

GYÓGYSZERÉSZET

LXV. évfolyam

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/10.

**Dopamin D_3 -receptoron
ható vegyületek: Klinikai
vizsgálatok és terápiás
profil**

Oltóanyagok
engedélyezése,
minőségellenőrzése

Intim higiénia

Mannó Alajos
és az Orvos-gyógyszerészi
vegytan

Az utóbbi évek
antibiotikum-fejlesztései

HuPSA Karrieriránytű
Program – 2021



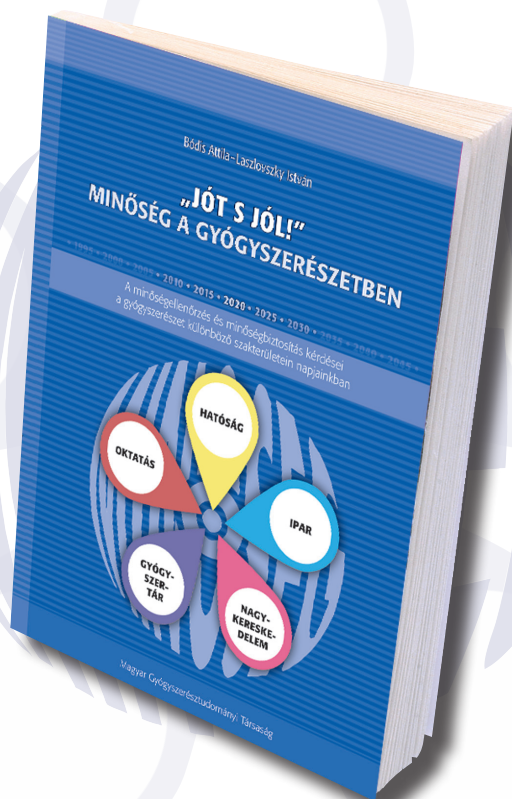
HATÓSÁG – IPAR – NAGYKERESKEDELEM – GYÓGYSZERTÁR – OKTATÁS

Bódis Attila–Laszlovszky István

„JÓT S JÓL!” MINŐSÉG A GYÓGYSZERÉSZETBEN

A minőségellenőrzés és minőségbiztosítás kérdései
a gyógyszerészet különböző szakterületein napjainkban

5 SZAKTERÜLET – 25 SZERZŐ – FOGALOMTÁRRAL



A Gyógyszerészet szerkesztősége ezzel a kiadvánnyal
azt a célt tűzte ki, hogy megpróbálja a kollégák számára
értelmezni, mit is jelent a minőségellenőrzés
és minőségbiztosítás a gyógyszerészi szakma egyes területein.

Megrendelés: www.mgyt.hu

GYÓGYSZERÉSZET

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság lapja

2021/10.

GYÓGYSZERÉSZET LXV. ÉVFOLYAM

GYOGAI 65: 577–640

ISSN 0017-6036

Kiadja

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó

Prof. dr. Szökő Éva

Szerkesztőség

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

telefon: 483-1466

e-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu

honlap: www.mgyt.hu

Főszerkesztő

Dr. Laszlovsky István

Felelős szerkesztő:

Dr. Bozó Tamás

Szerkesztők

Dr. Bódis Attila

Dr. Hankó Zoltán

Dr. Süle András

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

Prof. dr. Zupkó István

TARTALOM

Továbbképző közlemények

-  **Laszlovsky István:** Dopamin D₃-receptoron ható vegyületek: Klinikai vizsgálatok és terápiás profil 579
- Pauliny Zsuzsanna:** Immunbiológiai készítmények (oltóanyagok) engedélyezése, minőségellenőrzése az Európai Unióban és hazánkban 589

Praxis

-  **Budai Livia:** Intim higiénia: Középpontban az egészséges hüvelyflóra 596

Gyógyszerésztörténet

- Kalydi György:** Mannó Alajos és az Orvos-gyógyszerészi vegytan 599

BrAIN Pályázat

- Szöcs Zsanett, Dobay Orsolya:** Az utóbbi évek antibiotikum-fejlesztései 605

Aktuális oldalak

- Végzős gyógyszerészhallgatók évkönyve, 2021. – IV. rész – PTE 613
- HuPSA Karrieriránytű Program – 2021 619

Hírek

- A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei 621
- Egyetemi hírek 622
- Doktori védések 624

In memoriam

..... 631

Kaleidoszkóp

..... 633

Tallózó

..... 635



A borítóképen fényre érzékeny folyékony gyógyszerkészítmények tárolására szolgáló, anyagában vas-oxidot tartalmazó barna üveg-ampullák láthatