bár nem azonnal okoznak tüneteket [1-3].

A *III. típusú* reakció háttérben immunkomplex gyulladás áll. Ilyenkor az IgM vagy IgG típusú anti-

test oldott antigénnel reagál. Ha az antigén nagy mennyiségben van jelen, a keletkező immunkomplexek lerakódhatnak, helyi komplement aktivációt és másodlagos gyulladást kiváltva. A folyamat eredményeként a lerakódás helyétől függően bőrkiütés, ízületi gyulladás vagy glomerulonephritis következtében vesekárosodás jöhet létre. Ez a szérumbetegségnek is nevezett reakció leggyakrabban fehérje gyógyszerek alkalmazása esetében lép fel és néhány nap alatt alakul ki [1-3].

A *IV. típusú* vagy késői túlérzékenységi reakcióban, ellentétben az első három típussal, nem antitesteknek, hanem Th1-sejteknek van kiemelt szerepe. Az antigént felismerő T-sejt olyan gyulladásos citokineket termel, melyek granulociták és makrofágok beáramlását és aktivációját eredményezik, így helyi gyulladásos reakció jön létre. Mint a neve is mutatja, a reakció az allergénnel való találkozást követően késleltetve, több nap után alakul csak ki. Ilyen mechanizmus áll az allergiás kontakt dermatitis háttérben [1, 2].

Az allergiás reakciókra általában jellemző, hogy tünetek csak az allergénnel való ismételt találkozás esetén alakulnak ki. Az első találkozás során általában csak szenzitizáció történik. Ilyenkor az allergént felismerő limfociták elkezdnek proliferálni és memóriasejttekké alakulnak. Ismételt találkozás alkalmával a memóriasejtek, vagy az általuk termelt antitestek reagálnak az allergénnel és kialakul az allergiás reakció [1-4].

Higiénés hipotézis

Az utóbbi időben jelentősen emelkedett az allergiás megbetegedések, elsősorban az I. típusú, azonnali reakción alapuló gyakorisága, melynek magyarázatára többféle elmélet létezik. Leginkább elfogadott az úgynevezett higiénés hipotézis. Ennek lényege, hogy a fertőző betegségek számának csökkenése kisgyermekkorban, leginkább egyéves kor alatt, megváltoztatta az immunrendszer érését. A fertőzésekre reagáló Th1-



Tábí Tamás 2001-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Semmelweis Egyetemen. Ezt követően az Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében kezdett dolgozni, előbb PhD hallgatóként, majd egyetemi oktatóként. Jelenleg az Intézet adjunktusaként vesz részt a gyógyszerhatástani és toxikológia valamint a gyógyszeres terápia tárgyak oktatásában. A graduális képzés mellett rendszeresen tart szak- és továbbképző előadásokat. Számos szakdolgozat konzulense, több tudományos diákkörös hallgató témavezetője volt. 2010-től a Gyógyszerésztudományi Kar képviselője az Egyetem Tudományos Diákköri Tanácsában. Oktatói tevékenységét 2015-ben a „Semmelweis Egyetem Kiváló Oktatója” díjjal ismerték el.

sejtes immunválasz nem megfelelő érése az anafilaxiás típusú reakciókért felelős Th2-sejtes immunitás túlak-tíválódását eredményezi. Nem fejlődik megfelelően az immuntoleranciáért felelős regulátoros T-sejt működés sem, ami szintén az allergiás fenotípus kialakulásának kedvez. A legújabb vizsgálatok azt is alátámasztják, hogy az újszülöttkor mellett a méhen belüli élet is meghatározó lehet. Ha az anya a terhesség során immuntoleranciát kiváltó antigénekkal találkozik, akkor ez az információ átadódhat a magzatnak is, így csökkentve az allergiás betegségek kialakulásának kockázatát [5].

Az allergia gyógyszerei

Mivel az allergiás betegségek az immunrendszer túlzott aktiválódására vezethetők vissza, nem meglepő, hogy kezelésük során annak működését csökkentő gyógyszereket alkalmazhatunk.

Glukokortikoidok

A leghatékonyabb allergia elleni szerek a glukokortikoidok. Ezek az immunfolyamatok és a gyulladásos reakciók számos lépésére hatnak. Gátolják a legtöbb gyulladásos mediátor termelődését és hatását. Szintén csökkentik az immunsejtek beáramlását a reakció helyére. Összetett hatásuknak köszönhetően nagyon hatékonyan képesek elnyomni az immunológiai folyamatokat. Kiemelkedő terápiás hatékonyságuk azonban sajnálatos módon súlyos mellékhatásokkal párosul. Ezek egyrészt az immunszuppresszív hatás következményei, vagyis a fertőzések gyakorisága növekszik. Másrészt anyagcsere hatásaik révén emelik a vércukorszintet, fehérjebontást eredményeznek és megváltoztatják a zsíryanagycserét is. Csökkentik továbbá a csontok sűrűségét, mely csonttritkulás kialakulásához, súlyosbodásához vezethet. Ezeken túlmenően is számos további mellékhatást okoznak, így a szisztémás glukokortikoidokat igyekszünk csak átmenetileg, lökésterápia-szerűen alkalmazni. A modern helyi kortikoszteroidok ugyanakkor sokkal biztonságosabbnak tekinthetők. Ezek helyileg nagyon hatékony vegyületek, de felszívódást követően gyorsan metabolizálódnak, így elsősorban helyi mellékhatásokat okoznak csak.

A légúti allergiák kezelése során használt intranazális és inhalációs kortikoszteroidokat általánosságban biztonságosnak tekintjük. Tartós alkalmazásuk során a terápiás előnyök messze meghaladják a mellékhatások okozta kockázatot. A bőrgyógyászatban használt szereknél már árnyaltabb a helyzet, a helyi mellékhatások, elsősorban a bőr elvékonyodása, a kis erek kitágulása (telangiectasia), az akne-szerű kiütések kialakulása és a bőrfertőzések jelentősebb kockázata már fokozott figyelmet igényel. A szemészeti

kortikoszteroidok pedig kifejezetten veszélyes szereknek tekintendők. Szemészeti mellékhatásaik, mint a szembelnyomás emelkedése, a lencse és a szaruhártya károsodása valamint szemészeti herpesz fertőzés kockázatának növekedése akár vakságot is eredményezhetnek, így ezek tartós alkalmazása csak szemész szakorvos rendszeres felügyelete mellett ajánlott [1, 2].

Antihisztaminok

Az I. típusú allergiás reakciók kezelése során kiterjedten alkalmazott antihisztaminok csak a tünetek egy részét képesek mérsékelni. Ezek a H1 hisztamin receptorhoz kötődve gátolják annak aktiválódását. Mivel azonban a hisztamin csak egy a számos allergiás mediátor közül, nem meglepő, hogy hatékonyságuk jelentősen elmarad a glukokortikoidokétól. Elsősorban a csalánkiütés és az allergiás nátha, valamint a kötőhártya-gyulladás egyes tüneteit képesek mérsékelni. Hatékonyan csökkentik a viszketést, a tüszögést és az orrfolyást. Nem hatnak viszont jelentős mértékben az orrnálkahártya duzzanatára vagy az allergiás asztma tüneteire.

Az első generációs szerek, mellékhatásaik miatt, ma már nem ajánlottak allergiás betegségek tartós kezelésére. Bejutva a központi idegrendszerbe jelentős szedációt okoznak, rontják a teljesítményt és pl. az autózései kepeséget. Jelentősen fokozzák az alkohol centrális depresszáns hatását is. Rendelkeznek továbbá antikolinerg mellekhatásokkal is, így szájszárazságot, székrekedést, vizelesi nehézséget és memória problémákat is okozhatnak, elsősorban idősebb betegek esetében.

A második generációs antihisztaminok hatékonysága hasonló, de mellékhatás-profiljuk sokkal kedvezőbb, a legtöbb szer esetében a placebohoz hasonló. A második generációs szerekből továbbfejlesztett származékokat időnként szokás harmadik generációs antihisztaminoknak is nevezni, de ezek farmakológiai tulajdonságaikban nem térnek el a második generációs szerektől, azokkal teljesen egyenértékűek.

Szisztémás adagolás mellett helyi antihisztaminok is használatosak, elsősorban allergiás kötőhártya-gyulladás kezelésére. Ezek esetében az antikolinerg mellékhatásra kell figyelemmel lenni, mely jelentős szemszárazságot okozhat. Ugyanezen okból glaukómában szenvedő betegek csak szemorvosi felügyelet mellett használják ezeket a szemcseppeket [1, 2, 6].

Egyéb allergia-elleni szerek

Egy másik hízósejt eredetű mediátor család, a ciszteinil-leukotriének hatását gátolja a montelukast, mely a receptoruk kompetitív antagonistája. A leukotriének szerepe azonban még a hisztaminénál is korlátozottabb, így a vegyület elsősorban az orrödéma

kialakulását gátolja, valamint közepes erősségű hörgőtágító hatással rendelkezik. Allergiás nátha során antihisztaminokkal kombinációban használatos. Kedvelt még allergiás asztmában, különösen gyermekkorban, mert csökkenti a kortikoszteroid szükségletet.

Specifikus allergia elleni szer a nátrium kromoglikát vagy kromolin. Hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. Gátolja a hízósejtek és más immunsejtek, így az eozinofil granulociták degranulációját, mediátoraik felszabadítását. Hatása gyenge és lassan, csak hetek alatt alakul ki. Alkalmazását tovább nehezíti rövid hatástartama, ami napi 3-5-szöri adagolást tesz szükségessé. Kizárólag helyileg használható, a gyomor-bélrendszerből nem szívódik fel. Szemcsepp és orrspray formájában alkalmazzák allergiás nátha és kötőhártyagyulladás kezelésére. Előnye, hogy gyakorlatilag nem okoz mellékhatást [1, 2].

Az adrenalin szerepe a súlyos anafilaxiás reakciók ellátásában

A súlyos anafilaxiás reakciók ellátásának elsődleges gyógyszere ma is az adrenalin, mely életmentő lehet. Az erek összehúzásával fenntartja a vérnyomást, ezzel megelőzi a sokk kialakulását. A gégeödéma mérséklésével és a hörgők kitágításával pedig a beteg légzését támogatja [1, 2].

Biológiai szerek az allergia kezelésében

Az utóbbi időben a biológiai gyógyszerek is megjelentek az allergiás betegségek, elsősorban a súlyos allergiás asztma kezelésében. Ezek az antitest jellegű vegyületek más gyulladásos betegségek kezelésében már igen fontos szerepet játszanak. Hatásuk alapja a gyulladásban kulcsszerepet játszó anyagok, mediátorok vagy sejtek megkötése és inaktiválása.

Az omalizumab már régebben elérhető súlyos allergiás asztma kezelésére. Ez az antitest az I. típusú allergiás reakciót beindító IgE típusú antitesteket köti meg és semlegesíti. Így a lelegején gátolja meg az allergiás folyamatot. Nagy hatékonyságú, jól tolerálható gyógyszer, alkalmazását egyelőre magas ára korlátoz-

za. A többi antitesthez hasonlóan parenterálisan kell alkalmazni. Adagolása a plazma IgE szintjének függvényében történik.

A mepolizumab az interleukin-5-öt megkötő és semlegesítő antitest. Mivel ez a citokin az eozinofil granulociták fő aktivátora, hatására csökken az eosinophilia, ami mérsékli az allergia késői reakcióit és a hiperreaktivitás kialakulását. Az omalizumabhoz hasonlóan ez a gyógyszer is súlyos allergiás asztma kezelésére használatos [1, 2].

Az allergiás betegségek gyakoriságának növekedését követően nagy igény nyílt az új, hatékonyabb és jól tolerálható terápiákra. Ezek gyakran hagyományos szerek kedvezőbb tulajdonságú származékai, mint a helyi hatású glukokortikoidok vagy a második generációs antihisztaminok. Ugyanakkor ezen a területen is megjelentek az immunrendszer működését szabályozó innovatív biológiai szerek, melyek a jövőben teljesen átalakíthatják, többek között az allergiás betegségek kezelését is.

IRODALOM

1. Katzung, B. G., Trevor, A. J. (eds.): Basic and Clinical Pharmacology 13th ed., McGraw-Hill Education 2015. – 2. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (eds.): Rang and Dale's Pharmacology 7th ed, Elsevier 2012. – 3. Roberts, G., Boyle, R., Crane, J., Hogen, S. P., Saglani, S., Wickman, M., Woodfolk J. A.: Clin. Exp. Allergy 47, 1512-1525 (2017). – 4. Shamji, M. H., Durham, S. R.: J. Allergy Clin. Immunol. 140, 1485-1498 (2017). – 5. Martin-Orozco, E., Norte-Munoz, M., Martinez-Garcia, J.: Frontiers Pediatr. 5, 117 (2017). – 6. Randall, K. L., Hawkins C. A.: Antihistamines and allergy Australian Prescriber 41, 42-45 (2018).

TÁBLI, T.: Allergic disorders and antiallergic drugs

Allergic disorders are characterized by increasing incidence over the last decades. This increase is connected to the altered maturation of the immune system due to the less frequent infectious diseases. The most common allergic disorder, the so called type I or anaphylactic reactions are mediated by IgE antibodies. Glucocorticoids are the most effective therapies for all types of allergy by inhibiting multiple immune pathways. H1-antihistamines and leukotriene antagonists are also widely used. The first biopharmaceuticals are now available for the treatment of severe allergic diseases.

Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest, Nagyváradi tér 4. – 1089

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon található



Gyógyszer-gyógynövény interakciók: Reális kockázat vagy csupán rossz hírnév? – Két példa elemzése – II. rész

Somogyi-Végh Anna¹, Magyar Bernadett², Vida Róbert György¹

2.2. Közöséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) + antidepresszánsok

Az interakció következménye: az orbáncfűvet más szerotonerg aktivitást fokozó hatóanyagokkal együtt alkalmazva nő a szerotonin szindróma kialakulásának kockázata.

2.2.1. Az interakció hátterében álló bizonyítékok

Az orbáncfű antidepresszáns hatásában – bár a pontos mechanizmus máig nem tisztázott – fontos szerepet játszik a különböző neurotranszmitterek, különösen a szerotonin, noradrenalin és dopamin központi idegrendszeri szintjének befolyásolása. Korábban a hipericin MAO-gátló hatását tekintették a fő hatásmechanizmusnak, az újabb vizsgálatok azonban megkérdőjelezték ezen hatás jelentőségét. Fontosabbnak tűnik a kivonat szerotonin, noradrenalin és dopamin szinaptikus visszavételét gátló hatása [61]. A hasonló hatásmechanizmusú szintetikus antidepresszánsok ismert ritka mellékhatása a szerotonin szindróma, mely kialakulásának kockázata fokozódik magasabb dózisok, illetve a szerotonerg aktivitást fokozó több hatóanyag együttes alkalmazásakor [62]. A szerotonin toxicitás jeleit leírták az orbáncfű önmagában történő alkalmazásához kapcsolódóan is [63, 64].

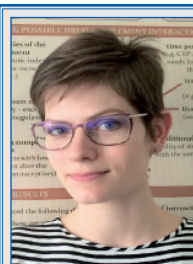
A **III. táblázatban** tüntettük fel a különböző antidepresszánsok és orbáncfű együttes alkalmazásakor fellépő interakcióra utaló esetleírásokat [65-72]. 9 esetben szerotonin toxicitásra utaló tüneteket, 2 esetben mániás epizódot, 1 betegnél pedig nyugtató túladagáláshoz hasonló tüneteket tapasztaltak. A 12-ből 10 eset szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) hatóanyagot (paroxetin, szertralin, fluoxetin, ill. citalopram), egy-egy eset pedig nefazodont, illetve buspiront érint. Utóbbi bár nem sorolható az antidepresszánsok közé, az 5-HT_{1A} receptorokon kifejtett parciális agonista hatása miatt kerül itt említésre. Két beteg egyszerre több szerotonin hatást fokozó hatóanyagot is alkalmazott az orbáncfű mellett.

A páfrányfenyő vonatkozásában már említett kanadai farmakovigilancia adatbázisban 2 esetben jelentettek feltételezett szerotonin szindrómát orbáncfű és antidepresszánsok egyidejű alkalmazásakor: az egyik esetben szertralinnal, a másikban venlafaxinnal lépett fel interakció [41].

A legfontosabb üzenetek:

- A gyógyszer-gyógynövény kölcsönhatások átlátható, gyakorló szakemberek számára is hasznos kategorizálása a rendelkezésre álló adatok strukturált, bizonyítékokon alapuló értékelésével valósítható meg.
- Az értékelés során az erre a termékkörre jellemző speciális szempontokat is figyelembe kell venni (pl. az interakcióért felelős komponens azonosíthatósága és jelenléte a készítményekben).
- Nem kívánt hatások vonatkozásában megkérdőjelezhető a bizonyítékok klasszikus hierarchiája, felértékelve a jó minőségű esetleírások és obszervációs vizsgálatok szerepét.
- Elengedhetetlen az interakcióval kapcsolatos ismeretek gyorsan hozzáférhető szintézisét adó adatbázisok ajánlásainak rendszeres frissítése és kritikus felülvizsgálata.
- Az interakció-szűrés során a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásoknál is jól ismert nehézségekhez újabb kihívások adódnak, mint a standard nevezéktan vagy a több termékkategóriára kiterjedő, közhiteles adatbázis hiánya.
- A szakmailag megalapozott tanácsadáshoz nélkülözhetetlen az egyéni kockázati tényezők felmérése.

A szerotonin szindróma klinikai megjelenése bár változékony, legjellemzőbb tünetei a megváltozott tudatállapot, az abnormális neuromuszkuláris működés (izomremegés, izomgörcsök, hiperreflexia), valamint a fokozott vegetatív idegrendszeri izgatottság (hipertermia, szapora szívverés, erőteljes verejtékezés, has-



Somogyi-Végh Anna 2011-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Pécsi Tudományegyetemen. Ezt követően a PTE GYTK Gyógyszerészeti Intézetében kezdett dolgozni PhD hallgatónként, majd központi gyakornokként, prof. Botz Lajos irányításával. Kutatási tevékenysége a gyógyszer-interakciókra irányul, különös tekintettel a gyógynövények, étrend-kiegészítők és gyógyszerek együttes alkalmazásakor kialakuló kölcsönhatásokra. Oktatóként részt vesz a magyar és angol nyelvű gyógyszerészképzésben. 2014-től kórházi-klinikai szakgyógyszerész tanulmányokat folytat.

III. táblázat

Az orbáncfű és antidepresszánsok közötti feltételezett interakcióról beszámoló esetleírások

Hiv.	Életkor (év), nem	Nem kívánt hatás	Készítmény típusa	Dózis (mg/nap)	Alkalmazás időtartama/ antidepresszánssal együtt	Kockázati tényezők/ gyógyszerek	Alkalmazás felfüggesztése/ újraindítása
[65]	50, nő	nyugtató túladagolásra hasonlító tünetek (zavartság, lassult gondolkodás és mozgás, gyengeség, fáradtság, hányinger)	porított orbáncfű	600	10 nap / 1 nap	paroxetin 20mg	NA
[66]	78, nő	szédülés, hányinger, hányás, fejfájás	NA	900	4 nap/ 4 nap	szertralin 50mg	Igen/Nem
[66]	64, ffi	hányinger, gyomortáji fájdalom, szorongás	NA	600	3 nap/ 3 nap	szertralin 75mg	Igen/Nem
[66]	82, ffi	hányinger, hányás, szorongás, zavartság	NA	600	2 nap/ 2 nap	szertralin 50mg	Igen/Nem
[66]	79, ffi	hányinger, szorongás, nyugtalanság, irritabilitás	NA	900	2 nap/ 2 nap	szertralin 50mg	Igen/Nem
[66]	84, nő	hányinger, hányás, nyugtalanság	NA	900	3 nap/ 3 nap	nefazodon 200mg	Igen (az orbáncfűvet folytatta)/Nem
[67]	28, ffi	mánia	NA	NA	7 hét / 5 hét	szertralin 50mg, tesztoszteron pótlás	Igen/Nem
[68]	61, nő	nyugtalanság, izgatottság, irányíthatatlan végtagmozgások, hiperreflexia, izommerevség, emelkedett vérnyomás	NA	600	NA / -	paroxetin 20mg (egyszeri)	NA
[69]	27, nő	hiperaktivitás, idegesség, agresszivitás, álmatlanság, homályos látás, rövid zavart és dezorientált periódusok, hangszín megváltozása	Hypericum 2000 Plus ^a	3 tabletta (3mg hipericin)	2 hónap / 2 hónap	bupiron 30mg	Igen/Nem
[70]	42, nő	kevert hipománia	orbáncfű kivonat	NA	néhány hét/ néhány hét	fluoxetin 40mg, bupiron 40mg*, <i>G. biloba</i> , melatonin, traumás agysérülés	Igen/Nem
[71]	28, nő	epileptikus görcsök, enyhén emelkedett testhőmérséklet, zavartság, pár nappal később rabdomiolízis	orbáncfű kapszula	NA	1 hónap / 1 hónap (triptánnal 3 nap)	eletriptán 40mg, fluoxetin 60mg	Igen/Nem
[72]	középkorú nő	extrém izgatottság, szuicid gondolatok, hányinger, hasi diszkomfort, tachycardia, ingadozó vérnyomás	NA	NA	3 hét / 3 hét	citalopram 20mg	NA

Rövidítések:

NA – nincs adat;

^a = 1 tabletta 2000mg száraz droggal ekvivalens mennyiségű standardizált kivonatot (hipericin tartalom: 1mg), 250mg tirozint és 25mg magnéziumot tartalmaz;

* = Közvetlenül a tünetek jelentkezését megelőzően emelték meg a dózist 30 mg-ról.

menés, kitágult pupillák). A tünetek súlyossága az enyhétől az életet veszélyeztetőig széles skálán mozoghat [62]. Fontos szem előtt tartani ugyanakkor, hogy a szerotonin szindróma diagnosztikája a klinikai képen, ill. a tünetek alternatív okainak kizárásán alapul és nem tekinthető maradéktalanul objektívnek, ennek megfelelően a szakirodalomban több esetben vitatják a diagnózis helyességét különösen enyhe és nem specifikus

panaszok esetén. Más források ezzel szemben a szerotonin szindróma gyakori fel nem ismerésére hívják fel a figyelmet [61]. A nem specifikus tünetek és a hiányos anamnézis miatt az orbáncfűhöz kapcsolódó esetleírások többségénél is megkérdőjelezhető, hogy valóban szerotonin szindrómáról van-e szó, illetve hogy a tünetek jelentkezése ténylegesen ok-okozati összefüggésben áll-e a gyógynövény alkalmazásával.

2.2.2. Mire írták le az interakciót?

A 12 esetleírásból 4 esetben szerepel bármilyen utalás az alkalmazott orbáncfű készítmény típusára, ezek közül mindössze egynél tisztázott a készítmény összetétele.

Ellentétben az orbáncfű metabolikus enzimek indukcióján alapuló farmakokinetikai interakcióival, az itt bemutatott farmakodinámiás kölcsönhatásért nem tehető egyértelműen egy komponens felelőssé. Az interakció a gyógynövény antidepresszáns hatásában is szerepet játszó mechanizmuson alapul, így ez esetben a nem kívánt hatás nem választható el a terápiás hatástól. Az orbáncfű azon gyógynövények közé tartozik, melyeknél ugyan leírták egyes összetevők farmakológiai aktivitását, a teljes kivonat azonban hatásosabbnak bizonyult [73]. Bár magasabb hiperforin tartalom esetén nagyobb terápiás hatást igazoltak enyhe és közepesen súlyos depresszióban [74], „standard” antidepresszánsokkal végzett összehasonlító vizsgálatokban az alacsony hiperforin tartalmú (pl. ZE 117) kivonatok hatásossága is a szintetikus hatóanyagokéval ekvivalensnek bizonyult [75].

2.2.3. Az interakcióért felelős komponens jelenléte az elérhető készítményekben

Hazánkban az orbáncfű főként gyógyszer, hagyományos növényi gyógyszer és gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény (gyógytermék) kategóriákban, illetve monoteaként kerül forgalomba. A gyógynövény szerepel az étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, ez alapján forgalmazása ebben a termék kategóriában tiltott [76]. A páfrányfenyővel ellentétben az orbáncfű esetében többféle gyógyászati felhasználású kivonat is megtalálható a piacon, melyeket a virágos hajtásból eltérő

extrakciós eljárásokkal állítanak elő. A kivonatokat jellemzően hipericin-tartalomra standardizálják, egyrészt mivel korábban ezt az összetevőt tartották a fő hatóanyagnak, másrészt a hiperforin viszonylagos instabilitása miatt [77]. A standardizált kivonatok hipericin-tartalma viszonylag szűk tartományon belül változik (0,1-0,3%), a hiperforin mennyiségét illetően jelentősebb eltérések tapasztalhatók: egyes kivonatokban elérheti a 6%-ot, míg pl. a ZE 117 esetén 1%-nál kevesebb [78]. A gyógyszerkönyvi minőségű *Hyperici herba* összhipericin-tartalma legalább 0,08%, hiperforin-tartalma nincs meghatározva. A száraz hajtásból készített forrázat hipericin-tartalma nagyságrendileg eléri a depresszív tünetek kezelésére ajánlott terápiás mennyiséget [79]. A vizes kivonat hiperforin tartalma ugyanakkor a hatóanyag lipofil tulajdonsága miatt szinte elhanyagolható [80]. Németországban az orbáncfű készítmények bioaktív összetevőinek vizsgálata során különösen a gyógyszerháron kívül is forgalmazható termékek esetében jelentős variabilitást írtak le mind a különböző készítmények, mind azok egyes gyártási tételei között, ezek alapján az elérhető termékek nem tekinthetők terápiásan egyenértékűnek, egymással felcserélhetőnek [81, 82].

A **IV. táblázatban** – mely összefoglalja a hazánkban törzskönyvezett orbáncfű tartalmú gyógyszereket és legfontosabb gyógytermékeket – látható, hogy az alkalmazási előiratok szövege több esetben nem nevezi a hiperforin-tartalmat.

2.2.4. Időfüggés

A szerotonin szindrómát a tünetek akut, rendszerint a gyógyszeralkalmazást követő néhány órán belüli jelentkezése jellemzi [62]. Az orbáncfűhöz kapcsolódó 12 eset közül 7-ben néhány nap együttes alkalmazást

IV. táblázat

A hazánkban törzskönyvezett orbáncfű tartalmú gyógyszerek és legfontosabb gyógytermékek

Termék neve, forgalomba hozatali engedély jogosultja	Hatóanyag adagolási egységenként	Termékkategória	Adagolás	Utalás antidepresszánsokkal való kölcsönhatásokra
Remotiv extra 500 mg filmtabletta (Phytotec Hungária Bt)	500 mg közönséges orbáncfű száraz kivonat (<i>Hyperici herbae extractum siccum</i>) (4-7:1), ami megfelel 0,5-1,5 mg (0,10-0,30%) összhipericinnek. Kivonószert: 57,9% V/V etanol.	VN	Napi 1 tablettát, 4-6 hétig.	Szerotonin re-uptake gátló hatású készítményekkel egyidejű adagolása nem tanácsos szerotonin szindróma veszélye miatt.
Remifemin plus filmtabletta (Phytotec Hungária Bt)	Közönséges orbáncfű virágos hajtás (<i>Hypericum perforatum</i> L., <i>herba</i>) száraz kivonata (3,5-6:1) 5885 mg, mely megfelel, 203-510 mg orbáncfűnek és standardizált 0,25 mg összhipericinnek hipericinben kifejezve, kivonószert: etanol 60% (V/V). (További összetevő: <i>Cimicifuga racemosa</i>)	VN	2x1 vagy 2x2, több hónapig.	A depresszió kezelésére használt bizonyos hatóanyagokkal, pl. szerotonin reuptake inhibitorokkal (például nefazodon, paroxetin, szertralin), valamint buspironokkal és triptánokkal való együttes alkalmazása szerotonerg hatást okozhat (pl. hányinger, hányás, szorongás, nyugtalanság, zavartság). Emiatt a fenti készítményekkel együtt csak az előny/kockázat szigorú mérlegelése után alkalmazható.

A táblázat folytatása a következő oldalon

Folytatás az előző oldalról

Termék neve, forgalomba hozatali engedély jogosultja	Hatóanyag adagolási egységenként	Termék-kategória	Adagolás	Utalás antidepresszánsokkal való kölcsönhatásokra
Rediema bevont tabletta (Idelyn s.r.o.)	300 mg közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> L.) (3,5-6:1) föld feletti részének száraz kivonata. Kivonószer: 60% m/m etanol (Hipericin tartalomra nincs utalás.) (További összetevő: <i>Cimicifuga racemosa</i>)	TN	1x1, max. 6 hétig	Triciklikus antidepresszánsokkal, MAO-gátlókkal, SSRI-kel, egyéb hatású antidepresszánsokkal, anxiolitikumokkal (pl. bupropion), migrén kezelésére használt triptánokkal együtt a készítmény nem alkalmazható az erősebb szerotonerg hatások, ezáltal a mellékhatások fokozódása miatt (szerotonin szindróma veszélye). Lítiummal együtt szedve a lítium vérszintje csökkenhet farmakokinetikai kölcsönhatás miatt.
Laif 612 mg filmtabletta (BAYER Hungária Kft)	612,00 mg orbáncfű száraz kivonat (<i>Hyperici herbae extractum siccum</i>), ami megfelel 1,0-2,4 mg összes hipericinnek hipericinben kifejezve. Drog-extraktum arány: 5-8:1 Kivonószer: etanol 50 % (V/V)	VN	1x1, 4-6 hétig.	Szerotonin szindróma kialakulásának veszélye miatt szerotonin re-uptake gátlókkal, triciklikus antidepresszánsokkal, atípusos antidepresszánsokkal, bizonyos migrénellenes szerekkel (triptánok) együttes adása nem ajánlott.
Dr. Böhm orbáncfű 425 mg kemény kapszula (Apomedica GmbH)	425 mg közönséges orbáncfű [<i>Hypericum perforatum</i> L., herba] száraz kivonata (3,5-6:1), melynek összes hipericin tartalma, hipericinben kifejezve: 0,425-1,275 mg; flavonoid tartalma rutinban kifejezve: minimum 25,5 mg; hiperforin tartalma: maximum 25,5 mg. Kivonószer: 60 % (m/m) etanol	VN	1x1 vagy 2x1, 2-6 hétig.	Szerotogén hatást okozhat, ha szerotonin-re-uptake gátló antidepresszánsal (pld. sertralin, paroxetin, nefazodon) buspíront vagy triptan-származékot tartalmazó készítménnyel kombinálva alkalmazzák.
Cimifemine bevont tabletta (Gyógynövénykutató Intézet Kft.)	300,0 mg közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> L., herba) száraz kivonat, beállított (3,5-6:1) aminek az összes hipericin tartalma 0,30 mg-0,90 mg (hipericinben kifejezve); flavonoid tartalma legalább 18 mg (rutinban kifejezve); hiperforin tartalma legfeljebb 18 mg. Kivonószer: etanol 60% (m/m) (További összetevő: <i>Cimicifuga racemosa</i>)	TN	1x1, max. 6 hétig.	Triciklikus antidepresszánsokkal, MAO-gátlókkal, SSRI-kel, egyéb hatású antidepresszánsokkal, anxiolitikumokkal (pl. bupropion), migrén kezelésére használt triptánokkal együtt a készítmény nem alkalmazható az erősebb szerotonerg hatások, ezáltal a mellékhatások fokozódása miatt (szerotonin szindróma veszélye). Lítiummal együtt szedve a lítium vérszintje csökkenhet farmakokinetikai kölcsönhatás miatt.
Anxival duo bevont tabletta (Gyógynövénykutató Intézet Kft.)	120 mg közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i> L., herba) száraz kivonat (3,5-6:1), aminek az összes hipericin tartalma 0,12 mg-0,36 mg (hipericinben kifejezve); flavonoid tartalma legalább 7,2 mg (rutinban kifejezve); hiperforin tartalma legfeljebb 7,2 mg. Kivonószer: etanol 60% m/m (További összetevő: <i>Valeriana officinalis</i>)	TN	1-3x1, 2 hétig.	
Dr. Kleinschrod's wörishofener nervenpflege (Dronania Traditionelle Arzneimittel aus Bad Wörishofen GmbH)	14,56 mg orbáncfű virágos hajtás (<i>Hyperici herba</i>) (További hatóanyagok: macskagyökér, komlótohoz, orvosi citromfű levél, cickafark virágos hajtás, fagyöngy, orvosi élesztő)	GYT	Ideges állapotban 3x1-3, elalváshoz este 3, 2-3 hétig.	Szedhető-e a Nervenpflege más gyógyszerek mellett? Erre vonatkozó ellenjavallatok nem ismeretesek
Herbária Hangulatjavító filteres teakeverék (Herbária Zrt.)	0,60 g közönséges orbáncfű virágos hajtás [<i>Hypericum perforatum</i> L.; <i>herba</i>] aprított formában filterenként (További hatóanyagok: macskagyökér, orvosi citromfű leveles szár)	GYT	Naponta 2-3 csészenyi forrázat	Amennyiben Ön egyidejűleg gyógyszert is szed, kérje ki kezelőorvosa véleményét. (További utalás nem szerepel.)

Rövidítések: TN – hagyományos növényi gyógyszer, VN – vény nélkül kapható gyógyszer, GYT – gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítmény

követően, 4 esetben 3-8 hét után volt szükség orvosi ellátásra a panaszok miatt. Egy esetben a tünetek akkor jelentkeztek, mikor a beteg 10 napi orbáncfű alkalmazást követően az antidepresszáns egyszeri dózisát bevette [65]. Érdekes módon ennél a betegnél korábban nem okozott panaszokat mikor az SSRI felfüggesztését követően azonnal elkezdte a növényi kezelést. Egy másik esetben a beteg 3 nappal az SSRI kezelés kezdete előtt abbahagyta az orbáncfű alkalmazását, a tünetek 8 órával az első paroxetin dózis után jelentkeztek [66].

2.2.5. Az interakció kiterjesztése

Elméletileg az orbáncfű bármely más szerotoninerg gyógyszerrel történő együttes alkalmazása fokozza a szerotonin szindróma kockázatát, így az interakció nem csak az esetleírásokban érintett SSRI-kre és SNRI-kre (szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók) vonatkoztatható, hanem a MAO-gátlókra (monoamin-oxidáz-inhibitorok) és az antidepresszáns terápiában visszaszorult egyes triciklikus antidepresszánsokra is. Utóbbi csoportból az imipramin és klomipramin fokozza jelentős mértékben a szerotonin szintet [83]. Az amitriptilin kapcsán egy kis elemszámú klinikai vizsgálat orbáncfűvel való együttalkalmazás során a hatóanyag és aktív metabolitjának mérsékelt plazmaszint csökkenésére hívja fel a figyelmet [84].

2.2.6. Az interakció jelentősége összességében, gyakorlati megfontolások

Az orbáncfű terápiás hatását vizsgáló tanulmányokban a szintetikus antidepresszánsok alkalmazása rendszerint kizáró kritériumként szerepel, így a készítmények együttalkalmazásának biztonsági profilja kevésbé ismert [85]. Jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték az orbáncfű és hagyományos antidepresszánsok kombinációjának előnyéről, valószínű azonban, hogy a napi gyakorlatban a két hatóanyag együttes alkalmazása nem ritka. Egy német vizsgálatban minden 14. belgyógyászati osztályra felvett beteg úgy alkalmazott orbáncfű készítményt, hogy erre a rutin gyógyszeres anamnézis felvételénél nem derült fény [86], az Amerikai Egyesült Államokban ellátott járóbetegekre reprezentatív adatbázis alapján pedig az orbáncfűvet alkalmazó betegek 14%-a SSRI-t is szedett [87]. Az együttalkalmazás feltételezett gyakoriságához képest az esetleírások száma alacsony, így még ha figyelembe is vesszük a kockázat farmakovigilancia rendszerre jellemző rossz jelentési hajlandóságból adódó alulbecslésének lehetőségét, valószínű, hogy a kombináció a betegek kis hányadánál okoz ténylegesen szerotonin szindrómát. A potenciálisan súlyos következményekre való tekintettel több országban mégis az egészségügyi hatóságok is felhívták a szakemberek figyelmét az interakcióra. A brit MHRA például az or-

báncfű szedésének felfüggesztését ajánlja SSRI kezelés indításakor, illetve a már antidepresszáns terápiában részesülő betegeknek egyáltalán nem javasolja az orbáncfű alkalmazását [88]. Az antidepresszáns hatóanyagok felezési idejét figyelembe véve javasolt 3-7 nap kimosási periódust beiktatni SSRI hatóanyagról orbáncfűre váltáskor, illetve 3 hetet várni MAO-gátlóról történő váltás esetén [61]. A gyakorlatban valószínűbb – az esetleírások között is előforduló – fordított esetben, azaz növényi terápiát követő szintetikus antidepresszáns kezelés indításakor a hipericin és hiperforin megközelítőleg 24, ill. 20 órás felezési idejét alapul véve [89] szintén javasolt 4-5 nap kimosási periódus közbeiktatása. A szerotonin szindróma – eltekintve a neuroleptikus malignus szindrómával – nem tekinthető egy extrém ritka idioszinkráziás reakciónak, hanem a szerotonin többlet mértékével arányos, dóziszfüggő progressziót mutató állapot, mely szinte kivétel nélkül dózisemeléshöz vagy új szerotoninerg hatóanyag adásához kötődik [83].

3. ÁLTALÁNOS KÉRDÉSEK, PROBLÉMÁK A BEMUTATOTT PÉLDÁK ALAPJÁN

3.1. Bizonyítékok hierarchiája interakciók vonatkozásában

A gyógyszerek és más egészségügyi beavatkozások hatásosságára vonatkozó bizonyítékok esetében általánosan elfogadott az evidenciák erősségének a vizsgálat típusán alapuló, hierarchikus osztályozása. A kezelés biztonságosságának vizsgálatok azonban nem mindig egyértelmű az RCT-kből származó adatok „felsőbbrendűsége” például az obszervációs vizsgálatok eredményéhez képest [90]. Gyakran előáll az a helyzet, hogy – hasonlóan a páfrányfenyő és antitrombotikumok példájához – a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat(ok) eredménye negatív, azaz nem igazolja interakció fennállását, esetleírások ugyanakkor a kombináció kockázatára utalnak. Ebben az esetben az RCT eredményéből nem lehet levonni azt a következtetést, hogy az együttladás biztonságos, hiszen számos olyan limitációja lehet az ilyen típusú vizsgálatoknak, melyek korlátozzák az eredmények kiterjesztheségét. Ezek közé tartozhat a túl rövid követési idő, az alacsony esetszám, valamint az egészséges önkéntesekre korlátozódó vagy túl homogén betegcsoportot eredményező beválogatási kritériumok. A jó minőségű esetleírások az interakció számos gyakorlati szempontból fontos jellemzőjéről szolgálhatnak értékes információval (pl. veszélyeztetett betegcsoportok, időfüggés).

Fontos megvizsgálni az elérhető közlések minőségét, ehhez a különböző típusú bizonyítékoknál más és más szempontok figyelembevételére van szükség. Az esetleírásoknál a legfontosabb a nem kívánt hatás és a gyógyszer együttladás közötti ok-okozati összefüggés

erőssége. Ennek megítélésében nyújt segítséget a *Horn és munkatársai* által kidolgozott *Gyógyszer-interakció valószínűségi skála*, mely 10 kérdés alapján pontozza a feltételezett interakció és a nem kívánt hatás közötti összefüggés valószínűségét [91].

3.2. Teljes és közhiteles adatbázis hiánya

A gyógyszernek nem minősülő termékkör, különösen az étrend-kiegészítők csoportja a rengeteg újonnan megjelenő készítmény és a szezonális „slágerek” változékonysága miatt gyakorlatilag átláthatatlan, követhetetlen. Sok esetben a megalapozott tanácsadást akadályozza, hogy nem áll rendelkezésre a készítmények mindegyikét magába foglaló, közhiteles adatbázis a pontos összetételükről, élettani hatásaikról, ellenjavallataikról és a termékek javasolt alkalmazásáról, holott legalább a „hatóanyagok” ismerete alapvető lenne az interakció szűréshez. Egységes adatbázis híján az egyes készítmények összetételét illetően a csomagoláson, ill. a gyártó/forgalmazó honlapján szereplő információkra kell hagyatkozni. Ezek sokszor nem pontosak (és nem ritkán egymásnak is ellentmondanak), növényi összetevők esetén gyakran hiányzik a tudományos név, a felhasznált növényi rész, kivonatok esetén a kivonószér, illetve a drog-extraktum arány. Mindez nem hazai sajátosság, a nemzetközi szakirodalom is beszámol róla, hogy bár a legtöbb elektronikus vényfelíró és gyógyszer-tári program képes a kölcsönhatások szűrésére, azonban a kiegészítő termékek tekintetében ezek a rendszerek a készítmények nagy száma és sokfélesége miatt nem tekinthetők teljesen megbízhatónak [92].

3.3. Egységes nevezéktan hiánya

További jellemző nehézség, hogy az összetevők leírására nem áll rendelkezésre egységes nomenklatúra, ez az interakció szűrés során több ponton is fennakadást okozhat. Az egységes nevezéktan hiánya még a gyógyszerként törzskönyvezett készítményeknél is megmutatkozik: az OGYÉI gyógyszer-adatbázisában „St. john's wort”, „Hyperici herbae extractum siccum” és „hypericin” hatóanyag elnevezéssel szerepelnek az orbáncfű-kivonat tartalmú készítmények. A nevezéktani eltérésekből eredő legtöbb probléma szinonimalisták létrehozásával és informatikai kezelésével áthidalható, mely során azonban a gyakori elírásokkal is számolni kell (pl. ginko, gingko). Az egységes nevezéktan hiánya mint nehézség már a forrásul szolgáló szakirodalom szintjén is felmerül, gyakran nem egyértelmű, hogy pontosan mire vonatkozik egy közlés, melyik fajra, mely növényi részre és annak milyen termékére írták le a kölcsönhatást.

A 90-es évek végén kidolgozták a hivatalos ATC osztályozáshoz hasonló növényi ATC rendszert, melyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) uppsalai

Mellékhatásfigyelő Központja (Uppsala Monitoring Centre) kezel [93]. A kódok és a besorolás részletes irányelvei azonban nem férhetők hozzá szabadon, ez lehet az egyik oka, hogy sem az interakciós adatbázisokban, sem a növényi készítmények felhasználását különböző populációkban vizsgáló szakirodalomban nem terjedt el az alkalmazása.

3.4. Az irreleváns interakció jelzések nagy száma

A számítógépes kölcsönhatás-szűréssel kapcsolatban gyakran megfogalmazott kritika a felhasználói oldalról, hogy az adatbázisok nem tesznek különbséget a klinikailag fontos és a megkérdőjelezhető jelentőségű interakciók között, emiatt a jelzett kölcsönhatások száma sokszor kezelhetetlenül nagy. A nagyszámú nem releváns jelzés az egyik oka, hogy sok szakember számára devalválódott ezeknek a programoknak a gyakorlati értéke [94]. A gyógyszer-gyógynövény interakciók terén egyelőre inkább a valóban jelentős, potenciálisan súlyos kölcsönhatások jelzésének hiánya ad okot aggodalomra [15], a gyógyszerkiadást és gyógyszerfelírást segítő szoftverek ilyen irányú bővítése során azonban alapos mérlegelést igényel, mely esetekben és milyen információtartalmú üzenettel indokolt az egészségügyi szakember figyelmeztetése.

3.5. Eltérések, ellentmondások az interakciós források, adatbázisok között

Amint azt már a bevezetőben is említettük, gyakori jelenség, hogy a különböző interakciós források, adatbázisok különbözőképpen ítélik meg ugyanazon kölcsönhatás kockázatát, a hatóanyagok eltérő csoportjára terjesztik ki az interakciót, illetve eltérő üzenetet adnak a feltételezett mechanizmusról vagy a további teendőkről. Korábbi vizsgálataink alapján ezek az ellentmondások a gyógyszerek és a „gyógyszernek nem minősülő” termékkör közötti interakciók terén még kifejezettebbek [10, 15]. Jelen közlemény kereteit meghaladja a háttérben álló okok bemutatása, illetve a példaként választott kölcsönhatások különböző adatbázisokban való megjelenítésének elemzése.

A gyógyszer-gyógynövény interakciók nagyobb terápiás hasznú figyelembevételének egyik akadálya, hogy ezen ismeretanyag tekintetében ez idáig nem valósult meg az egységes szempontok alapján történő átfogó értékelés, illetve a kölcsönhatások ezen alapuló kategorizálása. A gyakorlatban jobban hasznosítható, egységes és átlátható osztályozás a rendelkezésre álló adatok strukturált, bizonyítékokon alapuló értékelésével érhető el, melyre a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások terén már vannak kezdeményezések [95, 96]. Fontos, hogy az időközben publikált új ismeretek fi-

gyelembevételével sor kerüljön a besorolás és az ajánlások rendszeres felülvizsgálatára, így elkerülhető a megkérdőjelezett jelentőségű interakciók „beragadása” az adatbázisokban.

3.6. Az interakció gyakorlati menedzselésével kapcsolatos ajánlások hiánya

A felhasználót elbizonytalanító ellentmondások mellett a másik gyakran megfogalmazott kritika, hogy a rendelkezésre álló források sok esetben nem nyújtanak kellő mértékben gyakorlatias segítséget a kölcsönhatás nem kívánt következményének megelőzéséhez. Kíváncsinos lenne, hogy az „óvatosság szükséges” megfogalmazáshoz hasonló általános javaslatok helyett konkrét lehetőségek és ajánlások kerüljenek feltüntetésre, ehhez azonban az esetek többségében hiányzik a kölcsönhatás menedzselésére vonatkozó szakmai konszenzus. A kockázatot befolyásoló tényezők és az interakcióban nem érintett alternatívák ismertetése, illetve a beteg monitorozásával, követésével kapcsolatos konkrét javaslatok megkönnyítenék a további teendők meghatározását.

4. ÖSSZEFOGLALÁS, KÖVETKEZTETÉSEK

A gyógyszerek és gyógynövények között fellépő interakciók nem kívánt következményei preventív szűréssel és megfelelő intézkedésekkel megelőzhetőek lennének, a gyakorlatban ez azonban komoly szakmai kihívást jelent. Az ilyen típusú kölcsönhatások vizsgálata során a gyógyszer-gyógyszer interakcióknál is jól ismert problémákra újabb, sokszor részletkérdések tűnő, a kockázat reális megítéléséhez mégis elengedhetetlen szempontok rakódnak rá. Fontos szem előtt tartani például, hogy egyes komponensekre jellemző hatásokat nem lehet a növényt tartalmazó összes készítményre kritika nélkül kiterjeszteni.

A készítmények alkalmazási előíratainak, illetve tájékoztató szövegeinek különbségei, valamint a különböző interakciós adatbázisok üzeneteire jellemző eltérések háttérében legtöbbször a standard terminológia és a klinikai relevancia egységes megítélésének hiánya áll. Utóbbi nem meglepő annak ismeretében, hogy milyen sok faktor befolyásolhatja azt. Ezen tényezők egy része a készítménytől függ (a hatóanyagok farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságai, dózisa, beviteli mód, az együttes alkalmazás időtartama stb.), más tényezők a beteggel kapcsolatosak (életkor, társbetegségek, máj- és vesefunkció, farmakogenetika stb.). Sajnálatos módon a kölcsönhatás kockázatát befolyásoló specifikus tényezők szerepe az interakciók többségénél nem ismert kellő mélységben [95]. A kölcsönhatás valós kockázatának, illetve a rizikófaktoroknak a megismerésében egyre nagyobb szerepet kapnak az epidemiológiai adatok, melyek

azonban a gyógyszer-kiegészítő kölcsönhatások terén az utóbbi termékkör egészségügyi dokumentációban történő rutinszerű rögzítésének hiánya miatt nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre. Emellett a két bemutatott interakcióra is jellemző, hogy nehéz egy tömör, a gyógyszer-tári vagy klinikai gyakorlat során is könnyen értelmezhető üzenetben összefoglalni.

Interakciós adatbázisok használata mellett is elengedhetetlen a kombináció várható előnyeinek és kockázatának egyéni értékelése. Mikor azonban a terápiás előny bizonyítékainak hiányában lebeszélne a beteg a kiegészítő termék alkalmazásáról, ne becsljük alá az önálló döntéssel választott készítmény melletti elkötelezettséget. Elgondolkodtató, hogy egy közelmúltban publikált hazai tanulmány alapján többen hagynák abba a gyógyszerek szedését, mint a gyógytea-fogyasztást, amennyiben együttes alkalmazásuk nem lenne javasolt [97]. Az együttadás kockázatának reális felméréséhez sok esetben hatástani, farmakognóziái és klinikai ismeretek szintézisére van szükség, ami alátámasztja a gyógyszerész szerepvállalás jelentőségét.

IRODALOM

Az 1-60. irodalmi hivatkozás az I. rész végén olvasható [Gyógyszerészet 62, 209-210 (2018)]

61. Saper RB: Clinical use of St. John's wort. UpToDate <http://www.uptodate.com> (2018. 03. 02.) – 62. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK: BMJ 348, g1626 (2014) – 63. Parker V, Wong AH, Boon HS et al: Can J Psychiatry 46, 77-9 (2001) – 64. DeMott K: Clin Psychiatry News 26, 28 (1998) – 65. Gordon JB: Am Fam Physician 57, 950-3 (1998) – 66. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V: J Geriatr Psychiatry Neurol 12, 7-10 (1999) – 67. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D et al: J Psychopharmacol 14, 84-6 (2000) – 68. Waksman JC, Heard K, Jolliffe H et al: J Toxicol Clin Toxicol 38, 521 (2000) – 69. Dannawi M: J Psychopharmacol 16, 401 (2002) – 70. Spinella M, Eaton LA: Brain Inj 16, 359-67 (2002) – 71. Bonetto N, Santelli L, Battistin L et al: Cephalalgia 27, 1421-3 (2007) – 72. Witharana S, Pollard A, Vaughan J: Pharm J 278, 487 (2007) – 73. Reichling J, Hostanska K, Saller R: Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde 10 Suppl 1, 28-32 (2003) – 74. Laakmann G, Schüle C, Baghai T et al: Pharmacopsychiatry 31 Suppl 1, 54-9 (1998) – 75. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD: J Pharm Pharmacol 53, 583-600 (2001) – 76. Az OÉTI Szakértői Testülete által étrend-kiegészítőkben alkalmazásra nem javasolt növények https://www.ogyei.gov.hu/negativ_lista/ (2018. 03. 23.) – 77. Barnes J: Br J Clin Pharmacol 55, 226-33 (2003) – 78. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J et al: Chapter 11. In: Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis (2011) – 79. Sakowska J, Anyzewska M, Łozak A et al: Acta Poloniae Pharmaceutica 73, 395-401 (2016) – 80. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H et al: Clin Pharmacol Ther 75, 546-57 (2004) – 81. Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M: Pharm Unserer Zeit 32, 236-41 (2003) – 82. Abdel-Tawab M, Hüsch J, Schubert-Zsilavecz M et al: Pharmazeutische Zeitung 17 <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37681&type0>

(2011) – 83. Gillman PK: Biol Psychiatry 59, 1046-51 (2006) – 84. John A, Schmider J, Brockmüller J et al: J Clin Psychopharmacol 22, 46-54 (2002) – 85. Henderson L, Yue QY, Bergquist C: Br J Clin Pharmacol 54, 349-356 (2002) – 86. et al: Br J Clin Pharmacol 58, 437-41 (2004) – 87. Davis SA, Feldman SR, Taylor SL: J Altern Complement Med 20, 578-9 (2014) – 88. MHRA: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesresources/con019564.pdf> (2000) – 89. Laif 612 mg filmtabletta alkalmas előírat (2017. 01. 12.) – 90. De Smet PAGM: Thromb Res 117, 19-24 (2005) – 91. Horn JR, Hansten PD, Chan LN: Ann Pharmacother 41, 674-80 (2007) – 92. Obasanjo O: [http://www.medscape.com/viewarticle/751979_\(2011\)](http://www.medscape.com/viewarticle/751979_(2011)) – 93. The Herbal Anatomical Therapeutic Chemical Classification System <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/herbal-atc/> (2018. 03. 06.) – 94. Botz L: Orvostovábbképző Szemle 18, 7-9 (2011) – 95. Van Roon EN, Flikweert S, Le Comte M et al: Drug Safety 28, 1131-9 (2005) – 96. Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK: J Am Pharm Assoc (Wash) 41, 161-5 (2001) – 97. Peták Zs, Csupor D: Gyógyszerészet 59, 207-212 (2015).
SOMOGYI-VÉGH A., MAGYAR B., VIDA R. Gy.: **Herb-drug interactions: real risks or just hype? – Analysis of two examples Part II.**

The harmful consequences of herb-drug interactions can and should be prevented, however, screening and management of potential interactions is a challenging task for healthcare professionals. A structured analysis of two common pharmacodynamic herb-drug interactions is presented in the article: Ginkgo biloba + antithrombotics and Hypericum perforatum + antidepressants. Based on our results, the main obstacles of interaction screening are the following: (1) the lack of a comprehensive and verified database of supplementary products, (2) a lack of standardised nomenclature and classification of herbal ingredients, (3) over-citation of anecdotal or irrelevant interactions, (4) substantial discrepancies between different information sources and (5) a lack of practical recommendations and consensus on the management of interactions. Basically the well-known pitfalls of computerized interaction screening are complicated by additional factors. It is critical for example, not to automatically extrapolate the interacting properties of a given component to all products containing the herb. Evidence-based management of herb-drug interactions requires complex clinical, pharmacological and pharmacognostical expertise, all of which is part of pharmacists' curriculum.

¹Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészeti Intézet,
7624 Pécs, Honvéd u. 3.

²Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórházának Gyógyszertára,
1146 Budapest, Bethesda utca 3.

MEGHÍVÓ

**A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kara
meghívja oktató gyógyszerészeit**

a

**Fórum az oktató gyógyszereknek
című rendezvényére**

(a rendezvény a továbbképzési programban akkreditált)

A Fórum helye: Szeged, Eötvös u. 6., Gyógyszerésztudományi Kar, II. tanterem

Időpontja: 2018. június 2. 10 óra

A részletes program megtekinthető a Kar honlapján: www.pharm.u-szeged.hu

Tisztelettel kérjük a Kollégákat, hogy részvételi szándékukat május 24-ig az alábbi e-mail címen, ill. telefonszámon visszajelezni szíveskedjenek: csanyi@pharm.u-szeged.hu, tel.: (06-62) 545-573

Prof. Hohmann Judit
dékán

Csányi Erzsébet
tantárgyfelelős

MEGÚJÍTOTT KÖTELEZŐ SZINTENTARTÓ TOVÁBBKÉPZÉSEK GYŐRBEN ÉS BUDAPESTEN

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, 2018.

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara a közvetlen lakossági gyógyszerellátásban dolgozók (közforgalmú gyógyszerészet) számára 2018-ban is megrendezi kötelező szintentartó továbbképzéseit. Ezúttal azonban nemcsak Budapesten várjuk kedves érdeklődőinket, hanem tömbösített tematikával, új helyszínen, Győrben is.

A budapesti, őszi tanfolyam képzési napjai (3 alkalom):

- 2018. szeptember 22. (szombat)
- 2018. október 6. (szombat)
- 2018. november 17. (szombat)

ÚJDONSÁG!

- A győri, őszi tanfolyam időpontja (tömbösített): 2018. szeptember 14-16. (péntek-vasárnap)

A Semmelweis Egyetem megújított formában szervezi kötelező szintentartó tanfolyamait. Ezek a képzések illeszkednek az országosan egységes – a gyógyszerészet fejlesztési irányait meghatározó – keretrendszerhez is. A továbbképzésen olyan témaköröket igyekszünk lefedni, amelyek a mindennapi gyógyszerészeti gyakorlatot segítik. E struktúrában a tantermi előadások mellett kiscsoportos, esettanulmányokon és önálló munkán alapuló oktatási napot is tartunk.

Az alábbi, főbb témacsoportok kerülnek kidolgozásra:

- alapszintű gyógyszerészeti gondozási irányelv gyakorlati alkalmazása;
- népegészségügyi aktivitás, egészségfejlesztés;
- gyógyszerértékesítési gazdálkodás és pénzügyi ismeretek.

A képzési napok általános felépítése:

1. nap: általános gyógyszerészeti ismeretek felelevenítése és a reanimáció.
2. nap: a közvetlen lakossági gyógyszerellátás sajátosságaihoz illeszkedő képzés.
3. nap: gyakorlatorientált kiscsoportos továbbképzések, forgószínpadszerűen.

A megújított rendszernek megfelelően a képzés során ismertetett esettanulmányokat tartalmazó feladatlapok megválaszolása jelenti a vizsga sikeres teljesítését a korábbi, elektronikus vizsga helyett. Ezen követelményeket résztvevőink a 2017-es tanfolyamainkon kivétel nélkül sikeresen teljesítették.

Korábbi tanfolyamainkat – a megelégedettség kérdőívek alapján – résztvevőink értékesnek, az ott hallottakat a mindennapi gyakorlat szempontjából rendkívül hasznosnak értékelték!

A kötelező szintentartó továbbképzés oktatási feladatainak ellátásában a Gyógyszerésztudományi Kar Intézetein túl részt vesz a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Közzolgálati Kar Egészségügyi Menedzserképző Központja, a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézete, az Állami Egészségügyi Ellátó Központ, a Testnevelési Egyetem és a Magyar Gyógyszerészeti Kamara.

Részvételi szándéka esetén a kiválasztott tanfolyamra a GYOFTEX portálon jelentkezhet!

A részvétel regisztrálása a helyszínen, elektronikusan történik.
Várjuk jelentkezésüket!

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Szak- és Továbbképzési Csoport

MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG

Gyógyszerésztörténeti Szakosztálya
és Győr-Moson-Sopron Megyei Szervezete



NIKOLICS KÁROLY-EMLÉKÜLÉS

és

XII. GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI KONFERENCIA

Sopron, 2018. szeptember 28-29., Megyeháza díszterme

Dr. Nikolics Károly születésének 100. évfordulója és a Gyógyszerésztörténeti Szakosztály megalapításának,
valamint a Soproni Patikamúzeum megnyitásának 50. évfordulója tiszteletére

A rendezvény védnöke: Dr. Fodor Tamás, Sopron Megyei Jogú Város polgármestere
Együttműködő partner: Sopron Megyei Jogú Város Önkormányzata, ProKultúra Sopron

2018. szeptember 28. (péntek)

11:30 Regisztráció

NIKOLICS KÁROLY-EMLÉKÜLÉS

13:00 Ünnepélyes megnyitó

13:30 Dr. Nikolics Károly: A gyógyszerészet mestere

Plenáris előadók:

Jelinekné dr. Nikolics Mária, prof. emer. dr. Vincze Zoltán, prof. dr. Lipták József,

dr. Dévay Attila, dr. Vetsey-Körmendi Ágnes

16:30 Nikolics Károly emléktáblájának megkoszorúzása

A Soproni Patikamúzeum megtekintése

19:00 *Fakultatív program:* Horváth Kornél Kossuth-díjas ütőhangszeres művész és Orosz Zoltán
harmonikaművész jótékonyági koncertje (a Rotary Club Sopron rendezvénye, támogatói jegy a
helyszínen váltható)

20:00 Vacsora

2018. szeptember 29. (szombat)

XII. GYÓGYSZERÉSZTÖRTÉNETI KONFERENCIA

09:00 Plenáris előadók

prof. dr. Kapronczay Károly, dr. Ambrus Tünde, dr. Tanayné dr. Szalay Márta, dr. Tóth Imre

Adalékok a Soproni Patikamúzeum történetéhez – dr. Kárpáti György filmje

11:00 Bejelentett előadások

14:00 A rendezvény befejezése, a Bánfalvi Kórus műsora

Ebéd

Jelentkezési határidő: 2018. július 30.

Előadások bejelentése: 2018. június 30.

Regisztráció: www.mgyt.hu

Részvételi díj:

	MGYT-tag	nem MGYT-tag
Szállással, 1-ágyas elhelyezés	22.000 Ft	27.000 Ft
Szállással, 2-ágyas elhelyezés	19.000 Ft	24.000 Ft
Szállás nélkül	12.000 Ft	17.000 Ft

FELHÍVÁS ÉVFOLYAM TALÁLKOZÓRA

Kedves Kolleginák, Kollégák!

Várjuk azok jelentkezését, akik 40 éve, 1978-ban végeztek Budapesten. Az évfolyam találkozót **2018. június 2-án szombaton** tartjuk. 15-től 18 óráig a Hőgyes-tanteremben találkozunk és beszélgetünk (Hőgyes Endre utca 7-9.), majd kb. 18 órától közös vacsora a Kaltenberg sörözőben (Kinizsi utca 30.). Jelentkezéseket megelőzőleg, de legkésőbb május 15-ig várjuk a következő email címekre: i.laszlovszky@gmail.hu; szekelynagy@gmail.com; hajdu.maria@pharma.semmelweis-univ.hu; bogdanmariadr@gmail.com. Köszönettel vesszük, ha felhívásunkról értesítitek azokat az évfolyamtársainkat, akiknek az elérhetőségét ismeritek és kérjük, hogy azt egyben velünk is osszátok meg.

Az újra találkozás örömeivel: Bogdán Mária, Hajdú Mária, Laszlovszky István, Székely Gábor

FELHÍVÁS

Tisztelt Kolleginák és Kollégák!

Az idén is lehetőségük van arra, hogy a 2017. évi személyi jövedelemadójuk 2×1 százalékaról rendelkezzenek. Az egyik 1 százalékos a külön törvényben meghatározott társadalmi szervezet, alapítvány vagy külön nevesített intézmény, elkülönített alap javára juttathatják. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság mindenben megfelel a törvény előírásainak, így tisztelettel megkérjük Önöket, hogy élve ezzel a lehetőséggel támogassák tudományos társaságunkat.

A rendelkező nyilatkozatot a következőképpen kell kitölteniük:

A kedvezményezett adószáma:

19000754-2-42

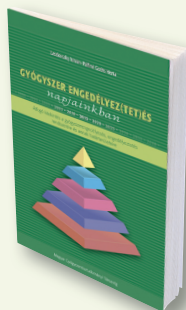
A kedvezményezett neve:

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

A rendelkező nyilatkozatot a 2017. évről szóló személyi jövedelemadó bevallással együtt küldje meg az adóhivatalnak.

Köszönjük, hogy támogatja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaságot!

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Elnöksége



GYÓGYSZER ENGEDÉLYEZ(TET)ÉS NAPJAINKBAN

Hiánypótló szakkönyv született az MGYT kiadásában, a Gyógyszerészet szerkesztőségének gondozásában és a Richter Gedeon Nyrt. támogatásával. A 21 fejezetből álló könyv, melyet 26 szerző jegyez, széleskörű és naprakész ismereteket nyújt a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyezésének szerteágazó területéről. Szakmai alapul szolgál a szakvizsgára készülő gyógyszerészeknek és ajánlható minden, e terület iránt érdeklődő kollégának.

Laszlovszky István – Pálfiné Goóts Herta: GYÓGYSZER ENGEDÉLYEZ(TET)ÉS napjainkban • Kiadja: MGYT
Felelős kiadó: Prof. Szőkö Éva • Ár: 6500 Ft + áfa (5% = 325 Ft) • Postaköltség: 1215 Ft (ajánlva)

MEGRENDELÉS

Alulírott, megrendelem a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaságtól **Laszlovszky István – Pálfiné Goóts Herta: Gyógyszer engedélyez(tet)és napjainkban** c. szakkönyvet (melynek ára 6 500 Ft + 5% áfa + postaköltség) ... péld-ban.

A könyvet a megrendelt példányszámban az alábbi névre és címre kérem postázni:

.....
Számlázási név és cím:

.....
Dátum: 2015.hó ...nap

A megrendelést a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (1085 Bp. Gyulai Pál u. 16.) címére postán, e-mailben: tagdij@mgys.hu vagy a (06-1) 266-9433 fax számra kérjük visszaküldeni.

.....
aláírás

FELHÍVÁS

Az „Orea-Hygiea” pro Assistentiam Pharmaciae Alapítvány meghirdeti a 2018. évi

XXIV. ORSZÁGOS GYÓGYSZERTÁRI ASSZISZTENS TOVÁBBKÉPZŐ ELŐADÓI VÁNDORSERLEG VERSENYT.

A rendezvény helyszíne: **Budapest, VI. Benczúr u. 45.**

A rendezvény időpontja: **2018. szeptember 14-15.**

A versenyre elsősorban gyógyszerértári asszisztensek, szakasszisztensek jelentkezését várjuk.

A verseny célja:

Asszisztensek, szakasszisztensek szakmai ismereteinek bővítése, továbbképzése, tapasztalatcsere.

A pályázati szándékot a kitöltött jelentkezési lap beküldésével lehet jelezni, melyhez mellékelni kell **a pályamunka címét és pár soros kivonatát** az alábbi címek valamelyikén:

- e-mailen: ohalapitvany@gmail.com
- faxon: (06-1) 367-0040
- postán (Cím: Orea-Hygiea Alapítvány 1068 Budapest, Benczúr u. 45.)

Felvilágosítás telefonon: (06-20) 991-3869 (Fábriné, Mária)

Jelentkezési lap kérhető e-mailen: ohalapitvany@gmail.com vagy **letölthető linkről:** (fejlesztés alatt)

Jelentkezés pályázati szándékkal beküldési határideje:	2018. június 10.
A kész pályamunka beküldési határideje:	2018. július 10.
Jelentkezés részvételi szándékkal beküldési határideje:	2018. augusztus 10.

A kész pályamunka terjedelme legyen 6-10 gépelt oldal, oldalanként 30 sor, soronként 60 karakter. Kerüljön feltüntetésre a pályázó neve, beosztása, munkahelye.

A pályamunkát úgy kell elkészíteni, hogy előadható legyen.

Az ábrák vetítése projektorral, vagy CD-ről, DVD-ről, pen-drive-ról történik majd.

Az előadás időtartama maximum 15 perc.

A kész pályamunka beküldési címe megegyezik a pályázati szándéknál megadottal.

A legjobb pályamunkákat előadók közül az I. helyezett 100000 Ft, a II. helyezett 70000 Ft, a III. helyezett 50000 Ft jutalomban részesül, a közönségdíjas tárgyjutalmat kap.

Javasolt témakörök:

- A divatos fogyókúrák és fogyasztószerek alkalmazásának összefüggései, tapasztalatai
- A magisztrális gyógyszerkészítmények helye, létjogosultsága a mai gyógyszerértári gyakorlatban (főváros-vidék)
- A parenterális készítmények (pl. inzulin, véralvadástgátlók) otthoni alkalmazása során a beadást szolgáló használt eszközök sorsa
- Gyógyszerészi gondozás tapasztalatai az asszisztens, szakasszisztens szemszögéből
- Gyógyszer nagykereskedelmi tevékenység (pl. minőségbiztosítás, partneri kapcsolattartás, telemarketing) az asszisztens, szakasszisztens szemszögéből
- Gyógyszergyártásban dolgozó asszisztens, szakasszisztens tapasztalatai, az általuk ellátott feladatkörökben
- A gyógyszerértári asszisztensek, szakasszisztensek helye, szerepe a patikalátogatói hálózatban
- A gyógyszerértári asszisztens, szakasszisztens feladata a gyógynövények, táplálék kiegészítők forgalmazásában

Lehet ezektől eltérő, bármely érdekes témát feldolgozni, amennyiben az a gyógyszerértári asszisztensek, szakasszisztensek továbbképzését, tapasztalatcseréjét szolgálja.

Az Alapítvány – a korábbi évekhez hasonlóan – pályázatot nyújt be az Állami Egészségügyi Ellátó Központ–Emberi Erőforrás Fejlesztési Főigazgatóságához, hogy a rendezvényt *pontszerző rendezvénynek* nyilvánítsa. Az előadók folyamodhatnak külön pontokért.

Fábrí Lászlóné
az Alapítvány Kuratóriumának elnöke

A D-aminosavak biológiai jelentősége

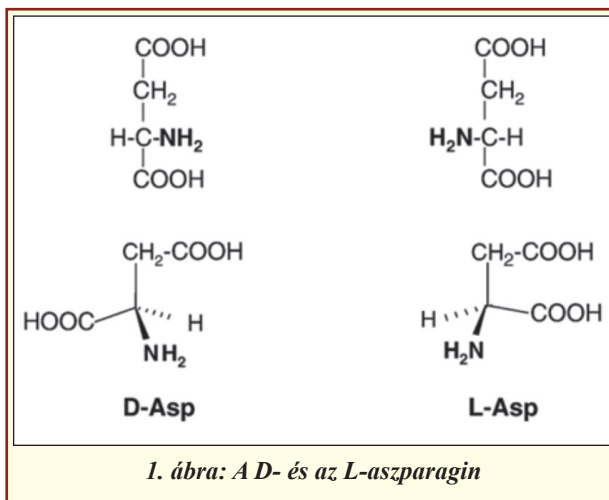
Lakatos Péter¹



A glicin kivételével a fehérjék felépítésében résztvevő valamennyi aminosav rendelkezik egy királis, alfa-helyzetű szénatommal, melynek konfigurációja alapján megkülönböztetünk L- illetve D-aminosavakat [1]. A D- és L-előtagok a latin *dexter* azaz jobb, illetve *laevus* azaz bal szavakból erednek. Az aminosavak L-előtagja *Louis Pasteurtól* származik, aki 1851-ben először észlelte, hogy az aszparagin, az elsőként felfedezett természetes aminosav, képes a polarizált fény síkját balra forgatni [1]. A fény síkját jobbra forgató vegyületek a D-előtagot kapták. Később, az 1950-es években *Greenstein* és munkatársai megfigyelték, hogy nem minden természetes aminosav fejt ki azonos hatást a polarizált fényre, így ezt követően a nevezéktan tisztázása érdekében az L- és D-előtagok már az aminosavak alfa-szénatomjának konfigurációját írták le [1]. Az L-izomer azokat a természetes aminosavakat jelölte, melyekben az alfa-szénatom konfigurációja megegyezett az L-gliceraldehid aszimmetrikus szénatomjának a konfigurációjával, míg D-előtagot kaptak az ezzel ellentétes konfigurációjú aminosavak. Később ez a nevezéktan kiterjedt más szerves vegyületekre, így a szénhidrátokra is [1] (**1. ábra**).

Mivel hosszú ideig nem észleltek D-aminosavakat sem növényekben, sem állatokban, általánosan elfogadottá vált, hogy egyedül L-aminosavak találhatók meg ezekben az élő szervezetekben [1]. Az analitikai eljárások (például a kromatográfia, az *in vivo* mikrodialízis technika, valamint sztereospecifikus antitestek használata az immunohisztokémiai eljárások során) fejlődésének köszönhetően azonban kimutathatóvá váltak az élő szervezetekben kis mennyiségben előforduló D-aminosavak, és ezzel az élő szervezetek aminosavaira vonatkozóan a teljes homokiralitás elve is megdőlt [2]. Mára már számos analitikai eljárást, például tömegspektrometriát, nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiát és kapilláris elektroforézist alkalmaznak a D-aminosavak meghatározására biológiai mintákban [3].

Élőlényekben elsőként az 1960-as években észleltek D-aminosavakat baktériumokban, illetve egyes növényekben [1]. Ezek az aminosavak nemcsak szabad formában, de peptidekben kötötten is megtalálhatóak, sőt számos ismert antibiotikum (polimixin, bacitracin,



aktinomycin) és a bakteriális sejtfal is tartalmaz L-aminosavakhoz kapcsolt D-aminosavakat. Ez utóbbiak esetében a D-aminosavak peptidázok és proteázok ellen nyújthatnak védelmet, hiszen a ma ismert bontóenzimek közül egyik sem képes elbontani a D-enantiomerek peptidkötéseit [1].

A D-aminosavak közül az állati szövetekben szabad formában jelentősebb mennyiségben a D-szerin, a D-alanin és a D-aszparaginsav található meg, de észleltek már D-prolint, D-glutaminsavat és D-leucint is [1, 2]. A felsoroltak közül a szövetekben a D-aszparaginsav előfordulása a legelterjedtebb [1]. Ezt az aminosavat szabad formában több állattörzs ideg- és endokrinszöveteiben mutatták ki számottevő mennyiségben, például patkányok frontális kortexében,



Lakatos Péter a budapesti Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának V. éves, végzős hallgatója. Az egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében 2016 februárja óta végez Tudományos Diákköri munkát prof. Szökő Éva munkacsoportjában. 2017-ben a Semmelweis Egyetemen rendezett Diákköri Konferencián első helyezést és ezzel együtt a 2017-es pécsi Országos Diákköri Konferencián való részvételi lehetőséget nyert, a 2018-as Konferencián pedig előadásával harmadik helyezést ért el. TDK munkájának eredményei két nemzetközi konferencián poszter-társszerzőként is megjelentek. Az Intézetben megkezdett tudományos munkáját 2018 szeptemberétől PhD hallgatóként szeretné folytatni.

¹ A szerző végzős gyógyszerészhallgató a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karon. A közleményt a Gyógyszerhatástani Intézetben prof. Szökő Éva témavezetésével készítette.

hippokampuszban, agyalapi mirigyében, tobozmirigyében és mellékveséjében, melyek működésében fontos szerepet tölthet be [1]. Emellett emlősökben a D-aszparaginsav kimutatható az agyszövet, a porcszövet, valamint a szemlencsék és a dentin fehérjéiben is. A fehérjékben található D-aminosavak szerepe még vitatott, feltételezhető azonban, hogy jelenlétük az öregedés és más hatások okozta fehérjekárosodáshoz köthető [1].

A D-aszparaginsavval ellentétben a D-szerin nem fordul elő fehérjékben kötött állapotban és nem mutatható ki emlősök perifériás szöveteiben sem jelentősebb mennyiségben [3, 4]. Az emberi szervezetben található D-szerin legnagyobb hányada az agyban és a retinában mérhető, előbbiben eloszlása azonban közel sem homogén. A szabad D-szerin koncentráció a kisagyban és az agytörzsben alacsony, míg az előagyban és a hippokampuszban számottevő mértékű. Ez utóbbi a kognitív működésben betöltött szerepe utalhat [3].

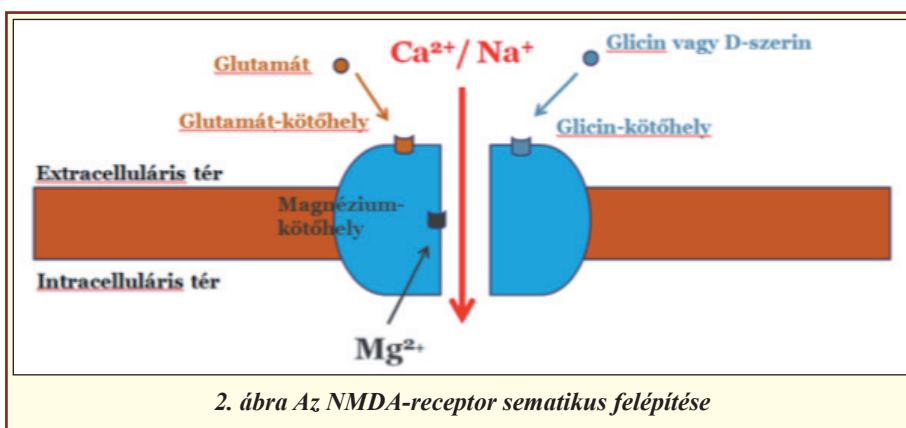
A szabad D-alanint kimutatták patkányok agyában, tobozmirigyében, valamint egerek és emberek vérplazmájában [1].

Mai ismeretek szerint bizonyos esetekben egyes D-aminosavak agyi koncentrációja meghaladhatja a megfelelő L-enantiomer koncentrációját, ami arra enged következtetni, hogy ezek a D-aminosavak fontos szerepet játszhatnak bizonyos agyi működésekben [2].

A D-aminosavak jelentősége a központi idegrendszerben

Miután a múlt század végén kutatócsoportok nagy mennyiségű D-szerint észleltek az emberi agyban, fokozott figyelem irányult a D-aminosavak központi idegrendszerben betöltött lehetséges szerepeire. A mai napig mindössze néhány olyan célmolekulát találtak, amelyekhez a D-aminosavak jelentős affinitást mutatnak. Ezek közül a legfontosabb és egyúttal legalaposabban vizsgált célmolekula a központi idegrendszer NMDA glutamát-receptora [3].

Az NMDA-receptor a legfontosabb serkentő neurotransmitter, a glutaminsav egyik receptora az agyban [5]. A receptor a kalciumionok áteresztésén, sejtbe való beáramlásán keresztül kapcsolódik a sejtek több jelátviteli útvonálához (2. ábra). Feladata hosszú távú strukturális és funkcionális változások létrehozása szinaptikus jelsorozatok hatására, s ezáltal rendkívül fontos szerepet játszik számos élettani folyamatban, például a szinaptikus plaszticitás kialakulásában, a tanulási és az agyi fejlődési folyamatokban [5]. Ugyanakkor a recep-



torok túlzott aktivitását számos akut és krónikus neurológiai betegséggel (például stroke-kal, epilepsziával, perifériás neuropátiákkal és Alzheimer-kórral), illetve gátolt működését pszichiátriai kórképekkel (például skizofréniával), hozták összefüggésbe [5, 6].

A receptoraktivációhoz a fő endogén agonista, az L-glutaminsav kötődése mellett szükséges egy ko-agonista egyidejű kötődése is a receptor megfelelő kötőhelyéhez [5]. Sokáig a glicint tartották az NMDA receptor ko-agonistájának, mára már számos kutatás bizonyítja azonban, hogy a D-szerin nemcsak nagy affinitással kötődik a ko-agonista kötőhelyhez, hanem szerepe a receptor aktiválásában bizonyos agyi területeken és folyamatokban fontosabb is a glicinénél [5]. Ennek ellenére a szakirodalom a ko-agonista kötőhelyre továbbra is glicin-kötőhelyként utal [5]. A D-szerin előfordulását elsősorban az előagyban figyelték meg, különösen a kognitív képességek szempontjából legfontosabb agyi régiókban, a hippokampuszban és a kortexben, ahol a fő ko-agonista lehet [5]. Ezzel szemben az agytörzsben, illetve a kisagyban a glicin a domináns ko-agonista. A már említett két vegyület mellett a receptor ko-agonistája lehet még a D-alanin is, de ennek az élettani jelentősége még kérdéses [7].

Számos kutatás vizsgálta az NMDA-receptor ko-agonistáinak hatását az öregedésre. A D-szerin szintetizáló enzimének, a szerin-racemáznak a csökkent expresszióját és ezzel összefüggésbe hozhatóan a D-szerin koncentráció, valamint az NMDA-receptor aktivitás csökkenését észlelték idős hippokampuszban [5]. Ez magyarázatot adhat a természetes öregedés hippokampuszhoz köthető folyamataira, a kognitív működés hanyatlására [5].

Szintén egyre több eredmény utal arra, hogy a D-szerin koncentráció változása szerepet játszhat a skizofrénia patogenezisében, az NMDA receptorok csökkent aktivációjában és az ezzel együtt járó kognitív károsodásban [5, 6]. Ennek ellenére skizofréniával kezelt betegek parietális kortexében a D-szerin koncentráció nem különbözött az egészségesekétől, nem úgy, mint a szérum és cerebrospinalis folyadék esetében, ahol a D-szerin szint alacsonyabb volt [6]. Ezen túl genetikai vizsgálatok utalnak arra, hogy az

NMDA-receptor mutációi és csökkent expressziója mellett a D-szerin metabolizmusa is megváltozhat a skizofréniás betegek esetében, ami az aminosav szintjének csökkenéséhez vezet. Ezek a genetikai eltérések a szintetizáló szerin-racemázt és a feltételezett lebontó enzimet, a D-aminosav-oxidázt érintik [5-7].

Az NMDA receptor túlzott aktivitása viszont az excitotoxicitáson alapuló kórképek kialakulásában játszhat szerepet [6]. Egyes kísérletekben kimutatták, hogy a D-szerin bontóenzimének fokozott működése jelentősen csökkentette az NMDA-receptor túlzott aktivitása által okozott neuronkárosodást, amit a D-szerin gyors inaktivációjával, alacsonyabb koncentrációjával hoztak összefüggésbe [6]. Emiatt neurodegeneratív kórképek, például az amiotrófiás laterálszklerózis (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) esetében is felmerült, hogy a D-szerin és a szintéziséért felelős szerin-racemáz (SR) kórosan emelkedett szintje hozzájárulhat a neuronok pusztulásához [6].

Az L-glutaminsav mellett a D-aszparaginsav is képes kötődni az NMDA-receptor agonista kötőhelyéhez, ezért kiemelt figyelem irányult ezen aminosav lehetséges élettani és kórellettani hatásainak vizsgálatára is, különösen a skizofrénia és az NMDA-receptorok közötti összefüggések felderítésében [8]. A skizofrénia egy súlyos pszichiátriai kórkép, amelyet a klasszikus pozitív és negatív tünetek mellett kognitív zavarok (tanulás-, memória- és figyelemzavarok) is kísérnek [8]. Elhunyt skizofréniás betegek agyában a D-aszparaginsav koncentrációjának jelentős csökkenését mutatták ki, míg bontóenzimének, a D-aszparaginsav-oxidáznak a fokozott expresszióját észlelték, mely magyarázatot adhat az agyi koncentráció eltérésére [9]. Az utóbbi évek eredményei azonban kétségbe vonják a D-aszparaginsav szerepét az NMDA-receptor aktiválásában és a receptorhoz kapcsolódó patológiás folyamatokban [9, 10]. Egyrészt a D-aszparaginsav az L-glutaminsavhoz képest egy nagyságrenddel kisebb affinitással képes csak kötődni a receptor agonista-kötőhelyéhez, másrészt az aminosav agyi előfordulása nem korrelál a receptor agyterületek közötti eloszlásával [10]. Emellett a D-aszparaginsav agyi koncentrációja csak a magzati korban jelentős, a születést követően azonban hirtelen lecsökken, majd alacsony szinten marad a felnőttkor során. Ez összefüggésben lehet az azal, hogy bontó enzime magzati korban csak kismértékű aktivitást mutat, a születést követően azonban expressziójának növekedése észlelhető [9].

Ugyanakkor számos szerv, például a mellékvese, az agy, a retina és herék esetében figyelték meg, hogy fontos morfológiai és funkcionális változásaik összefüggést mutatnak azokkal az időszakokkal, amikor magasabb D-aszparaginsav koncentráció mérhető a szervekben [10]. Ezek alapján feltételezik, hogy a D-aszparaginsav a szervek érési folyamataiban játszhat fontos szerepet [10].

Az NMDA-receptorok diszfunkciójához köthető betegségek farmakológiai kezelését számos probléma nehezíti [11]. A receptor túl magas és túl alacsony aktivitása egyaránt működési zavarokat okoz, a receptor közvetlen aktiválása vagy gátlása így súlyos mellékhatásokkal járhat, ezért egyre nagyobb szerepet kapnak az NMDA-receptor aktivitásának modulálását célzó kutatások. Ilyen alternatívát nyújthat a receptor ko-agonisták extracelluláris koncentrációjának befolyásolása, hiszen ezekre hatva a mellékhatások száma és súlyossága feltehetően csökkenthető [11]. A glicin és D-szerin adagolása alkalmas kezelési lehetőségnek tűnt, a klinikai vizsgálatok során azonban a hatásossághoz szükséges magas dózis miatt itt is felmerült a súlyos mellékhatások veszélye [11]. Egy másik lehetőség a bontó enzim, a D-aminosav-oxidáz gátlása, ami emelheti a D-szerin mennyiségét. Az enzimgátlókkal végzett vizsgálatok azonban eddig nem vezettek sikerre. További lehetőséget jelenthet a ko-agonisták transzportfolyamatainak gátlása [12]. A D-szerin ugyanis, más aminosavakhoz hasonlóan, transzportfehérjéket igényel a sejtmembránon történő átjutáshoz. A szabályzó aminosav-transzport gátlásán keresztül valószínűleg megemelhető a D-szerin, illetve a glicin extracelluláris szintje is, így elkerülhető lehet a két ko-agonista nagydózisú szisztémás adagolása [12].

A D-aminosavak jelentősége az endokrin rendszerben

A D-aszparaginsav kitüntetett szereppel bír az endokrin rendszerben is, mivel részt vesz számos hormon szintézisének és felszabadulásának szabályozásában.

Nagyobb mennyiségű D-aszparaginsav található patkányok tobozmirigyének disztális régiójában, ahol feltehetően szerepet játszik a melatonin szintézisének és felszabadulásának szabályozásában [8]. *In vitro* eredmények utalnak arra, hogy a D-aszparaginsav dóziszfüggő módon képes gátolni a tobozmirigy sejtjeinek melatonin szekrécióját [8]. A hipotalamuszban a D-aszparaginsav képes serkenteni a vazopresszin és az oxitocin termelődését [8], továbbá patkányok hipotalamuszában képes fokozni a GnRH (*gonadotropin releasing hormon*) felszabadulását. Szintén szabályozó szereppel bírhat az agyalapi mirigy elülső lebenyében található prolaktin termelő sejtek működésére is [8]. Más kutatások eredménye szerint a D-aszparaginsav hasonló hatással bír a luteinizáló hormon és a növekedési hormon elválasztására is [8]. A D-aszparaginsav a herék hormontermelő képességeire is hatással lehet: *in vitro* kísérletekben serkentik a Leydig-sejtek tesztoszteron szintézisét, mely alapján feltételezhető, hogy az aminosav szerepet játszik a tesztoszteron által kiváltott hormonális hatások szabályozásában [8].

Bár a D-aszparaginsav pontos élettani szerepe még nem ismert és megismeréséhez számos *in vivo* kísérletre van még szükség, egyre több jel utal arra, hogy fontos szabályozó szerepe lehet az endokrin rendszerben, mely kiváló beavatkozási pontot kínálhat gyógyszerek számára.

A D-aminosavak jelentősége egyéb folyamatokban

A D-aminosavak azonban nemcsak a központi idegrendszerben és az endokrin rendszerben töltenek be fontos szerepet. Mivel számos D-aminosavat elsősorban bakteriális enzimek képesek előállítani, így egyes D-aminosavak (például a D-glutaminsav vagy a D-aszparaginsav) bakteriális eredetű fehérjék jelenlétének indikátoraként szolgálhatnak [8].

Emellett számos természetes vagy szintetikus antibiotikum szerkezete tartalmaz D-aminosavakat. A penicillin G szerkezetében például egy D-valin, míg a peptid-típusú bacitracin szerkezetében több D-aminosav (D-glutaminsav, D-aszparaginsav, D-fenil-alanin és D-ornitin) is megfigyelhető. A peptid-típusú antibiotikumok esetén az L-aminosavak cseréje a megfelelő D-enantiomerre akár az egyre nagyobb problémát jelentő baktériumrezisztencia elleni küzdelemben is hasznosítható segítséget nyújthat [8].

A D-aminosavak alkalmazása akár a rák terápiájában is új utvonalaikat nyithat. Semleges D-aminosavak adagolása bontó enzimük, a D-aminosav-oxidáz fokozott aktivitását váltja ki, aminek eredményeként a nagyobb mennyiségben keletkező hidrogén-peroxid a fokozott oxidatív stressz révén a rákos sejtek károsodását okozhatja [10]. *In vitro* kísérletekben a tumorsejtek szelektív pusztulása volt elérhető D-aminosav-oxidáz transzfekciójukat követő D-alanin adagolással [10].

Összefoglalás

Bár sokáig gondolták úgy, hogy élő szervezetekben kizárólag L-aminosavak találhatók, ma már – köszönhetően az érzékenyebb és szelektívebb analitikai módszereknek – tudjuk, hogy számos D-aminosav nemcsak jelen van számottevő mennyiségben, hanem fontos élettani funkciókat is ellát az élőlényekben. Élettani és patológias folyamatokban betöltött szerepük, illetve metabolikus útvonalaik további kutatása rendkívül fontos, hiszen új, ígéretes terápiás lehetősé-

geket kínálhatnak számos betegség megelőzésére és kezelésére.

IRODALOM

1. D'Aniello, A.: Brain research reviews. 53(2), 215-34 (2007).
2. Billard, J.M.: Amino acids. 43(5), 1851-60 (2012).
3. Nishikawa, T.: Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 879(29), 3169-83 (2011).
4. Wolosker, H., Dumin, E., Balan, L., Foltyn, V.N.: The FEBS journal. 275(14), 3514-26 (2008).
5. Mothet, J.P., Le Bail, M., Billard, J.M.: Journal of neurochemistry. 135(2), 210-25 (2015).
6. Pollegioni, L., Sacchi, S.: Cellular and molecular life sciences 67(14), 2387-404 (2010).
7. Verrall, L., Burnet, P.W., Betts, J.F., Harrison, P.J.: Molecular psychiatry. 15(2), 122-37 (2010).
8. Genchi, G.: Amino acids. 49(9), 1521-33 (2017).
9. Kiriya, Y., Nochi, H.: D-Amino Acids in the Nervous and Endocrine Systems. Scientifica. 2016; 2016:6494621.
10. Fuchs, S.A., Berger, R., Klomp, L.W., de Koning, T.J.: Molecular genetics and metabolism. 85(3), 168-80 (2005).
11. Brown, J.M., Hunihan, L., Prack, M.M., Harden, D.G., Bronson, J., Dzierba, C.D. et al.: Journal of neurochemistry. 129(2), 275-83 (2014).
12. Foster, A.C., Farnsworth, J., Lind, G.E., Li, Y.X., Yang, J.Y., Dang, V. et al.: D-Serine Is a Substrate for Neutral Amino Acid Transporters ASCT1/SLC1A4 and ASCT2/SLC1A5, and Is Transported by Both Subtypes in Rat Hippocampal Astrocyte Cultures. PloS one. 2016;11(6):e0156551.

LAKATOS, P.: *Biological relevance of D-amino acids*

For decades only L-amino acids were considered natural compounds as no free D-amino acids were detected in living organisms. However, due to the development of analytical technologies, D-amino acids were not only found in significant abundance but have been connected to several biological functions in plants and animals, and even in humans. D-serine was found recently to be a co-agonist of the NMDA-receptor. Since its binding to the co-agonist site is crucial for the activation of the NMDA receptor, D-serine plays an important role in learning and memory. Changes in its extracellular concentration have been linked to several diseases of the central nervous system such as schizophrenia and ALS. D-aspartate, the most abundant D-amino acid in humans, is involved in the maturation of organs and in the regulation of hormone synthesis and release. The role of D-amino acids in physiological functions and pathologic conditions requires further investigation as altering the D-amino acid levels in humans might yield novel therapeutic strategies.

Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest, Nagyvárad tér 4. – 1089

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók



HÍREK

A SZAKMAI ÉS TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

XLIII. GYÓGYSZERANALITIKAI TOVÁBBKÉPZŐ KOLLOKVÍUM BÜKFÜRDŐ, 2018. ÁPRILIS 19-21.

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Gyógyszeranalitikai Szakosztálya 2018. április 19-21. között Bükfürdön, a Greenfield Hotelben rendezte meg a 43. Gyógyszeranalitikai Továbbképző Kollokviumot, amelyen nagyszámú, 142 gyógyszeranalitikával és minőségbiztosítással foglalkozó kolléga vett részt.

Megnyitó, Schulek Elemér Emlékérem és ANOLI-díjak ünnepélyes átadása

A kollokvium *Völgyi Gergelynek*, a Gyógyszeranalitikai Szakosztály elnökének köszöntőjével kezdődött. Az elnök a program ismertetése után külön köszönetet mondott a Kollokvium támogatóinak és kiállítóinak, akik anyagi támogatásukkal segítették a rendezvény lebonyolítását. A szakosztályelnök beszéde után *prof. Szökő Éva* a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság elnöke, majd *Demeter Ádám* az MTA Szerves- és Gyógyszeranalitikai Munkabizottságának újonnan megválasztott elnöke, végül pedig *Fritzné Németh Kata*, az MGYT Vas Megyei Szervezetének elnöke köszöntötte a résztvevőket.

Az üdvözlő beszédek elhangzását követően került sor a szakosztály legmagasabb szakmai kitüntetésének, az 1973-ban alapított Schulek Elemér Emlékéremnek az átadására, melyet idén a gyógyszeranalitikai szakosztály korábbi elnöke *Vitányiné Morvai Magdolna* vehetett át a gyógyszeranalitika és a minőségügy területén végzett kimagasló színvonalú munkájának, valamint a szakosztály érdekében kifejtett eredményes tevékenységének elismeréséül.

Ezt követte az ANOLI-díjak ünnepélyes átadása. Az ANOLI-díj elnyerésére minden eddiginél több, összesen 13 pályázat érkezett, amelyek mindegyike igen magas színvonalú tudományos munkát képviselt.

A kutatói kategória győztese *Bozó Tamás* (SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet) lett „Atomierő-mikroszkópia a nanogyógyszerhordozók vizsgálatában” című pályaművével, míg hallgatói kategóriában *Módró Szilvia* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) ért el első helyezést „Innovatív, chitosan alapú, bukkális nyálkahártyán történő felszívódást biztosító filmek előállítás és fizikai-kémiai sajátságainak vizsgálata” című pályaművével.

A győztesek mellett kutatói kategóriában

- *Ács András* (MTA MS Proteomika Munkacsoport) „Tumormarkerek nyomában: Prostatata-Specifikus Antigen (PSA) glikozilációs mintázatának vizsgálata”;
- *Bakonyi Mónika* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) „Application of quality

by design principles in the development and evaluation of semisolid drug carrier systems for the transdermal delivery of lidocaine”;

- *Benke Edit* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) „Innovatív technológiájú ciprofloxacin-hidroklorid tartalmú száraz porinhalációs rendszer fejlesztése”;
- *Borza Beáta* (DE Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola) „Glycosimilarity assessment of biotherapeutics 1: Quantitative comparison of the N-glycosylation of the innovator and a biosimilar version of etanercept”;
- *Darcsi András* (SE Farmakognózi Intézet) „Identification and characterization of a new dapoxetine impurity by NMR: Transformation of N-oxide by Cope elimination”;
- *Gieszinger Péter* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) „Effect of additive on glycine crystal habit by impinging jet crystallization”;
- *Gyulai Orsolya* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) „Erősen lúgos Sn(II) és Sn(IV) tartalmú vizes oldatok Raman-spektrumainak meghatározása”;
- *Kiss Eszter* (SE Gyógyszerész Kémiai Intézet) „DNA binding of sunitinib: Spectroscopic evidence via circular dichroism and nuclear magnetic resonance”;
- *Müller Judit* (Richter Gedeon Nyrt.) „BBB penetration-targeting physicochemical lead selection: Ecdysteroids as chemo-sensitizers against CNS tumors” és
- *Vágvölgyi Máté* (SZTE Farmakognózi Intézet) „Nitrogen-containing ecdysteroid derivatives vs. Multi-drug resistance in cancer: Preparation and antitumor activity of oximes, oxime ethers and a lactam” című munkáit a pályázatokat elbíráló Bizottság külön dicséretben részesítette.

Hallgatói kategóriában pedig *Kis Nikolett* (SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelületesi Intézet) „A bőr fiziológiás paramétereinek változása különböző hordozórendszerek és elektroporációs kezelés hatására” című pályamunkája részesült dicséretben.

Tudományos program

A Kollokvium nyitó előadását a 2017. évi Schulek-díjas, *prof. Dombi György*, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszeranalitikai Intézetének egyetemi tanára tartotta „Pontos (?) analitikai eredmények” címmel.

Az első nap témája a *Kockázatelemzés* címet viselte. Az üléselnöki teendőket Cseh Zsoltné Pálos Andrea (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet), majd a második szekcióban Répási János (Tiszapatent Kft.) látta el, aki a szekció első előadását is tartotta „Kockázatok pedig vannak...” címmel. Az előadó összefoglalta a kockázatmenedzsment alkalmazási lehetőségét a gyógyszergyártás számos területén, de hangsúlyozta, hogy az egyes kockázatsökkentő intézkedéseket mindenképp meggondoltan, csapatmunkával kell kidolgozni. Ezután Kőhegyi Imre (Egis Gyógyszergyár Zrt.) „Quality by Design a hatóanyagfejlesztésben” című előadásában részletesen bemutatta a QbD elemeit, és ezek kapcsolódási pontjait a hatóanyag-fejlesztéshez. Ezt követően Pap Lászlóné (Richter Gedeon Nyrt.) „A legnagyobb kockázat, ha azt nem kezeljük” és Kovács Róbert (TEVA Gyógyszergyár Zrt.) „Kockázatelemzés a gyógyszeripari kutatás-fejlesztésben” című előadásaiból érdekes, konkrét példákon keresztül ismerhettük meg a gyári kockázatelemzés és kockázatmenedzsment funkcióját és eszközeit.

Az első nap tudományos programját a poszterszekció zárta, az üléselnöki teendőket Demeter Ádám (Richter Gedeon Nyrt.) látta el. Újításként a poszterek szerzői munkájukat 5 perces előadásban ismertették az alábbi sorrendben:

- Mohammadhassan Foroughbakhshfarsaei, Szabó Zoltán-István, Tóth Gergő (SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet): Validált LC módszer az apremilaszt enantiomer-tisztaságvizsgálatának ellenőrzésére poliszacharid alólázisokon polár-organikus módban;
- Kiss Eszter, Szabó Virág Anna, Horváth Péter (SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet): Az Indukált Cirkuláris Dikroizmus spektroszkópia alkalmazása a megfelelő ciklodextrin kiválasztására;
- Kiss Eszter, Mirzahosseini Arash, Hubert Ágnes, Ambros Attila, Órfi László, Horváth Péter (SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet): Sunitinib DNS-kötődésének bizonyítása cirkuláris dikroizmus (CD) és mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiai módszerekkel;
- Malcsiner Petra, Vesztergombi Dániel, Alberti Ágnes (SE Farmakognóziái Intézet): *Alnus glutinosa* fenoloid-összetételének és antioxidáns hatásának vizsgálata HPLC-DAD-ESI-MS/MS módszerrel;
- Vesztergombi Dániel, Malcsiner Petra, Alberti Ágnes (SE Farmakognóziái Intézet): *Alnus glutinosa* etil-acetáttal készült kivonatok diarilheptanoid-összetételének és -tartalmának optimalizálása különböző extrakciós eljárások alkalmazásával;
- Marosi Attila, Szakács Zoltán, Noszál Béla, Demeter Ádám (Richter Gedeon Nyrt.): Differences in the concentration dependence of famotidine ^1H NMR chemical shifts in DMSO- d_6 ;
- Csepcsányi Magdolna, Hajdú Mária, Kőszeginé Szalai Hilda, Proszenikov Anita (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet): Formulae Norma-

les VIII. szemészeti készítményeinek sterilizési eljárás innovációja.

A második napon *Elválasztástechnika* témában hallgattunk előadásokat. Az üléselnöki pozíciót az első szekcióban Béni Szabolcs (SE Farmakognóziái Intézet), a második szekcióban pedig Tóthné Lauritz Mária (Egis Gyógyszergyár Zrt.) töltötte be. Az első előadást Völgyesiné Horváth Eszter (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) tartotta „Analitikai módszerek leírása és validálása – hatósági és dokumentációs követelmények a gyógyszerengedélyezés során” címmel. Az előadó áttekintette, hogy milyen formai, tartalmi és szakmai követelménye van egy analitikai módszer validálási dokumentációjának, illetve kitért a leggyakrabban előforduló hibákra és hiányosságokra. Kormány Róbert (Egis Gyógyszergyár Zrt.) az „UHPLC technikai korlátai” című előadásában az amlodipin-bezilát példáján szemléltette, hogy UHPLC-t (*ultra high performance liquid chromatography*) alkalmazva az analízis idő jelentősen lerövidíthető, majd kitért a módszer korlátaira. Kosdi Bernadett (Richter Gedeon Nyrt.) „Prediktáló szoftverek alkalmazása a folyadékkromatográfiás módszerfejlesztésben” című előadásában ismertette, hogy egy fordított fázisú HPLC módszer fejlesztés során milyen segítséget nyújthatnak a $\log P$, $\log D$ becslő szoftverek, illetve a módszerfejlesztő prediktáló szoftverek, mely utóbbiak egyik fő előnye, hogy segítségükkel nagyobb tartományban robusztus módszerek fejleszthetők. Könczöl Árpád (Richter Gedeon Nyrt.) a hydrophilic interaction chromatography (HILIC) módszer előnyeit, hátrányait és lehetséges gyógyszeranalitikai felhasználásait fejtette ki „A HILIC helye a folyadékkromatográfiában” című előadásában. Szabó Éva (Egis Gyógyszergyár Zrt.) „Amikor 1 x 2 több, mint 2 x 1 (avagy kromatográfia és tömegspektrometria együttes alkalmazása metabolitok szerkezetének felderítésében)” című előadásában érdekes példákon keresztül illusztrálta, hogy az LC-MS módszer megfelelő számú vegyület esetén hogyan alkalmazható struktúr izomér metabolitok szerkezetfelderítésében, és hogyan segíthet szerkezet – metabolizmus összefüggések felismerésében és új gyógyszermolekulák tervezésében. A nap utolsó előadásában Lorántfy László (RotaChrom Technológiai Kft.) „Taxán gyógyszerhatóanyagok gyártásának jövője” címmel tartott előadást. Az előadó bemutatta az ipari centrifugális megoszlási kromatográfiás módszerüket, amely alkalmas a paklitaxel és más taxánok tisztítására, így lehetővé téve a paklitaxel sokkal gazdaságosabb gyártását.

A Kollokvium harmadik napjának programján a *magisztrális gyógyszerkészítés* és ehhez kapcsolódóan a készülő *FoNo VIII.* szerepelt. Két szekcióban hangzottak el az előadások. Az első szekció üléselnöke prof. Takácsné Novák Krisztina (SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet) bevezetőjében utalt arra, hogy az analitikai kollokviumok régi hagyománya, hogy a harmadik napot a közforgalomban dolgozó gyógyszerészek számára is érdekes témának



Prof. Paál Tamás



Kőszeginé Szalai Hilda

szentelik. A magisztrális gyógyszerkészítés, mely szerinte hivatásunk egyik legszebb és legnagyobb integrált szakmai tudást igénylő tevékenysége, ma megújulás, korszerűsítés előtt áll, remélve, hogy megőrizhető a jövőben is. Az első előadást Paál Tamás professzor tartotta „A magisztrális gyógyszerkészítés Európai Gyógyszerkönyv szerinti kockázatelemzése” címmel. Ismertette az Európa Tanács Miniszterek Tanácsa határozatát a magisztrális gyógyszerkészítésről, melynek egyik fontos eleme, hogy dokumentált kockázatelemzést kell készíteni az adott elkészítendő vényről. Amennyiben magas kockázatú, úgy az nem készíthető el, míg alacsony kockázat esetén igen, köztes kockázatnál pedig indoklást igényel a készítése. Ez a határozat hazánk számára is kötelező és várható, hogy előbb-utóbb életbe fog lépni. Ezért az OGYÉI felkérésére irányításával készült egy kockázatelemző mátrix

tervezet, mely a realitások figyelembevételével egy könnyen kezelhető és néhány perc alatt kitölthető, 13 kérdésből álló dokumentum. Az előadásban ennek tartalmát ismertette. A világos, didaktikus előadást élénk vita követte számos kérdéssel, problémafelvetéssel, ami jelezte a téma iránti kiemelt érdeklődést.

Ezt követően került sor „A FoNo VIII. szerkesztési elvei és előkészítő munkálatai” című előadásra, melyet Kőszeginé Szalai Hilda (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) tartott. A magisztrális gyógyszerkészítés jogszabályi háttérének részletes ismertetése után bemutatta a szerkesztőbizottság összetételét, mely hét tagból álló multidiszciplináris grémium és szoros együttműködésben dolgozik a Magyar Gyógyszerész Kamara delegált képviselőivel és belső és külső szakértőkkel, valamint a Szakmai Kollégiumokkal, támaszkodik az OGYÉI és egyetemi laboratóriumi vizsgálatokra. Előadásából kiderült, hogy igen sokrétű harmonizációt kell elvégezni, hogy az új FoNo megfeleljen a jogszabályoknak és az EU határozatainak. Ezután ismertette a szerkesztés általános elveit, melyek közül a teljesség igénye nélkül néhány:

- nem támogat olyan készítmény felvételét, melynek gyári megfelelője forgalomban van;
- támogatja az alapkészítmények ipari előállításának fenntartását és ezeket szerepeltetni fogja a vényminta gyűjteményben;



A résztvevők egy része



Vacsora borkóstolóval

- szemészeti készítményeknél támogatja a „kvázi-aszeptikus” készítés megtartása mellett, a steril szűrés bevezetését;
- ezen készítmények fagyasztásos tárolásának bevezetését;

Judit a hatástani szempontokat („Hatástani szempontok a FoNo VIII. cikkelyeinek kialakításához”) ismertette, miszerint az „evidence based medicine” elv alapján újra kellett értékelni a meglévő készítményeket, dönteni esetleges indikáció változásokról és betegájékoztatókat ké-

– régi, korszerűtlen hatóanyagok felülvizsgálatát tartja szükségesnek;

– a fitoterápiás készítmények bővítését tervezi.

Az új FoNo az EFOP Project keretében valósul meg, jelenleg az intenzív szerkesztési szakaszban van és várhatóan év végéig tartalmilag befejeződik. A kiadvány elektronikus formában lesz hozzáférhető, de a szerkesztők nem tettek le a nyomtatott megjelenésről sem.

A szünet utáni második szekcióban *Kőszeginé Szalai Hilda* elnöklétével három előadás részletezte a szerkesztés folyamatát és mutatta be az eddigi eredményeket. *Eggenhofer*

A Schulek Elemér Emlékérem 2018. évi díjazottja Vitányiné Morvai Magdolna

1985-ben szerzett gyógyszerész diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1985-1988 között akadémiai ösztöndíjas az Eötvös Loránd Tudományegyetemen. 1988-ban kapta meg az egyetemi doktori fokozatot az ELTE Analitikai Kémiai Tanszékén. Ph.D. dolgozatának címe: Szerves komponensek (karbonsavak, cukor összetevők és aminosavak) analízise származékképzést követően. 1988-1992 között tanársegéd. Kutatási területe a karbonsavak, proteinek, aminosavak, élelmiszer adalékok analitikai vizsgálati módszereinek fejlesztése, adaptálása volt. A vizsgálati módszerek lehetővé tették egyes élelmiszer készítmények, gyümölcscitók hamisításának kimutatását. 1991-1992 között posztdoktori kutatói ösztöndíjat nyert el a University College of Swansea egyetemen, ahol kapcsolt kromatográfiai technikákkal (HPLC-MS, GC-MS, CE-MS) foglalkozott. 1994-ben lett a kémiai tudományok kandidátusa.

Az egyetemet követően a gyógyszeriparban helyezkedett el. 1994-1998 között a Chionin Gyógyszer-



gyár Gyógyszeranalitikai laboratóriumának vezetője, 1998-tól gyógyszerfejlesztési osztályvezető. 1999-2004 között minőségellenőrzési főosztályvezető a Humanban. 2004-től 2015-ig minőségirányítási igazgató és meghatalmazott személy a TEVA Gyógyszergyárban. 2015-2017 között a Chinoin csanyikvölgyi telephelyén minőségirányítási igazgató. 2017-től Ausztriában dolgozik a Sandoz minőségbiztosítási igazgatójaként.

Számos külföldi tanulmányúton, továbbképzésen és konferencián vett

részt, utóbbiakon gyakran előadóként. Egyetemi éve alatt analitikai kémiát oktató gyógyszerészhallgatóknak, majd gyógyszeripari munkássága során továbbképzési kurzusokon tartott előadásokat. Sikeres tudományos tevékenységét számos publikáció támasztja alá.

Tagja a Magyar Kémikusok Egyesületének. Tudományos tagsága révén folyamatosan részt vett az MKE Ifjú Analitikusok Ankétjának szervezésében, valamint üléselnöki feladatok ellátásában.

A Magyar Tudományos Akadémia Szerves- és Gyógyszeranalitikai Munkabizottságának több cikluson keresztül, 1992-2015 között titkára volt.

2009 és 2016 között az MGYT Gyógyszeranalitikai Szakosztályának elnöke volt. A szakosztályt nagy lelkesedéssel és sikeresen vezette. Minden évben megszervezte a Gyógyszeranalitikai Továbbképző Kollokviumot. A szakosztály munkájában a mai napig aktívan vesz részt, tagja a vezetőségnek, valamint a fiatal diplomások és hallgatók Anoli pályázatait elbíráló kuratóriumnak

szíteni. A további két előadás a gyógyszerészeti/technológiai szempontokat foglalta össze. *Bozsik Erzsébet* a félszilárd készítményekről, míg *Nagy Anita* a folyékony és szilárd készítményekről beszélt. E két utóbbi előadásban már számos konkrét változtatásról, új összetételekről, megújított technológiai megoldásról is hallhattunk, aminek ismertetése meghaladja e beszámoló kereteit. A résztvevők magas száma, a nagyfokú érdeklődés mind azt mutatja, hogy ennek a témának helye van a továbbképzések programján.

A szakosztályelnök a zárszó alkalmával köszönetet mondott a programot szervezőknek, az előadóknak, a támogatóknak és kiállítóknak, valamint *Takács Gézánnak*, az MGYT rendezvényi titkárnak, és az MGYT Titkárságának a sikeres kollokvium lebonyolításáért.

Társasági program

Az első nap társasági programján *Nagy Jonathan* szombathelyi bűvész és illuzionista „varázsolta” el a közönséget, de szerencsére csak átvitt értelemben. A produkció megadta a kitűnő hangulatot az est további részéhez és a finom vacsorához.

A Gyógyszeranalitikai Kollokvium második napjának délutánján minden adott volt egy kellemes kőszegi városnézéshez. A kitűnő idegenvezetők érdekes történeteket meséltek a város múltjáról. A városnézés borkóstolóval és a *Cirákulum* együttes bemutatójával zárult.

Tóth Gergő szakosztálytitkár

Takácsné Novák Krisztina vezetőségi tag

Völgyi Gergely szakosztályelnök

AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET TISZTÚJÍTÓ KÖZGYŰLÉSE KOLOZSVÁR, 2018. ÁPRILIS 7.

Az Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) vezetősége négyéves mandátumának végéhez ért és ebből az alkalomból április 7-re tisztújító közgyűlést hívtak össze Kolozsvárra. A helyszín – immár a hagyomány szerint – a Protestáns Teológiai Intézet díszterme volt.

Megnyitó beszédében *Sipos Gábor*, az EME leköszönő elnöke, két mandátumára is visszatekintve, kiemelten fontosnak tekintette az Egyesület szerepét a hagyományörzés és a megújulás egysége tekintetében. A közelmúlt fontos eseménye volt az EME életében, hogy hosszas küzdelem után sikerült elérni az 1950-ben megszüntetett EME jogfolytonosságának kinyilvánítását. Sajnálatos azonban, hogy egyelőre kevés eredményt hoztak a nagy múltú Egyesület hajdani létesítményeinek, állományainak, gyűjteményeinek visszaszerzésére irányuló jogi folyamatok. (Megjegyzés: Az 1859-ben alapított EME fontos háttérintézménye volt az 1872-ben létesített Erdélyi Magyar Tudomány Egyetemnek).

A *Bitay Enikő* által összeállított jelentést a közgyűlés meghívójával előzőleg eljuttatták az Egyesület tagjaihoz, így a közgyűlésen résztvevők elsősorban ennek kiegészítésére hagyatkoztak. A jelentés részleteiben tartalmazza az EME hét szakosztályának, fiókegyesületeinek, ifjúsági szakcsoportjának tevékenységét, az elért eredményeket. A kiegészítés a Digitális adattár, a könyvkiadási és kutatóintézeti programok céljainak a megvalósításával foglalkozott.

Az EMÉ-nek a legnépesebb és legaktívabb szakosztálya az Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztály (EMEORGySz), melynek saját honlapja (www.emeogysz.ro) és folyóirata – Orvostudományi Értesítő – van (B. kategória). Évente több tudományos rendezvény és tovább-

képzés szervezője, díjak adományozója, könyvkiadási és kutatási pályázatokat működtet. Az utóbbi időszak jelentős fejleményei a Szakosztály folyóiratával kapcsolatban, hogy működésbe helyezték az *Editorial Manager* programot és elindították a lap nemzetközi adatbázisokba történő bejegyzésének folyamatát. E téren – hosszas tárgyalások után – sikerült elérni, hogy a lap továbbra is magyar nyelven jelenjen meg, a cikkeket angol nyelvű címmel és összefoglalóval is ellátva.

A közgyűlésen került sor az Entz Géza-díj (*Vincze Zoltán* p.m.), a gróf Mikó Imre emléklap (*T. Veress Éva*) átadására, valamint tiszteleti és alapító tagok választására.

A jelentés és a munkaterv elfogadása után az új vezetőség választásának a levezetését korelnökként *Uray Zoltán*, az MTA külső tagja vette át.

A szavazás eredményeképpen az EME új elnöke a következő négy évre *Keszeg Vilmos* néprajzkutató professzor lett. A főtítkári tisztséget továbbra is *Bitay Enikő*, az MTA külső tagja tölti be. Alelnökök: *Gyéresi Árpád* (Marosvásárhely), *Kerekes László*, *Péntek János* az MTA külső tagja, *Sipos Gábor* az MTA külső tagja.

Gyéresi Árpád prof.



Az EME új elnöksége balról Kerekes László, Bitay Enikő, Keszeg Vilmos (elnök), Péntek János, Gyéresi Árpád

ILLATOS BÉLYEGEN A 2018-AS ÉV GYÓGYNÖVÉNYE, A VALÓDI LEVENDULA

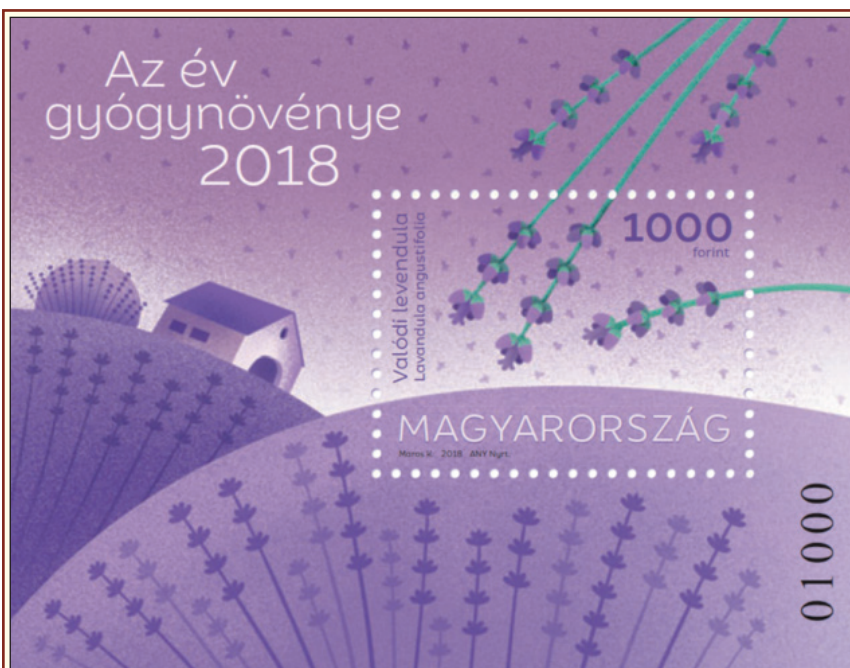
A bélyeggyűjtés egyike a világ legismertebb hobbijainak, bár a mobilkommunikáció és az elektronikus, internetes levelezés térnyerésével sokat veszített népszerűségéből. A magánemberek többsége leszokott a kézzel írt levelek küldéséről, a fiatalok ma már ritkábban érdeklődnek a bélyegek iránt, hiszen az ő életükhöz ezek már nem kötődnek annyira. A gyűjtők egy része ma is rendszeresen megvásárolja az újonnan megjelenő bélyegeket, mások tematikus gyűjteményeket hoznak létre, azaz igyekeznek egy-egy témáról a különböző országokban kiadott bélyegeket megszerezni. Nem kell azonban filatelistának lenni ahhoz, hogy megállapítsuk, minden bélyeg apró műalkotás és korlenyomat is egyben. Egy ország bélyegképei tükrözik és megőrzik a társadalom számára fontosnak tekintett kulturális értékeket, emléket állítanak a kiemelkedő történelmi személyeknek és jelentős eseményeknek.

A Magyar Posta Zrt. éves bélyegkibocsátási tématerveinek összeállításakor arra törekszik, hogy az általa megjelentetett bélyegek elsősorban hazánk kultúráját, növény- és állatvilágát, történelmünk kiemelkedő eseményeit, személyiségeit, évfordulóit, a hazánkban vagy a világban megrendezésre kerülő nagy jelentőségű nemzetközi kulturális és sporteseményeket, nemzetközileg jelentős évfordulókat, aktuális témákat mutassák be. Témajavaslatot magánszemélyek és szervezetek egyaránt tehetnek. Az MGYT Gyógynövény Szakosztálya élt ezzel a lehetőséggel, és 2016 decemberében azt javasolta, hogy a Magyar Posta Zrt. vegye fel a bélyegtémák közé az év gyógynövényét, ezzel is népszerűsítve a gyógynövények szakszerű alkalmazását és a gyógyszerészet szerepét a fitoterápia területén. Az adott évre beérkezett több száz témát a Témakijelölő Tanácsadó Bizottság értékelte. Az általa összeállított bélyegkibocsátási javaslat alapján elindult döntési folyamat lezártaival kialakult az éves bélyegkibocsátási témalista. 2017 nyarán a szakosztály örömmel értesült arról, hogy a következő évre tervbe vették az év gyógynövényét ábrázoló bélyeg kibocsátását.

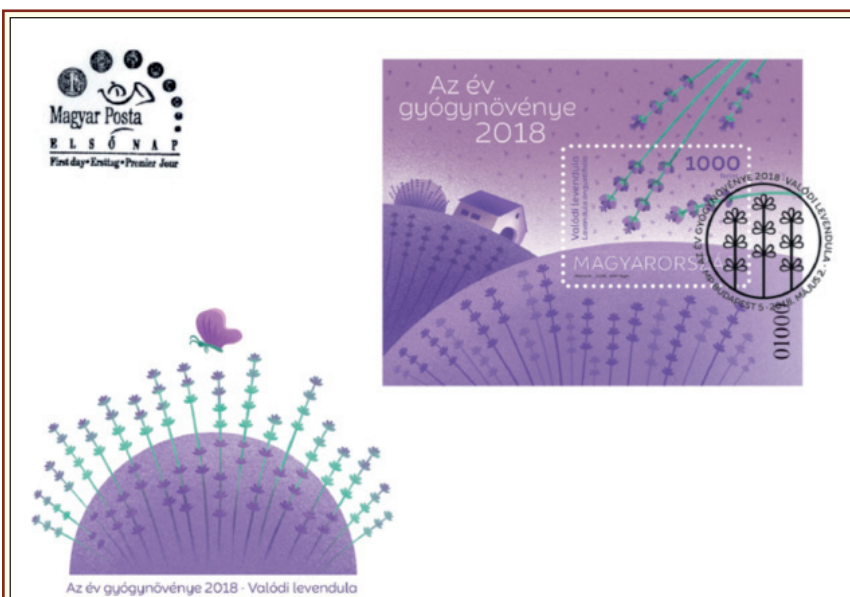
Miután kiderült, hogy 2018-ban

az MGYT Gyógynövény Szakosztálya a *Lavandula angustifolia*-t választotta az év gyógynövényévé, megkezdhetett a bélyeg tervezése. A Gyógynövény Szakosztály elnöke és titkára szakértőként elejétől fogva részese lehetett a bélyeg megvalósulásának, véleményezték a beérkezett tervpályázatokat, és segítettek a bélyegismertető megírásában. Mindezek eredményeként 2018. május 2-án a Magyar Posta Zrt. alkalmi bélyegblokkot bocsátott ki, amelynek témája az év gyógynövénye, a valódi levendula.

A 70 000 példányban megjelent sorszámozott blokk (1. ábra) grafikáját Maros Krisztina tehetséges, fiatal tervező-



1. ábra: A bélyegblokk alapváltozata



2. ábra: Az alkalmi és elsőnap bélyegzővel ellátott boríték és bélyeg

művész készítette, aki 1998-ban végzett a Magyar Iparművészeti Egyetem tipográfia szakán. Korábban főként kiadványokat, arculatokat, weboldalakot tervezett, majd gyermekei születését követően a klasszikus tervezőgrafikusi munka mellett elkezdett ismét kézi rajzolással foglalkozni. Több mint 20 gyermekkönyvet illusztrált, munkáival számos hazai és nemzetközi díjat nyert. Az általa tervezett, a 2018-as év gyógynövényét ábrázoló 90 × 70 mm-es blokk egy 40 × 30 mm-es méretű, 1000 Ft névértékű bélyeget foglal magába. Az alkotást a levendula virágának színét idéző lila különböző árnyalatai uralják. A kép előterében zöld színű szárával kiemelkedik a bélyeg főszereplője, a levendula. A Dunántúl dimbes-dombos táján elterülő levendulamezőket a népi keresztszemes hímzések motívumaihoz hasonlító, leegyszerűsített növényábrázolással jelenítette meg az alkotó. A dombok mögött lenyugvó nap különleges fénnel árasztja el a háttérben lévő parasztházat és a mesebeli hangulatú tájat. Bélyeggyűjtők bizonyára tudják, hogy a Magyar Posta Zrt. az új bélyegekhez alkalmi borítékot is kibocsájt, amelyet rendszerint ugyanaz a grafikusművész tervez. A levendula bélyegblokk alkalmi borítékjának bal alsó sarkában folytatódik a Maros Krisztina által megálmodott mesebeli táj, ahol a virágos dombtető felett egy pillangó repdes. A bélyegblokkra az első napi postahivatalokban a megjelenést követően korlátozott ideig kérhető a három szál levendulát ábrázoló alkalmi bélyegző lenyomata, amely még értékesebb teszi a terméket (2. ábra).

A Magyar Posta Zrt. ebben az évben kiemelt bélyegtemájává választotta a levendulát. „Az év gyógynövénye 2018: Valódi levendula” című sorszámozott blokk az alapváltozat mellett 2018 júniusától a gyűjtők számára különleges és limitált nyomdatechnikai változatokban, valamint reprezentatív bélyegszett formájában is kapható. Az exkluzív megjelenésű, 1000 példányban kibocsátott szettben (3-4. ábra) a blokk piros sorszámos vágott és zöld sorszámos speciálisan perforált változata mellett a fekete sorszámozású alapváltozat, és a kizárólag ebben a szettben megvásárolható különlegességek, egy perforált és egy vágott, illatos, lila sorszámzású blokkváltozat is megtalálható. A levendulaillat a blokk felületére felvitt szitalakk réteg dörzsölését követően szabadul fel a hordozórétben lévő mikrokapszulákból. A visszazárható fólietasakban árusított szett mellé szintén sorszámozott, magyar és angol nyelvű tanúsítvány tartozik, aminek eredetiségét postai szárazbélyegző igazolja.



3. ábra: A bélyegszett látványterve



4. ábra: A bélyegszett borítójának látványterve

Remélhetőleg a gyógyszerész kollégák közül is sokak tetszését elnyeri a valódi levendula bélyegblokk és alkalmi boríték. A szenvedélyes gyűjtők bizonyára megvásárolják majd, de lehet ez első, emlékeztető darabja is egy most induló bélyeggyűjteménynek. A korlátozott példányszámú, különleges blokkokat és illatos bélyegeket tartalmazó exkluzív kiadvány olyan értékes, időtálló ajándék, amellyel családtagoknak, valamint hazai és külföldi üzleti partnereknek egyaránt nagy örömet szerezhetünk. „Az év gyógynövénye 2018: Valódi levendula” bélyegblokk, az alkalmi boríték, és a speciális változatokat és bélyegszettet tartalmazó kiadvány megvásárolható a filatéliai szakszolgálatot nyújtó 33 postahivatalban, vagy megrendelhető a Magyar Posta Zrt. webshopjában. Alkalmi és első napi bélyegző korlátozott ideig kérhető az ország számos településén működő elsőnap postákon.

Rédei Dóra
MGYT Gyógynövény Szakosztály

HÍREK SZEGEDRŐL

Fendler Judit véleménye

Az SZTE kancellárja az egyetem anyagi helyzetének alakulásáról nyilatkozott: „A Szegedi Tudományegyetem alulfinanszírozottsága régi történet” – fogalmazott Fendler Judit. A gondot a kórház és a klinikák betegellátásának költségei okozzák. A számlák rendezésére tavaly év végén 1,6 milliárd Ft-ot kaptak. Beszél a további tervekről is, amelyek révén jelentősen javulhat a Klinikai Központ anyagi helyzete (Délmagyarország, 2018. április 5.).

Fejközpont épül Szegeden

Egy épületbe kerül az Egyetem szemészeti, idegsebészeti, fül-orr-gégészeti, arc-állcsontsebészeti, továbbá az e területekhez kapcsolódó onkológiai ellátás – nyilatkozta Barzó Pál professzor, az Idegsebészeti Klinika vezetője. Az új épületet a Klinikai Központ folytatásaként a Semmelweis utcában alakítják ki. Auditóriumot és szemináriumi termeket is terveznek. Ehhez 9 milliárd Ft már rendelkezésre áll. Az építkezés várhatóan 2021-ben fejeződik be (Délmagyarország, 2018. április 13.).

Kutatóműhelyek együttműködése

Szegeden – a Science Park területén, a Molekuláris Medicina Kiválósági Központ keretében – a Pécsi Egyetemmel és az ELTE Kutatóközpontjával együtt, 2019 végéig 16 milliárd Ft költségvetéssel 24-25 kutatócsoport kezd meg működését (Délmagyarország, 2018. április 4.).

Vért adtak az Egyetem polgárai

2018. április 10-én az év 100. napján, 100 sikeres véradás tervezésével a rendszeres donáció fontosságára hívták fel a figyelmet. Részt vehetett minden 18 év feletti hallgató, oktató és egyetemi dolgozó (bizonyos feltételekkel külföldiek is). Szegeden a várakozásnál lényegesen többen adtak vért, akik értékes ajándékokat kaptak, a fődíj pl. egy külföldi utazás volt (Délmagyarország, 2018. április 11.).

Több mint százhétezeren jelentkeztek

Csaknem 108 ezren jelentkeztek az ősszel induló felsőoktatási képzésekre. Szegeden 13.700-nál többen, összesen 26 ezer lehetőséget pályáztak meg. Közülük 7507-en első helyen jelölték meg az SZTE-t (Délmagyarország, 2018. április 12.). A Gyógyszerésztudományi Karra 611-en jelentkeztek, ezekből 97-en első helyen pályáznak.

Életmentő tetoválás

Ingyenes tetoválást készítenek cukorbetegség részére – s ha rosszul lesznek – az akár az életüket is megmentheti. Ez amiatt fontos, mert a cukorbetegség és a részegség tünetei könnyen összetéveszthetők. A nemzetközileg egységes jelet (kék kör és „diabetic” szó) Szegeden két szalonban is fel lehet varratni (Délmagyarország, 2018. április 11.).

Tehetségpont pályázatok

Az SZTE 12 karának hallgatói négy kategóriában 20 és 100 ezer Ft közötti egyszeri támogatásra pályázhattak (összesen közel 10 millió Ft állt rendelkezésre). Lehetőség: a kiválósági lista kiemelkedő hallgatója vagy vállalkozó, ill. Esélyegyenlőségi Ösztöndíj. A Dóm Patika ösztöndíjára legalább másodéves egyetemisták pályázhattak (Délmagyarország, 2018. április 5.).

Elindult a XV. Egyetemi Tavasz

A Délmagyarország egész oldalas cikkben tájékoztatott arról, hogy az SZTE április 11. [a Költészet Napja] és május 18. között – ötven helyszínen, több mint 200 kulturális, tudományos és ismeretterjesztő programmal – várja az Egyetemi tavasz iránt érdeklődőket. Egy 64 oldalas kiadvány részletes ismertetést közöl (2018. április 4.).

SZTE Alma Mater Weekend

Pályázat segítségével továbbfejlesztik a már 12 éve megrendezésre kerülő SZTE Alma Mater Weekendet, egy olyan családi programot, amelyen az SZTE volt hallgatói és dolgozói családjukkal kézműves foglalkozásokon, főzőversenyen, sportolási lehetőségeken és kitelepüléseken vesznek részt, a Hattyas sori SZTE Sportközpontban, 2018. június 16-án 9 és 15 óra között.

A rektori megerősítés várat magára

Négy magyarországi egyetemet 2018 júliusától új rektor vezet, Balog Zoltán oktatásért felelős miniszter viszont hónapok óta halogatja előterjesztésüket, közli a 24.hu (MedicalOnline, 2018. április 11.).

Változások és kinevezések várhatók

Az idén lezárul Hohmann Judit tanszékvezető egyetemi tanár második dékáni megbízása. A Kar vezetése állást foglalt az új dékán személye mellett. Érdemei elismerésével felmentették Lászlár László, egyetemi docens dékánhelyettest; e tisztséggel Szakonyi Zsolt egyetemi docenst bízták meg; egyben változik a dékán-helyettesek feladatköre is. Várhatóan három docensi kinevezésre kerül sor.

Tájékoztató a komplex vizsgáról

Április 11-én délelőtt prof. Fülöp Ferenc akadémikus és Zupkó István, intézetvezető egyetemi docens, dékánhelyettes, magyar és angol nyelvű tájékoztatót tartott a komplex vizsgáról. Az írásos anyagot előre eljuttatták a hallgatókhoz, akik célszerűen lehetőséget kaptak a részükről felmerülő kérdések tisztázására.

Patikák a vastagbélrák-szűrésért

Az 50-70 évesek vastagbélrák-szűrése az egészségügy régi adóssága. A vizsgálat díja mintegy 1800 Ft (a programra az Unió 6,6 milliárd Ft-ot biztosított). A szűrőprog-

ramban történő részvételért a háziorvosok páciensként 1000 Ft extradíjat kaptak (ennek ellenére a feladatot csak az alapellátók fele vállalta). – *Hankó Zoltán*, a Magyar Gyógyszerészi Kamara elnöke szerint a szűrőcsomag ősszel a patikákban is átvehető lesz (*Népszava*, 2018. április 4. és *Délmagyarország*, április 6.).

„Tudósok az Ön Egészségéért”

„Ismeretterjesztő előadás-sorozat gyakori népbetegségekről a SZAB Székházban” c. rendezvényen előadó volt Vécsei László akadémikus, az SZTE ÁOK Neurológiai Kli-

nika intézetvezető egyetemi tanára, a SZAB székház dísztermében 2018. április 5-én. Az előadás címe: *Szél-ütés: hogyan előzzük meg, hogyan lehet gyógyítani?*

Elhunyt a „Katicabogár” alkotója

Életének 88. évében elhunyt *Muszka Dániel*, a szegedi „Katicabogár” szerkezetének megalkotója, a magyar kibernetika egyik úttörője, számos rangos szakmai kitüntetés birtokosa. Búcsúztatása 2018. április 13-án volt (*Délmagyarország*, 2018. április 10.).

Kata Mihály prof. emer.

SZTE Gyógyszerésztudományi Kar 2018. év I. félévi Kötelező szinten-tartó továbbképzése

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kara 2018 tavaszán is meghirdeti kötelező szinten tartó továbbképzését

„Hét Csillagos Gyógyszerész”

címmel, amelyre

2018. május 25-27.

között kerül sor Szegeden.

Bővebb információ a www.gyoftex.hu honlapon a tanfolyamok, ezen belül a kötelező szinten-tartó menüpont alatt található. Itt lehetőség van a kollegák jelentkezésére is.

Gyógyszerészek szerepe az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében

Kedves Kollégák!

Örömmel tájékoztatom, hogy a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és a Magyar Gyógyszerészi Kamara „Gyógyszerészek szerepe az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében” című, a 2017. évi Patikanapon elindított programja sikeresen lezárult. Az elmúlt egy évben különböző szakmai lapokban megjelent továbbképző közlemények alapján a két szervezet közös szabadon választható továbbképzést hirdet meg 2018. II. félévében.

A továbbképzéseken lehetőség lesz az előadókkal megbeszélni az allergiához kapcsolódó szakmai tapasztalataikat és gyakorlatias, munkájukba jól beépíthető új ismeretekkel gazdagodhatnak.

Alábbiakban ismertetjük a három 16 kredit pontos szabadon választható továbbképzések programját, amely a GYOFTEX oldalán is megtalálható.

Továbbképzéseinkről bővebb információt nyújtunk az alábbi telefonszámon: (36-1) 266-9433

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság: Polonyi Adrienn: tagdij@mgyt.hu

Kérjük vegyen részt továbbképzéseinken, mivel törekszünk az aktuális, gyakorlatorientált ismeretek átadására!

Tisztelettel:
Bácskay Ildikó
MGYT továbbképzési titkár

Prof. Szökő Éva
MGYT Elnök

Hankó Zoltán
MGYK Elnök

Főcím: Allergiához kapcsolódó gyógyszerészi teendők (a 2017 évi Országos Patikanap programjához kapcsolódó szabadon választható továbbképzés)

Szervező: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

Partner: Magyar Gyógyszerészi Kamara, Gyógyszerészi Gondozási Állandó Bizottság

Akkreditációs pont: 8 x 2 kredit = 16 pont

Időpontok:

- 2018. október 27., Budapest
- 2018. november 17., Békéscsaba
- 2018. december 1., Kaposvár

A továbbképzések egynaposak és előadónként 2 x 45 percesek.

Program:

- Prof. Szökő Éva (SE, Gyógyszerhatástani Intézet): Gyógyszerallergia
- Prof. Soós Gyöngyvér (SZTE, GYTK, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet): Atópiás dermatitisz és kontakt dermatitisz
- Endre László gyermekgyógyász, allergológus: Allergiás nátha és kötőhártyagyulladás
- Pálfi Erzsébet dietetikus (SE, Egészségtudományi Kar): Táplálékallergiák

Kérelem jubileumi diploma kiadásához

Azok a gyógyszerészek, akik Szegeden szereztek meg diplomájukat, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Dékáni Hivatalához (6720 Szeged, Zrínyi u. 9.) nyújthatják be kérelmüket a platina (75 év), a rubin (70 év), a vas (65 év), a gyémánt (60 év), illetve az arany (50 év) díszoklevél igénylése céljából az alábbi jelentkezési lap alapján.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalból az office@pharm.u-szeged.hu e-mail címen, vagy letölthető a kar honlapjáról (www.pharm.u-szeged.hu).

Jelentkezési lap

arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevél igényléséhez

Benyújtási határidő: 2018. június 30.

Név:

Születési név:

Születési dátum:

A gyógyszerészi oklevél megszerzésének ideje:

A gyógyszerészi oklevelet kiadó egyetem neve:

Lakcím:

Telefon:

KÉREM CSATOLNI AZ EREDETI OKLEVÉL MÁSOLATÁT!

A jubileumi diplomát ☐ személyesen kívánom átvenni ☐ postai úton kívánom átvenni

5-10 mondat a pályán eltöltött évekről eredményekről, egyéb közlendők:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....

Dátum

.....

aláírás

A diploma kiadásának időpontja: adott naptári év novembere

Kérem visszaküldeni: SZTE GYTK Dékáni Hivatal

Szeged Zrínyi u. 9. sz. 6720

Telefon: (06-62) 545-022, fax: (06-62) 546-424

e-mail: office@pharm.u-szeged.hu

SZAKIRODALMI TALLÓZÓ

REFERÁTUM

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

Referálók: Albert Levente (AL), Bencsik Tímea (BT), Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CSD), Gampe Nóra (GN), Kovács-Rozmer Katalin (KRK), Krüger-Szabó Andrea (KSzA), Orosz Ádám (OÁ), Szabó Péter (SzP).

BIZTONSÁGOSAK-E A MESTERSÉGES, ENERGIAMENTES ÉDESÍTŐSZEREK?

Az utóbbi évtizedekben az egészséggel és életminőséggel kapcsolatos növekvő aggodalmak arra buzdítják a lakosságot, hogy kerüljék a cukorban, sóban és zsírban gazdag ételeket. Ennek megfelelően egyre terjed az energiamentes édesítőszer használata, amelyek általában több százszor vagy ezerszer édesebbek, mint a szacharóz. A humán használatra engedélyezett többsége mesterséges édesítőszer, de egyre több a természetes eredetű is. Néhány kivételtől eltekintve (mint pl. az aszpartám) egyáltalán nem tartalmaznak kalóriát, és mindegyikük egyedi ízintenzitással és utóízzel jellemezhető. A legismertebb természetes eredetű édesítőszer a *Stevia rebaudiana*-ból származó szteviolglikozidok, amelyeket pl. Japánban évtizedek óta fogyasztanak nagy mennyiségben, de az EU-ban és az USA-ban csak nemrég engedélyezték. A szintetikusak közül az USA-ban engedélyezett az aceszulfám-K, aszpartám, neotám, szaccharin, szukralóz és az advantám. Az EU-ban ennél több édesítőszer alkalmazható (pl. a ciklamát vagy a neoheszperidin DC is), bár az USA-ban és az EU-ban is elfogadottak többségének maximális napi dózisát az EU-ban alacsonyabbra szabták.

Az energiamentes édesítőszer népszerűségüket annak köszönhetik, hogy édes ízük mellett nem jelennek kalóriabevitel, azonban többségük egészségre gyakorolt hatásait még nem ismerjük kellő részletességgel. A jelenleg rendelkezésünkre álló adatok összegzésére vállalkozó kutatók 15 áttekintő közleményt, 155 randomizált kontrollált, 23 nem randomizált, 57 kohorsz, 52 eset-kontroll, 28 keresztmetszeti vizsgálatot és 42 esetsorozatot/esettanulmányt találtak a témában.

Több esetben nem mutattak ki semmilyen korrelációt, máskor volt pozitív és negatív összefüggés is a mesterséges édesítőszer használata és az étvágy, különböző tumorok, krónikus vesebetegségek, cukorbetegség kialakulása, fejfájás, migrén, koraszülés, vagy az elhízás előfordulási gyakorisága között. A fogszuvasodás elleni védő hatást vizsgáló tanulmányok többsége szerint egyértelműen magasabb pH volt mérhető az

édesítőszeret fogyasztók esetén (a savasabb pH fogszuvasodásra hajlamosít). Gyerekek és felnőttek viselkedésében, hangulatában, kognitív képességeiben nem tapasztaltak változást az édesítőszerrel vagy a cukorral ízesített ételek elfogyasztása után, azonban 3 vizsgálatban hangulatzavarokkal küzdő betegeknél a depresszió fokozott előfordulását írták le. Összességében elmondható, hogy az eddigi eredmények egymásnak sokszor ellentmondanak, nem jelenthetjük ki egyértelműen egyik forgalomban lévő mesterséges édesítőszerrel sem, hogy 100%-ban biztonságos, de azt sem, hogy bizonyítottan fokozná egyes betegségek előfordulási valószínűségét.

Lohner, Sz., Toews, I. Meerpohl J.J.: Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutrition Journal* (2017) 16:55

BT

HUNTINGTON-KÓR: LEHETSÉGESSÉ VÁLIK A GYÓGYÍTÁS?

A Huntington-kór egy dominánsan öröklődő neurológiai megbetegedés, amely mozgási és kognitív zavarokkal, illetve a személyiség megváltozásával jár. Általában lassan alakul ki, az első tünetek gyakran 40 éves kor körül jelentkeznek. Jelenleg a betegség gyógyítására alkalmas terápia nem ismert, csak tüneti kezelés létezik. A beteg a tünetek megjelenése után akár még 20-30 évig is élhet, de a létfontosságú funkciók (nyelés, járás, beszéd) folyamatosan romlanak. A betegség oka genetikai mutáció, amely egy trinukleotid szakasz meghosszabbodását eredményezi a DNS láncon – ez a mutálódott szakasz kódolja a huntingtin fehérjét, amely a betegség tüneteért felelős. A mutálódott szakasz hossza befolyásolja a tünetek megjelenésének idejét, illetve a betegség súlyosságát. Ezt a betegséget felelős gént már 1993-ban azonosították a kutatók, azonban a betegség komplexitása miatt – a huntingtin fehérje az idegrendszerben biológiai útvonalak sokaságában fellelhető – nehézségekbe ütközött a patogén útvonal azonosítása, és a hagyományos, kis molekulákat kutató gyógyszerfejlesztés.

Az Ionis Pharmaceuticals új oldalról igyekezett

megközelíteni a betegség lehetséges kezelését, és 2017 decemberében forradalmi bejelentést tett: új hatóanyaguk, az IONIS-HTTRx Fázis I/IIa vizsgálatokban sikeresen csökkentette a huntingtin fehérje szintjét a cerebrospinális folyadékban (CSF) a kezelt betegek esetében. Az IONIS-HTTRx egy antiszenz oligonukleotid, amely gátolja a huntingtin mRNS-ről történő átírást. A gyógyszert egy, a gerinccsatornába adott injekcióval juttatják a szervezetbe, ami így a cerebrospinális folyadékkal jut el az agyba. Az eddigi információk szerint a kezelés biztonságos és jól tolerálható, a hatás mérhető dóziszfüggést mutat. Felmerülnek azonban további kérdések a terápia sikerességével kapcsolatban. A huntingtin fehérje szintje ugyanis a neuronokban jóval magasabb, mint a CSF-ban, így egyelőre bizonytalan, hogy az agysejteken belüli fehérjeszint-csökkenés detektálható-e a CSF fehérjeszintjének mérésével. Az eddigi eredmények tehát nem jelentik azt, hogy sikeres klinikai terápiát fedeztek fel a Huntington-kór gyógyítására, azonban hatalmas előrelépést jelentenek, ezáltal a projektet élénk érdeklődés övezi. Ennek köszönhetően jött létre az Ionis Pharmaceuticals megállapodása a svájci Roche gyógyszercéggel, így az eddigi Fázis I/IIa vizsgálatokon kívül a további klinikai vizsgálatok is a két cég együttműködésével zajlanak.

Langbehn, D.: Turning off the Huntington's gene, *The Pharmaceutical Journal*, PJ December 2017 online, online | DOI: 10.1211/PJ.2017.20204138

CSD

INTELLIGENS HIDROGÉL

Koreai kutatók egy csoportja kifejlesztett egy új hidrogélt, amely alkalmas lehet a rheumatoid arthritis (RA) terápiájában történő felhasználásra. Az akrilamid alapú hidrogélben olyan keresztkötéseket (NOCL) hoztak létre, amelyek nitrogén-monoxid (NO) jelenlétében felhasadnak. A gél megfelelő összetételét kísérleti úton határozták meg, különböző akrilamid-monomer és NOCL koncentrációk alkalmazásával. A gél mérettartományát illetően igen változatos a kép, mind makro-, mind nanoméretű hidrogélt sikerült előállítaniuk. A nitrogén-monoxiddal történő reakció érzékeny és szelektív, különböző forrásból származó NO molekulák (gáz, oldatban jelenlévő, enzim által szintetizált, szilárd NO donorból felszabadult) hatására megy végbe. A NO a szervezetben több fiziológias folyamatban is részt vesz – pl. neurotranszmisszió, vazodilatáció, apoptózis –, de a fiziológiásnál magasabb koncentrációja toxikus, szöveti károsodásokhoz vezethet. Korábbi kutatások (Mahmoud és munkatársai, 2013) már kimutatták, hogy rheumatoid arthritisben szenvedők esetében a szérum NO koncentrá-

ció szignifikánsan magasabb, mint a betegségben nem szenvedő vizsgált alanyokban. Az újonnan kifejlesztett hidrogél alkalmas lehet a toxikus NO koncentráció csökkentésére, ezen kívül további kutatást folytattak gyógyszerhordozó rendszerként történő felhasználására is. A vizsgálat során szarvasmarha szérum albumint használtak modellvegyületként, amely a gél keresztkötéseinek felhasadásakor gyorsan kiszabadult a mátrixból, helyére pedig vízmolekulák kerültek. Ezen eredmények fényében a gél alkalmas lehet célzott hatóanyag-leadásra. Aggodalomra adhat okot, hogy az akrilamid monomerek *in vivo* neurotoxikusak. Jelen esetben azonban ez a veszély a kutatócsoport állítása szerint nem áll fenn, mivel a monomereket összekapcsoló keresztkötés önmagában nem toxikus, valamint a kialakuló polimer sem az. Ezen kívül a gélt egy speciális eljárással képesek megtisztítani a visszamaradó monomerektől. Összességében egy ígéretes új terápiás és gyógyszerhordozó rendszert sikerült kifejleszteni, így további vizsgálatok kezdődhetnek e polimer gél felhasználását illetően. *In vivo* alkalmazásra elsősorban a nanoméretű hordozórendszert kívánják továbbfejleszteni.

Park, J., Pramanick, S., Park, D. et al.: Therapeutic Gas-Responsive Hydrogel. *Advanced Materials*, 29(44), 1–8. doi: 10.1002/adma.201702859 (2017).

CSD

INTRANAZÁLIS VAKCINÁK

Az orrüreg elsődleges szerepe a beszívott levegő kondicionálása, felmelegítése, tisztítása, párástása. Ezek mellett nem elhanyagolható módon védi a szervezetet a patogénektől. A mukociliáris mozgás és a termelődő orrváladék kimossa a kórokozókat és az utóbbi immunglobulint, laktoferrint és immunsejteket is tartalmaz. Ezekre alapozva kialakulhat olyan immunitás, amely az orrüreg nyálkahártyájára korlátozódik és független a szisztémás immunitástól. Logikailag tehát létrehozhatók olyan vakcinák, amelyek az orrüregben alkalmazva a patogének első támadási pontján fegyverzik fel a szervezetet antitestekkel. Előnyük a hagyományos oltásokkal szemben, hogy alkalmazásuk nem igényel szakképzett személyzetet és fájdalommentes használatuk miatt jobb lehet a compliance. Hátrányuk, hogy ha az antigéneket a mukociliáris mozgás túl hamar kisöpri, akkor nem alakul ki megfelelő immunitás. Ennek kiküszöbölésére segédanyagként kitozánt alkalmaznak, ami nagymértékben növeli az egyes vakcinák immunogénitását a tartózkodási idő elnyújtásával. Az intranazális alkalmazás megtervezése során számos aerodinamikai szempontot kell megfontolni ahhoz, hogy a folyadékcseppecskék vagy porszemcsék a légutak megfelelő helyére juthassanak el. A tüdőbe való eljutás

nem feltétlenül hátrányos, mivel így lokális, IgA alapú immunvédelem helyett szisztémás immunválasz jöhet létre, köszönhetően az alveolusok kivételesen jó vérellátottságának és átjárhatóságának. Az alkalmazott aeroszolok létrejöhetnek antigéneket tartalmazó folyadékokból vagy lehetnek por alapúak. Utóbbiak előnye a folyadékokkal szemben, hogy sokkal stabilabbak, kevesebb adalékanyagot igényelnek, nem szükséges hűteni őket és immunogenitásukat hosszabb ideig megőrzi még extrém, trópusi körülmények között is. Egyetlen hátrányuk, hogy a párára igen érzékenyek, de más, poralapú inhalációs készítményeknél már megvalósították a páramentes adagoló készüléket.

Jelenleg két influenza ellenes nazális vakcina forgalmazását engedélyezi az FDA, amelyek az antigéneket folyadékban tartalmazzák, de állatkísérletek alapján már a por alapú készítmények is kiemelkedően jó helyi és szisztémás immunitást eredményeznek.

További kísérletek folynak diftéria, meningitis, vírusos gastroenteritis, anthrax és tetanus ellen védettséget adó intranazális vakcinák megalkotására.

Bahamondez-Canas, T.F, Cui, Z.: Intranasal immunization with dry powder vaccines. Eur.J.Pharm.Biopharm. 122, 167-175 (2018).

GN

FORDÍTOTT MEGKÖZELÍTÉS ÚJ ANTIBIOTIKUS MOLEKULÁK FELFEDEZÉSÉRE

A *Chlamydia pneumoniae* egy obligát Gram-negatív patogén, amely légúti fertőzéseket okoz. A légúti fertőzéseket leggyakrabban β -laktám származékokkal kezelik a tünetekre alapozva, tenyésztés nélkül. Ezek a szerek azonban hatástalanok a *C. pneumoniae*-re, de fokozhatják más rezisztens baktériumtörzsek kialakulásának esélyét. A legtöbb országban az elsőként választandó szer *C. pneumoniae* kezelésére az azitromicin, de széleskörű alkalmazása miatt már megjelentek rezisztens *E. coli* törzsek, így nem ajánlott megfontolatlan alkalmazása és felmerül az igény új *C. pneumoniae* ellen hatásos antibiotikumok fejlesztésére.

Az általános megközelítés, hogy a célmolekula ismeretében kémiai könyvtárakat vizsgálnak nagy átteresztő-képességű biokémiai módszerekkel. Meglepő módon a könyvtárak méretének növelése és a pozitív találatok száma nem függ össze a valóban antibakteriális hatást mutató molekulák számával, mivel ezek az egyszerű és gyors tesztek nem képesek visszaadni az élő rendszerek komplexitását. Ennek kiküszöbölésére végezhetnek fenotípus vizsgálatokat, amikor a célmolekula mivolta lényegtelen, csak a jelátviteli út vége, a sejten végbement változás a fontos. További módszer

lehet a már ismert, hatásos molekulák vizsgálata és kémiai tulajdonságuk alapján antibakteriális szerek szerkezetének megjósolása bioinformatikai módszerekkel. Ehhez egy finn kutatócsoport olyan természetes vegyületeket vett alapul, amelyek *C. pneumoniae* elleni hatása ismert volt, illetve MIC értékük az 50 μ M koncentráció alá esett. Ezek a molekulák a gallátok, flavonoidok kumarinok és lignánok csoportjába tartoztak. A vegyületeket ezek után csoportosították méret, alak, polaritás, aromaticitás, lipofilitás, H-híd kialakító képesség és rugalmasság alapján, majd pontként ábrázolták őket egy 4D koordináta-rendszerben. A vegyületek közös tulajdonsága volt a kis méret, aromaticitás és a váz rigiditása. Ezután a rendszerbe bevitték 502 természetes vegyületet és a kémiai térben való elhelyezkedésük alapján kiválogatták azokat, amelyek a standardokhoz legközelebb estek. Az így nyert 56 molekulával először citotoxicitási teszteket végeztek a *C. pneumoniae* gazdasejtjeként szolgáló epiteliális sejteken és tovább szűkítették a kört 26 nem citotoxikus vegyületre. Ezekből 6 volt olyan, amely 50 μ M MIC érték alatt is gátló hatást fejtett ki a baktériumtörzsrre. A legaktívabb, a mikofenolsav, kisebb koncentrációban volt képes gátolni a baktériumok osztódását, mint az ofloxacin. Mivel ez a szer erős immunszuppresszáns hatású, ezért terápiásan nem alkalmazható, de mindenképpen igazolja a megközelítés eredményességét az új antibiotikumok célzott felfedezésére.

Karhu, E; Isojärvi, J; Vuorela, P. et al.: Identification of Privileged Antichlamydial Natural Products by a Ligand-Based Strategy. J. Nat. Prod. 80, 2602-2608 (2017)

GN

FAGYASZTOTT VAGY ÉLŐ EMBRIÓ TRANSZFER?

Az *in vitro* megtermékenyítés rohamos fejlődésen ment át az elmúlt negyven évben, mely során számos előrelépés – mint a kinyerhető oociták számának megsokszorozódását lehetővé tevő gonadotropinnal kontrollált petefészek stimuláció – gazdagította a terápiás arzenált. A szakirodalomban már dokumentált tény, hogy az elektív fagyasztott embrió transzfer magasabb élve születési rátát eredményez, mint a friss embriótranszfer anovulációs policisztás ovárium szindrómában (PCOS) szenvedő nők körében. Ugyanakkor mindezidáig bizonytalan volt a fent ismertetett előny megléte természetlenségben szenvedő ovuláló nők körében. A *New England Journal of Medicine* egyik friss közleményének szerzői ezt a kérdést járták körbe.

Egy multicentrikus, randomizált vizsgálatba összesen 2157 véletlenszerűen kiválasztott, olyan nőt vettek be, akik éppen az első *in vitro* megtermékenyítési

ciklusukban vagy a friss embriótranszfer vagy az embrió krioprezerválását követő fagyasztott embriótranszfer előtt álltak. Legfeljebb két osztódó stádiumban lévő embriót ültettek be egy páciensnek. A vizsgálat elsődleges végpontja az első embriótranszfer követő élve születés volt.

A statisztikai analízis szerint a fagyasztott és a friss embrió beültetésén átesett nők között az élve születési rátákban nem volt szignifikáns különbség (előbbi 48,7%, utóbbi 50,2%; relatív rizikó: 0,97; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,89–1,06; $P = 0,50$). A beágyazódási arányok, a klinikai terhesség, a vetélés és a folyamatban lévő terhességek tekintetében sem mutatkozott szignifikáns különbség. A fagyasztott embriótranszferhez azonban jelentősen alacsonyabb ovárium hiperstimulációs tünetegyüttes társult, mint a friss embrióbeültetés során (0,6% vs. 2,0%; relatív kockázat: 0,32; 95% CI: 0,14 – 0,74, $P = 0,005$). A szülési és születési komplikációkban, valamint a nemkívánatos eseményekben sem tapasztaltak jelentős eltérést a két csoport között.

Összességében elmondható, hogy a fagyasztott és friss embrióbeültetés élve születési rátája között nem volt szignifikáns különbség az ovuláló terméketlen nők körében, azonban a fagyasztott embriótranszfer alkalmazása alacsonyabb ovárium hiperstimulációs szindróma rizikóval társult.

Shi, Y., Sun, Y., Hao, C. et al.: Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. The New England Journal of Medicine. 278, 126-136 (2018)

SZP

AZ NSAID-OK KÁROSOK A FÉRFI EGÉSZSÉGRE?

A férfi termékenység romlása egyre nagyobb figyelemben részesült az elmúlt években. A jelenség hátterének egyik meghatározó tényezőjeként a férfi hormonrendszer zavarait sejtik. A férfi reprodukció és a férfi egészség az androgén és egyéb, a here Leydig és Sertoli sejtjei által termelt hormonokon nyugszik. A herén kívül az androgének számos más szomatikus szervre is hatással vannak, többek között itt említhetjük az izmokra kifejtett anabolikus hatást, valamint a kognitív funkció befolyásolását. Az agyalapi mirigy által termelt luteinizáló hormon (LH) a tesztoszteron-termelés elsődleges stimulátora, így a tesztoszteron/LH arány a Leydig sejt funkció rutin klinikai markere. A Leydig sejtek károsodott vagy csökkent működésekor a normális plazma tesztoszteron szint fenntartható (kompenzálható) emelkedett LH szinttel. Ezt az állapotot kompenzált hipogonadizmusként jegyzi a szakirodalom. Az hipofízis-gonád tengely jelentőségét hangsúlyozza az a

nemrég tett megfigyelés is, hogy férfiakban a hipogonadizmus számos kockázati tényezővel és emelkedett összhalálózással áll kapcsolatban.

A szakirodalomban már több alkalommal leírták, hogy a magzati korban elszenvedett enyhe hatású fájdalomcsillapító (nem-szteroid gyulladásgátlók, pl. ibuprofen, acetilszalicilsav) expozíció antiandrogén hatással és születési rendellenességek kialakulásával társítható, azonban az ilyen gyógyszerek felnőttekre gyakorolt hatása mindeddig nem volt teljesen tisztázott.

A közlemény szerzői egy klinikai vizsgálat keretein belül rámutattak arra, hogy az ibuprofen kezelésnek kitett fiatal férfiakban a gyógyszer ún. kompenzált hipogonadizmus kialakulását eredményezte. A kompenzált hipogonadizmus egy, az idősebb férfiakban előforduló, jellemzően reprodukív és fizikális rendellenességekkel társuló állapot. A vizsgálat során a férfiak LH és ibuprofén plazma szintje között egyenes arányosságot figyeltek meg a tesztoszteron/LH arány csökkenése mellett, ami csökkent Leydig sejt működésre enged következtetni. Felnőtt here explantátumokon (eltávolított élő szövet) igazolták, hogy az ibuprofen expozíció függvényében a Leydig és Sertoli sejtek endokrin funkciói – beleértve a tesztoszteron termelést – mind csökkentek transzkripció gátlásra visszavezethető okok miatt. A megfigyelést humán szteroidtermelő (szteroidogén) sejtvonalon is igazolták.

Összefoglalva, elmondható, hogy az ibuprofen a humán herékben történő szelektív transzkripció gátláson keresztül megváltoztatja az endokrin rendszert, melylyel hozzájárul a kompenzált hipogonadizmus tüneteinekhez.

Kristensen, D.M., Desdoits-Lethiomer, C., Mackey, A. L. et al.: Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. doi: 10.1073/pnas.1715035115 (2018)

SZP

AZ ÉJSZAKAI MŰSZAK NÖVELI A MELLRÁK KIALAKULÁSÁNAK KOCKÁZATÁT

A modern társadalomban, a dinamikusan fejlődő gazdaság megköveteli az időzónákon átívelő munkavégzést, valamint az éjszakai műszak is egyre elterjedtebb az olyan iparágakban, mint az élelmiszeripar, egészségügy vagy a közlekedés. A cirkadian ritmus a mesterséges fény miatt felborul, és ez hatalmas kihívás elé állítja a közegészségügyet, ui. a kardiovaszkuláris betegségek, a neuropszichiátriai és endokrin eltérések, valamint a rák, különösen a mellrák kialakulása ezzel is összefügg.

Vizsgálatok sora foglalkozik az éjszakai műszakban eltöltött munka és a nőkben gyakori ráktípusok kiala-

kulásának kapcsolata között, többnyire változó következtetésekkel zárulva. Jelen közlemény szerzői egy átfogó meta-analízis során megpróbálták meghatározni, hogy a hosszú távú éjszakai műszak összefüggésbe hozható-e a nőket érintő gyakori ráktípusok emelkedett kockázatával. Az elemzésben 61 tudományos közlemény, mintegy 114 628 db esetét dolgozták fel, ami összesen 3 909 152 fő, európai, észak-amerikai, ázsiai és ausztráliai nőt érintett. Az elemzés során random-hatás és rögzített-hatás modellek szerinti becslést, alcsoportelemzést és meta-regressziót végeztek a mellrákra, hogy fényt derítsenek a lehetséges okok heterogenitására. A kumulatív hatás kvantitatív becsléséhez dózis-válasz analízist alkalmaztak.

Az elemzés pozitív kapcsolatot tárt fel a hosszú távú éjszakai műszak és az alábbi betegségek kockázata között. A mellrák esélyhányadosa (Odds ratio, OR) = 1,316, 95%-os konfidencia intervallum (CI), 1,196–1,448); az emésztőrendszeri megbetegedéseké (OR = 1,177; 95% CI, 1,065–1,301); a bőrráké (OR = 1,408; 95% CI, 1,024–1,934) lett. Minden éjszakai műszakban eltöltött 5 év után 3,3%-kal nőtt a mellrák kialakulásának kockázata (OR = 1,033; 95% CI, 1,012–1,056). A nővéreként dolgozó nők csoportjában a hosszú távú éjszakai műszak az alábbi rák típusokban jelentenek lehetséges kockázatot: mellrák (OR = 1,577; 95% CI, 1,235–2,014), emésztőrendszeri daganatok (OR = 1,350; 95% CI, 1,030–1,770), és tüdőrák (OR = 1,280; 95% CI, 1,070–1,531).

Összefoglalva, a szisztematikus elemzés megerősíti az éjszakai műszak és a nőkben gyakori ráktípusok kialakulásának kockázata közötti pozitív kapcsolatot. A szerzők továbbá bizonyították az éjszakai műszakban eltöltött idő kumulatív hatását, ami a rák kialakulásának megnövekedett kockázatában jelent meg.

Yuan, X., Zhu, C., Wang, M. et al.: *Night Shift Work Increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0221 (2018)*

SZP

TESTMOZGÁSSAL A SZÍVELÉGTELENSÉG ELLEN

A középkorú populációban a rossz állóképesség a szív-elégtelenségnek, különösen a megőrzött ejekciós frakciójú szívélégtelelenségnek az egyik kockázati tényezője. A megőrzött ejekciós frakciójú szívélégtelelenség kialakulásának hátterében a bal kamra falának merevsége áll, ami a mozgásszegény öregedés következménye. Jelen közlemény szerzői egy prospektív, párhuzamos csoportos, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban

a nagy intenzitásfokú testmozgásnak a bal kamra merevségére kifejtett hatását vizsgálták két éves távlatban.

A vizsgálatba 61 fő (48 % férfi) egészséges, ülő életmódot folytató, középkorú résztvevőt (átlagéletkor 53 ± 5 év) vontak be, akiket véletlenszerűen két csoportba osztottak: a) 2 év edzés (34 fő), b) figyelem kontroll csoport (27 fő). A vizsgálat során jobb szívfél jellemzést és 3D echocardiográfiát végeztek előterhelés alkalmazása mellett, annak érdekében, hogy meghatározhassák a bal kamra végdiasztolés nyomás-tér fogat kapcsolatát és a Frank-Starling görbéket. A bal kamrai merevséget a diasztolés nyomás-tér fogat görbéből számították, emelett a maximum oxigén felvételt ($V_{O_{max}}$) a fitness mérésére használták.

A vizsgálatot 53 résztvevő fejezte be. Az előírt mozgástervhez való alkalmazkodás $88 \pm 11\%$ volt. A $V_{O_{max}}$ mintegy 18%-kal növekedett (edző csoport: $29,0 \pm 4,8$ -ről $34,4 \pm 6,4$ -re emelkedett; kontroll csoport: $29,5 \pm 5,3$ -ről $28,7 \pm 5,4$ -re változott, $P < 0,001$), míg a bal kamrai merevség csökkent (jobbra, illetve lefelé tolódott a végdiasztolés nyomás-tér fogat kapcsolat, az edzés előtti merevségi konstans $0,072 \pm 0,037$ -ről $0,051 \pm 0,0268$ -ra csökkent, $P = 0,0018$), míg a kontroll csoportban nem volt megfigyelhető változás (edzés előtti merevségi konstans $0,0635 \pm 0,026$ és edzés utáni konstans $0,062 \pm 0,031$, $P = 0,83$). Az edzés hatására megnövekedett a bal kamra végdiasztolés térfogata ($P < 0,001$), míg a pulmonális kapilláris éknyomás nem változott, magasabb verőtér fogatot biztosítva minden töltési nyomásnál ($P = 0,007$).

A közleményben foglalt eredmények rávilágítottak arra, hogy az egészséges ülő életmódot folytató, középkorú betegek maximális oxigénfelvétele és kardiális merevsége edzéssel javítható. Így azt a következtetést lehet levonni, hogy a rendszeres testmozgással megelőzhető a megőrzött ejekciós frakciójú szív-elégtelenség kialakulása.

Howden, E.J., Sarma, S., Lawley, J.S. et al.: *Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age—A Randomized Controlled Trial: Implications For Heart Failure Prevention. Circulation. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030617 (2018)*

SZP

A DIÓ MINT KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ

A többszörösen telítetlen zsírsavakban (PUFA) különösen gazdag dió fogyasztása kedvezően hat a zsírsavcserére – számoltak be legújabb eredményeikről a müncheni kutatók a *Nutrients* folyóiratban.

Egy 194 egészséges, nem dohányzó nő és férfi (átlagosan 63 ± 7 évesek, BMI $25,1 \pm 4,0$ kg/m²) bevonásá-

val végzett vizsgálatban a vizsgálati alanyokat három csoportba osztották. Nyolc héten keresztül naponta 43 gramm diót fogyasztottak a bevont személyek, miközben az egyik csoportba soroltak e mellett a zsírok fogyasztásáról, a másik csoportba randomizáltak a szénhidrátok fogyasztásáról, míg a harmadik csoportba tartozók mind a zsírok, mind pedig a szénhidrátok fogyasztásáról lemondtak. Egy további csoport, a kontroll-csoport, amibe soroltak diót nem fogyasztottak, szolgált referenciaként.

A vizsgálati eredmények alapján napi 43 gramm dió fogyasztása javította a zsírsavcserét, csökkentette az összkoleszterinszintet, és mintegy 5%-os csökkenést okozott az LDL-szintben, miközben a HDL-szint nem változott meg szignifikánsan. Mint kiderült, az LDL-szintben mérhető kedvező változás független attól, hogy a vizsgálatba bevont személy a dió fogyasztása mellett a szénhidrátok, a zsírok vagy mindkettő fogyasztását mérsékli-e.

A kutatócsoport azt is megvizsgálta, hogy befolyásolja-e a dió kedvező élettani hatását az, hogy azt főételként vagy „csupán” nassolásként fogyasztják. Ebben a tekintetben nem adódott különbség a dió kedvező élettani hatását illetően.

A vizsgálat eredményei alapján úgy tűnik, hogy a diónak az egészséges felnőttek étrendjébe – akár főételként, akár snack-ként – való beillesztése jelentősen hozzájárulhat a kardiovaszkuláris prevenció sikeréhez.

Walnüsse können das Cholesterin senken. www.aerzteblatt.de; 2018. jan. 8.

BM

A HIDRALAZIN LEHET A HOSSZÚ ÉLET TITKA?

Az 1950-es években fénykorát élt perifériás vazodilatátor hatású hidralazint vérnyomáscsökkentőként ma már alig használják. Egyrészt, a hatóanyag rosszul tolerálható, és a szedése hányingerrel, hányással, étvágytalansággal, fejfájással, valamint reflexes tachikardiával hozható kapcsolatba; másrészt, az elmúlt időszakban számos korszerűbb antihipertenzív szer került a piacra. Ennek ellenére a hidralazin továbbra is forgalomban van, a hazai gyógyszerkincsnek is részét képezik a 25 mg-os hatóanyag-tartalmú tablettái, amik például a terhességi hipertónia kezelésében szerepet kaphatnak.

A legújabb kutatási eredmények arra mutatnak rá, hogy a hidralazint nem szabad végleg „leírni”, ugyanis *in vitro* vizsgálatok alapján a hatóanyag protektív hatással van az agysejtekre. Valószínűsíthető, hogy a vér-agy gáton könnyen átjutó hidralazin a szabad gyökök jelentette

károsító hatástól védi a szervezetet. Mint kiderült, a hatásmechanizmusának alapját annak az NRF2-anyagsereűtnak az aktiválása képezi, ami révén az egyéb „anti-aging” hatóanyagok, így például a színanyag kurkumin és a vércukorszintcsökkentő metformin is kifejtik hatásukat.

Caenorhabditis elegans nematódákkal végzett kísérletek szerint a hidralazin mintegy 25%-kal képes az állatok élethosszát megnövelni. A *C. elegans* az NRF2-höz hasonló, ún. SKN-1 transzkripciós faktorról védi magát az oxidatív stressztől, aminek az aktiválásáért felelhet a hidralazin. A hidralazin agysejteket védő hatását támasztja alá az is, hogy a nematódáknál a rotenonnal előidézett mérgezés, ami egyébként az agysejtek pusztulásához vezet, hidralazinnal kivédhető, és hidralazin jelenlétében a rotenon-mérgezést túlélnek az állatok.

Annak a vizsgálata, hogy a hidralazin neuroprotektív hatása humán vonatkozásban is megmutatkozik-e, a jövő feladata. Mindenesetre az antioxidáns hatású egykori vérnyomáscsökkentő a jövőben akár az Alzheimer-kórral és a Parkinson-kórral szembeni harc egyik eredményes eszköze is lehet.

Hydralazin: Kann älterer Blutdrucksenker das Leben verlängern? www.aerzteblatt.de; 2018. jan. 8.

BM

A KURKUMA ÉS A KURKUMINOIDOK LIPIDCSÖKKENTŐ HATÁSA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA

A diszlipidémia ismert és jelentős rizikófaktor a szív-érrendszeri betegségek kialakulása szempontjából. A jelenlegi antihyperlipidémiás szerek hatékonysága korlátozott, ezért mindenképp szükséges új terápiás lehetőségek keresése. A kurkuma (*Curcuma longa*) fő hatóanyagai a kurkuminoidok. Védő hatásukat már kimutatták különböző tumorokban, légúti és autoimmun betegségekben, oxidatív stressz és inzulin-rezisztencia esetén. Lipidcsökkentő tulajdonságukkal kapcsolatban azonban sajnos ellentmondó eredmények is születtek, ezért kínai kutatók egy metaanalízisben próbálták összesíteni az eddigi ismereteket. A szakirodalomban fellelhető számos klinikai vizsgálat közül csak 7 megfelelőt találtak, amelyben 649 beteg vett részt (beválogatási kritériumok: csak randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatot fogadtak el olyan betegekkel, akiknél fennállt a kardiovaszkuláris betegségek kockázata, és standardizált, tisztított kurkuminoidokat tartalmazó extraktummal, min. 4 hétig tartó kezelés történt).

Összességében a standardizált extraktumok alkalmazása biztonságosnak és védő hatásúnak tűnik szív-érrendszeri betegségekkel szemben. A szérumban lévő LDL-értékek szignifikánsan csökkentek a kontrollcsoport-

hoz képest, a HDL-értékek azonban nem változtak számottevően. A trigliceridszintre gyakorolt hatás változó volt mind a kezelt, mind a kontroll-csoportban. Egy vizsgálatban a kivonat sztatinek hatását is javította: kurkuminoidok mellett alacsonyabb dózissal is azonos hatékonyságot értek el. Még 8000 mg/nap adagolás esetén is kizárólag enyhe mellékhatásokat (szédülést, hányingert, hasi fájdalmat, emésztési zavarokat, székrekedést, enyhe hasmenést, hőhullámokat és viszketést) tapasztaltak és csak nagyon kevés betegnél.

A kedvező hatás elősegítéséhez azonban elengedhetetlen a megfelelő formulálás a kurkuminoidok ismert rossz biohasznosulásának növelése érdekében, ami a rossz felszívódásnak, gyors metabolizmusnak és gyors eliminációnak köszönhető. Ennek javítására próbálkoztak a metabolizmust gátló piperin hozzáadásával, vagy a kurkumin liposzómális, nanopartikuláris, foszfolipid-komplex és amorf formájával, de egyelőre egyik megoldás alkalmazhatósága sem kellően bizonyított. Szintén további vizsgálatokra van szükség az adagolási forma, gyakoriság és dózis megállapítására, ezért bár a kurkuma-készítmények szív-érrendszeri betegségek prevenciójában ígéretesek, jelenleg a betegek számára nem javasolhatók.

Qin, S., Huang, L., Gong, J., et al.: Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Journal 16, 68 (2017).

BT

TELEKOMMUNIKÁCIÓS ESZKÖZÖK AZ EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁSÉRT

Svájcban a felnőttek 40, a gyerekek 20%-a túlsúlyos; a táplálkozásra vonatkozó ajánlásokat általában nem tartják be. Csupán a felnőttek 19%-a fogyaszt megfelelő mennyiségű zöldséget és gyümölcsöt minden nap, az átlagos húsfogyasztás pedig több mint a javasolt adag háromszorosa. A svájci Ticino kantonban a gyerekek kb. 50%-a eszik minden nap valamilyen zöldséget és gyümölcsöt, de csupán 10%-uk fogyasztja el az előírt napi mennyiséget gyümölcsökből, zöldségekből, 73%-uk pedig több húst eszik a javasoltnál. Mivel a gyerekekben elsajátított szokások hatással vannak a felnőttkori viselkedésre, az egészségnevelést már gyerekkorban el kell kezdeni.

A társadalmi marketing a WHO által javasolt egyik lehetőség az egészséges táplálkozás és életmód propagálására a nem-fertőző betegségek megelőzése érdekében. A telekommunikációs eszközök bizonyítottan segíthetnek az ilyen célú és jellegű információk célba juttatásában, a viselkedés megváltoztatásában.

Ticino kantonban kifejlesztettek egy FAN Social Marketing elnevezésű programot, amelynek célja a gyermekes családok étkezési szokásainak és fizikai aktivitásának javítása volt. A randomizált kontrollált vizsgálatban 8 héten keresztül kaptak a résztvevők személyre szabott információt. 3 csoportba osztották őket a tájékoztatás módja szerint: (1) Web, (2) Web + e-mail és (3) Web + SMS. A program végén 452 szülő és 608 gyerek (átlagéletkoruk 8,5 év, 49% fiú) adatait tudták feldolgozni. A weboldalt, illetve a frissített tartalomra figyelmeztető emailt és SMS-t a szülőknek címezték, a gyerekek emellett minden csoportban személyre szóló levelet kaptak postai úton, de a 8. hét utáni felmérésen a gyerekek kb. 40% válaszolta, hogy a weboldalt is látta. Az étkezési szokásokról a gyerekek naplót vezettek: a programban való részvétel után minden csoportban nőtt a gyümölcsök és zöldségek, illetve csökkent az édességek fogyasztása. A webes információk email-es megerősítésének nem volt jelentősebb hatása, az SMS küldése is csak a zöldségek fogyasztását növelte szignifikánsan, de a többi paramétert (pl. víz, gyümölcsök, üdítőitalok, édességek fogyasztása) nem befolyásolta számottevően. A vizsgálat egyedülálló abból a szempontból, hogy a szülőknél végzett beavatkozás eredményét a gyerekeken méri. Mivel minden csoportban javulást tapasztaltak, a program sikeresnek mondható és a szerzők szerint a többi svájci kantonra vagy más országokra is könnyen adaptálható.

Rangelov, N., Della Bella, S., Marques-Vidal, P., et al.: Does additional support provided through e-mail or SMS in a Web-based Social Marketing program improve children's food consumption? A Randomized Controlled Trial. Nutrition Journal 17, 24 (2018).

BT

ÖSSZEFÜGGÉS AZ ELFOGYASZTOTT TÁPISZER MENNYISÉGE ÉS A CSECSEMŐK NÖVEKEDÉSE KÖZÖTT

A túlsúly és az elhízás egyre több gyermeket érint világszerte. A csecsemőkor a gyors növekedés és súlygyarapodás időszaka, azok a gyerekek, akik már csecsemőkorban több súlyt szednek fel, később is hajlamosabbak az elhízásra. Általánosan elfogadott tény, hogy a tápszerrel táplált csecsemőknél nagyobb súlygyarapodás figyelhető meg, mint az anyatejjel tápláltaknál. Ezt valószínűleg a táplálék összetétele és térfogata is befolyásolja. Az újszülöttek életük első hetében 1,2-9,5-szer annyi energiát és 1,2-4,8-szor annyi fehérjét vesznek magukhoz a tápszerrel, mint az anyatejjel, aminek több oka is lehet. A szoptatott csecsemők kb. 750 ml tejet isznak meg naponta 3 hónapos korukban, a tápszeres csecsemőknél később alakul ki a telítettség

érzése. A csecsemők bélflórája is másképpen fejlődik tápszeres és anyatejes táplálás esetén, illetve az anyatej tartalmaz leptint is, ami csökkenti az elhízás kockázatát. Korábbi adatok szerint a tápszer kalória-tartalma is magasabb (67 kcal/100 ml) az anyatejhez viszonyítva (65 kcal/100 ml). Végül az ún. „korai fehérje-hipotézis” szerint csecsemőkorban a növekedés sebességét a fehérjebevitel határozza meg; a tápszerekben a fehérjék mennyisége kb. 1,3-1,7 g/100 ml, az anyatejben 1,0 g-1,3 g/100 ml.

Kínában a 6 hónapnál fiatalabb csecsemők 65,3%-a részesül mesterséges táplálásban, ezért kínai kutatók 3, 6 és 12 hónapos korban is megnézték és összehasonlították a növekedés ütemét (a testsúlyt és a testhosszt) anyatejes és tápszeres csecsemőknél. A vizsgálatban 587 kisfiú és 512 kislány adatait elemezték. Az 1093 csecsemőt 3 csoportba sorolták 3 hónapos korukban: (1) anyatejes táplálás tápszer nélkül, (2) napi 840 ml-nél kevesebb, illetve (3) napi 840 ml-nél több tápszer.

A csecsemők születési súlya és hossza között nem volt különbség, de általában a szoptató anyukák a terhességet megelőzően ritkábban voltak túlsúlyosak és nagyobb valószínűséggel szültek természetes úton. A különbség az anyatejes és a tápszeres gyerekek között már 3 hónapos korban látható volt, a tápszert fogyasztó csecsemők testsúlya 1,6-szorosa volt 6 hónapos korban az anyatejjel tápláltakhoz képest és 2,1-szeres esélyük volt a túlsúlyra 12 hónaposan. Bár volt némi különbség súlyban és hosszban is az anyatejes és az alacsonyabb volumenű tápszeres táplálás között 6 hónapos korban, de ez utóbbi az elhízás valószínűségét csak 12 hónapos korban kezdte megnövelni. Tehát összességében a napi 840 ml-nél nagyobb mennyiségű tápszer adása kerülendő az elhízás megelőzése érdekében.

Huang, J., Zhang, Z., Wu, Y., et al.: *Early feeding of larger volumes of formula milk is associated with greater body weight or overweight in later infancy. Nutrition Journal* 17, 12 (2018).

BT

MÉG GYORSABB SEBGYÓGYULÁS

A sebgyógyulás egy komplex fiziológiás folyamat, amely valamilyen sérülést követően játszódik le. A folyamatot négy, egymást részben átfedő folyamatra oszthatjuk, melyekben számos sejttípus vesz részt, többek között keratinociták, fibroblasztok, illetve immunsejtek.

Az elmúlt években egyre nőtt az érdeklődés az olyan természetes polimerek iránt, amelyek alkalmassak lehetnek a sebgyógyulás elősegítésére. A leggyakrabban használt ilyen polimer a nátrium-alginát (NaAlg), amely hidofil tulajdonsága miatt képes megkötni a sebből szivárgó exudátumot, illetve egyes kuta-

tások gyulladásellenes hatását is leírták. Szerkezetének köszönhetően felhasználható lehet kontrollált hatóanyagleadó rendszerként.

Egy olasz kutatócsoport a NaAlg fenti tulajdonságait kihasználva megalkotott egy polivinil-pirrolidon-jód komplex (PVPI) tartalmú NaAlg gél, melyet aztán további vizsgálatoknak vetettek alá. A PVPI kiváló antiszeptikus hatással rendelkezik, de bizonyos tanulmányok szerint 0,1%-os koncentráció felett felléphet szövetkárosító hatás, amely lassítja a sebgyógyulást. A kutatócsoport ez utóbbi káros mellékhatást szeretne volna kiküszöbölni azzal a módszerrel, hogy a PVPI-t egy NaAlg mátrixban juttatják a sebfelületre, és így folyamatos hatóanyagleadást biztosítanak. Az előállított PVPI-NaAlg tartalmú hidrogél vizsgálták *in vitro* és *in vivo* körülmények között is. Tapasztalataik szerint a gél a sejtek életképességét nem befolyásolta, illetve gyulladás esetén – ehhez a sejteket lipopoliszacharidokkal (LPS) kezelték – hasonló mértékben csökkentette a gyulladásos citokinek szintjét, mint a dexametazon, amit pozitív kontrollként alkalmaztak. *In vivo* vizsgálataikat egereken végezték, összehasonlításként egy csak PVPI-t tartalmazó oldatot használtak, valamint megfigyelték a sebgyógyulást kezeletlen egereken is. Mindkét készítményt ismételt adagolással juttatták a sérült felületre. Megfigyeléseik alapján az általuk előállított gél gyorsította a gyógyulási folyamatot, a seb 12 nap alatt teljesen bezáródott. Ez sem a kezeletlen, sem a PVPI oldattal kezelt állatokon nem volt megfigyelhető. Megvizsgálták továbbá *in vivo* is a gyulladáscsökkentő hatást, itt szintén eltérések mutatkoztak a két készítmény között: a PVPI-NaAlg gél sokkal nagyobb mértékben csökkentette a gyulladásos citokinek szintjét, mint a PVPI oldat.

Összességében elmondható, hogy a kutatóknak sikerült kifejleszteniük olyan biokompatibilis NaAlg hidrogél, amely alkalmas a PVPI esetleges szövetkárosító hatásának csökkentésére. Ezeknek az említett tulajdonságoknak köszönhetően pedig gyorsabb sebgyógyulás érhető el.

Summa, M., Russo, D., Penna, I. et al.: *A biocompatible sodium alginate/povidone iodine film enhances wound healing. Eur. J Pharm Biopharm*, 122, 17-24. doi: [10.1016/j.ejpb.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.004) (2018)

CsD

GYÓGYSZERHAMISÍTÁS: ELKEZDŐDÖTT A VISSZASZÁMLÁLÁS

Kevesebb, mint egy év múlva, 2019. február 9-én életbe lép az Európai Unió gyógyszerhamisítás elleni direktívája, az FMD (*Falsified Medicine Directive*). Ettől az időponttól kezdve az új előírások kötelezőnek tekin-

tendők a teljes gyógyszerészeti szektor számára – legalábbis ez az Unió elvárása. A cél egy fokozottabban ellenőrzött ellátási lánc kialakítása, amely a betegbiztonság növekedését eredményezné.

Az új rendelet különbséget tesz hamisított gyógyszer (*falsified medicine*) és gyógyszer utánzat (*counterfeit medicine*) között. Definíció szerint az első esetben a hamisított gyógyszereket eredetiként tüntetik fel, ám vagy nem tartalmaznak hatóanyagot, vagy rossz, illetve nem megfelelő mennyiségű hatóanyag van bennük. Ezzel szemben a gyógyszer utánzatok nem felelnek meg az EU előírásainak, illetve sértik a gyártók előjogait, például a szabadalmi jogokat. Az új EU direktíva kizárólag a hamisított gyógyszerekre terjed ki.

A biztonság fokozásának érdekében a rendelet 2 új jelzést tesz kötelezővé a gyógyszer csomagolásán: egy QR-kódot egyedi azonosítószámmal, illetve egy, az érintetlenséget jelző fizikai védelmet (ATD: *anti-tampering device*) – ez utóbbi általában egy speciális záróelem, melynek felszakadása a gyógyszer felbontását jelzi.

A további biztonsági intézkedések a gyártóra, a nagykereskedőkre, illetve a különböző gyógyszerárakra nézve eltérőek lehetnek. Magától értetődően a gyártó felelős minden egyes doboz gyógyszer azonosítójának generálásáért, valamint annak egy nemzetközi adatbázisba történő felviteléért. Ezen kívül minden dobozt el kell látnia ATD védelemmel. Nagykereskedők esetén az óriási mennyiségek miatt nehézkes lenne a gyógyszerek egyenkénti azonosítása, ezért ők csak akkor kötelesek ezt elvégezni, ha nem a gyártótól, vagy nagykereskedő partnerüktől szerzik be a termékeket. Közforgalmú gyógyszerárban közvetlenül a gyógyszer értékesítése előtt ellenőrizni kell az ATD sértetlenségét, illetve le kell olvasni a QR-kódot. Amennyiben a rendszer felismeri az azonosítót, a gyógyszer expedálható a páciensnek, egyedi azonosítója pedig törölődik a nemzetközi adatbázisból. Ha a felismerés sikertelen, a gyógyszer nem adható ki! Kórházi gyógyszerárakban szintén el kell végezni az közforgalmú gyógyszerárak esetén említett ellenőrzéseket, azonban időkorlát tekintetében rugalmasabb a szabályozás: nem kell várniuk az ellenőrzésekkel addig, amíg a gyógyszer a beteghez kerül.

Az új rendszer működéséhez természetesen elengedhetetlenek fejlesztések a gyártó illetve a gyógyszerárak oldaláról is, azonban megvalósulása nagymértékben növelhetné a gyógyszerek biztonságosságát, csökkenthetné a hamis gyógyszerek előfordulását.

Burns, C.: *One-year countdown to Falsified Medicines Directive*. Pharm J, 300, 7910 (2018), online | DOI: 10.1211/PJ.2018.20204387

FŐZÉS ÉS EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁS OKTATÁSA EGYETEMISTÁKNAK

Egyre gyakoribbak azok a tanulmányok, amelyekben az egészséges életmódot a főzési készségek fejlesztésén keresztül próbálják propagálni. Amerikai mintára brazil kutatók is végeztek ilyen tanulmányt egyetemistáik körében, mivel az egyetemre való bekerülés általában egyértelműen romló étkezési szokásokat von maga után. Jelentősen megnő a chipsek, gyorséttermi ételek, édességek, sütemények, péksütemények, üdítőitalok, illetve lecsökken a zöldségek és gyümölcsök fogyasztása, ezzel párhuzamosan nő a testsúly és az elhízás előfordulása.

A bemutatott „*Nutrition and culinary in the kitchen program*” egy amerikai hallgatóknál már sikeresen alkalmazott intervenció brazil hallgatókra szabva. A kérdőíves felmérés magában foglal táplálkozási, illetve főzési szokásokra, készségekre, hajlandóságra, a felhasznált alapanyagok minőségére, illetve a BMI-re vonatkozó kérdéseket is. A heti 3 órás elméleti és gyakorlati oktatás 6 héten keresztül tart és 6 hónapos utánkövetés egészíti ki. A résztvevőket nyomtatott segédanyagokkal is ellátják, a gyakorlati oktatáson pedig javaslatokat kapnak a menü összeállítására, a konyhai folyamatok, produktivitás optimalizálására, bemutatásra kerülnek alapvető főzési technikák, illetve egy közös bevásárláson is részt vesznek a hallgatók. Az amerikai programban használt recepteket némileg átalakították a brazil étkezési szokásoknak, alapanyagoknak megfelelően. A fő preferenciák a következők voltak: (1) lehetőleg friss vagy minél kevésbé feldolgozott étel, alapanyag, (2) minél kevesebb só és cukor használata, (3) különböző fűszerek alkalmazása, (4) az egészségesebbnek tartott konyhatechnikák (pl. sütés sütőben, sauté vagy „hirtelen sütés” serpenyőben, főzés kuktában) elsajátítása, (5) az évszaknak megfelelő zöldségek és gyümölcsök felhasználása, (6) a transzsírsavakat tartalmazó és az „ultra-feldolgozott élelmiszerek, alapanyagok” kerülése. Emellett fontos szempont volt az is, hogy a receptek viszonylag gyorsan, a legalapvetőbb konyhai felszereléssel (pl. mikrohullámú sütő, gáztűzhely, hűtőszekrény, serpenyők) elkészíthetők és olcsók legyenek.

Mivel a közlemény csak az adaptált program tervét ismerteti, eredményekről később, a kapott adatok tudományos értékű feldolgozása után szerezhetünk tudomást.

Bernardo, G.L., Jomori, M.M., Fernandes, A.C., et al.: *Nutrition and Culinary in the Kitchen Program: a randomized controlled intervention to promote cooking skills and healthy eating in university students – study protocol*. Nutrition Journal 16, 83 (2017).

ÚJABB ÉRVEK A DRONABINOL MELLETT

A dronabinol tartalmú készítmények hazánkban még nincsenek engedélyezve, más országokban azonban alkalmazzák őket fájdalomcsillapításra illetve étváagnövelő hatásuk miatt. Egy amerikai kutatócsoport azonban most egy merőben új felhasználási lehetőséggel állt elő: a dronabinol lehetséges alkalmazását vizsgálták egy vak, randomizált vizsgálatban, obstruktív alvászavarban (OSA) szenvedő betegeken.

Az OSA alvás közbeni légzéskimaradásokkal járó betegség, melynek oka a garat elzáródása. Tünetei közül a legjellemzőbb a horkolás, illetve a pár másodperces légzéskimaradások utáni levegőért kapás. Következményei pedig olyan súlyos kórképek is lehetnek, mint a diabétesz, a hipertónia vagy a stroke. Jelenleg a cPAP (*continuous positive airway pressure*/folyamatos pozitív légúti nyomás) terápiát alkalmazzák legkiterjedtebben a betegség kezelésére, ez a módszer azonban sokak számára kényelmetlen lehet, így évek óta folynak kutatások a betegség gyógyszeres kezelésének lehetőségeiről. Állatkísérletes adatok alapján erre olyan gyógyszerek lehetnek alkalmasak, melyek hatásuknak köszönhetően segítenek stabilizálni a légzésmintázatot, illetve növelik a felső légutak izmainak aktivitását. A dronabinol, mint nem szelektív CB₁ és CB₂ (kannabinoid 1 és 2) receptor agonista, alkalmasnak tűnt erre a feladatra.

A vizsgálatban 73 ember (életkoruk 21 és 65 év közötti) vett részt, akik esetében bizonyított vagy feltételezett volt az OSA, és AHI értékük 15 és 50 között

mozgott. Az AHI (apnoea/hypopnoea index) egy, a betegségre jellemző mérőszám, amely megmutatja az egy óra alatt bekövetkező apnoea és hypopnoea epizódok számát, és amely 15 felett tekinthető rendellenesnek. A betegek 3 különböző csoportja placebo tablettát, valamint 2,5 mg, illetve 10 mg dronabinol tartalmú tablettát kapott. A résztvevők egy kezdeti kivizsgálást követően önállóan adagolták maguknak a készítményeket, ezen kívül minden 2. héten megjelentek a kórházban kivizsgálásra és éjszakai alvásvizsgálatra. Az esetleges mellékhatásokat a vizsgálat teljes hossza alatt monitorozták – a leggyakrabban álmoságról, fejfájásról számoltak be a páciensek.

Az eredmények azt mutatják, hogy a dronabinol kezelés szignifikánsan képes csökkenteni az OSA-ban szenvedők AHI értékeit. A hatás dóziszfüggő, a leglátványosabb eredményt a 10 mg-os dózis adásával érték el: itt bizonyos esetekben az AHI érték 12,9 egységgel csökkent. Elmondható továbbá, hogy a vizsgálat időtartama alatt nem alakult ki hozzászokás a készítményhez. A kutatócsoport ezen eredmények ismeretében további, nagyobb betegszámú vizsgálatokat tervez megvalósítani a jövőben, így lehetővé válhat egy hatékony gyógyszeres terápia kifejlesztése az obstruktív alvászavarban szenvedő betegek számára.

Carley, D., Prasad, B., Reid, K. et al.: *Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. Sleep, 41(1), doi: 10.1093/sleep/zsx184 (2018)*

CsD



Szentlőrinci Brantner-Konc
Múzeumi Működését
Támogató Alapítvány



Szentlőrinci Brantner-Konc Múzeumi Működését Támogató Alapítvány

A 18. században közel 300 éve épült, és az Eszterházy uradalom tisztartói lakása volt. Szentlőrinc városban, a Munkácsy Mihály utca 33. szám alatt található, a 6-os út sarkánál. Műemléki védetség alatt áll. A múzeumi rész az országban egyedülálló, a 19–20. század fordulójának polgári lakáskultúráját bemutató gyűjteménnyel rendelkezik. Az 1900-as évek elejétől kezdve, több mint fél évszázadon keresztül itt élt dr. Koncz Miklós egykori szentlőrinci járási főszolgabíró, kinek hagyatékát, mesés tárgyi emlékeit őrzi ez a ház.

A gyűjteményt néhai *dr. Brantner Antal* gyógyszerész egyetemi docens hozta létre.

Az Alapítvány célja az épület utókor számára történő megőrzése

és e múzeális gyűjtemény fenntartása és közkinccsé tétele.

Kérjük támogassa munkánkat adója 1%-ának felajánlásával!

Név: Szentlőrinci Brantner-Konc Műemlék-Ház

Múzeumi Működését Támogató Alapítvány

Cím: 7940 Szentlőrinc Munkácsy M. u. 33.

Adószám: 18322439-1-02

Köszönjük támogatását!

MGYTávoktatás

A Gyógyszerészet 2018. márciusi számában a távoktatás keretében feltett tesztkérdések megoldásai



Benke E., Farkas Á., Balásházy I., Szabó-Révész P., Ambrus R.: Szárazporinhalációs készítmények bevitelére alkalmas eszközök és modern szerelések aktualitásai I.

1. Melyik volt az első kapszula alapú DPI készülék?

- a) Aerohalor ☐
 b) Spinhaler® ☒
 c) Turbuhaler® ☐

2. Melyik válasz helyes a Breezhaler® szerelékkel kapcsolatban a DPI rendszerek csoportosításait alapjául véve?

- a) Kapszula alapú, passzív energiaforrású, hordozó alapú, közepes ellenállású ☐
 b) Kapszula alapú, passzív energiaforrású, hordozó alapú, kis ellenállású ☒
 c) Kapszula alapú, passzív energiaforrású, hordozómentes, nagy ellenállású ☐

3. Melyik állítás helyes az In-Check DIAL G16 eszközzel kapcsolatban?

- a) A DPI készülékeket fejlesztő vállalatok számára a szerelések áramlási ellenállásának pontos meghatározására szolgáló mérőberendezés. ☐
 b) Kimondottan Turbuhaler® (AstraZeneca) eszközt alkalmazók számára trenírozó segédeszköz. ☐
 c) Széles körben alkalmazott DPI készülékek alkalmazásának betanítására alkalmas trenírozó segédeszköz. ☒

Doró P.: Asztma terápiája, gyógyszerési szempontok

1. Asztma fenntartó terápiájában melyik az első választandó gyógyszeres csoport?

- a) inhalációs kortikoszteroidok ☒
 b) hosszú hatású béta2-agonisták ☐
 c) hosszú hatású antikolinerg szerek ☐

2. Mely inhalációs eszköztípus megfelelő 3 éves kor alatti asztmás gyermek kezelésére?

- a) adagolós aeroszol toldalékfeltét nélkül ☐
 b) adagolós aeroszol arcmaszkos toldalékfeltéttel ☒
 c) turbuhaler ☐

3. Akut asztmás roham oldására mely hatóanyag alkalmazható?

- a) montelukast ☐
 b) tiotropium-bromid ☐
 c) szalbutamol ☒

GYÓGYSZERÉSZET

JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES

CONTENTS

POSTGRADUATION INFORMATION

<i>Szakonyi, Z.:</i> Chemistry of natural and artificial sweeteners	259
<i>Konta M.:</i> New opportunities and tools in the quality assurance: Quality by Design and Process Analytical Technology.....	270
<i>Tábi, T.:</i> Allergic disorders and antiallergic drugs.	278
<i>Somogyi-Végh A., Magyar B., Vida R. Gy.:</i> Herb-drug interactions: real risks or just hype? – Analysis of two examples Part II.....	282
<i>Lakatos, P.:</i> Biological relevance of D-amino acids.....	294

NEWS	298
-------------------	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE	309
--	-----

Kreditpontos távoktatási program tesztkérdések Gyógyszerészet, 2018. május



Tábi T. Allergiás folyamatok és allergia elleni szerek – mechanizmus és hatásmechanizmus

1. Mely antitestnek van kiemelt szerepe az I. típusú allergiás reakció kialakulásában?

- a) IgG ☐
- b) IgE..... ☐
- c) IgA..... ☐

2. Mely tünetre NEM hatnak az antihisztaminok?

- a) Orrödéma..... ☐
- b) Viszketés..... ☐
- c) Tüsszögés..... ☐

3. Melyik glukokortikoid adagolási mód tekinthető hosszú távon is biztonságosnak, jól tolerálhatónak?

- a) Szisztémás..... ☐
- b) Bőrön alkalmazott kenőcs..... ☐
- c) Orrspray..... ☐

Lakatos P.: A D-aminosavak biológiai jelentősége

1. Melyik D-aminosav előfordulása a legelterjedtebb az emlős szövetekben?

- a) D-szerin..... ☐
- b) D-aszparaginsav..... ☐
- c) D-alanin..... ☐

2. Mely központi idegrendszeri betegség patogenezisében játszhat szerepet a D-szerin extracelluláris koncentrációjának csökkenése?

- a) skizofrénia..... ☐
- b) Alzheimer-kór..... ☐
- c) Parkinson-kór..... ☐

3. Az alábbiak közül melyik hormon elválasztását gátolja a D-aszparaginsav?

- a) melatonin..... ☐
- b) tesztoszteron..... ☐
- c) oxitocin..... ☐



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 ■

Telefonos ügyfélszolgálat szerződött partnereinknek

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

1. Rendelésfelvétel:

- rendelések leadása
- információ a már leadott elektronikus megrendelésekről

4. Alma Franchise Program:

- közvetlen ügyintézés az Alma Franchise partnereknek számára

7. Kórházi kereskedelmi vezetők:

- kiemelt kapcsolattartó direkt kapcsolása

2. Vevőszolgálat:

- mennyiségi eltéréssel, visszáruval kapcsolatos ügyintézés
- aktuális hitelkeret és folyószámla egyenleg
- számla és számlagyűjtő
- folyamatban lévő kábítószer rendelés
- szállítási információk

3. Akciós hotline:

- naprakész információk a gyártói akciós rendelésekről

5. Gyöngy Patikák Program:

- közvetlen ügyintézés a Gyöngy Patikák számára

6. Kereskedelmi képviselő:

- kereskedelmi képviselő direkt kapcsolása

8. Call Center:

- tájékoztatás az aktuális call center akciókról
- call centeres akciók rendelése

Ügyfélszolgálat munkanapokon:

8:00 – 20:00

Call Center munkanapokon:

8:00 – 16:30

Vezetékes szám:

06 (1) 429 9100

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

Telefonszám alapján azonosítjuk minden kedves partnerünket.

Ügyfélszolgálati időn kívül érkezett hívások esetén kérjük, hagyjon üzentet, munkatársunk hamarosan visszahívja!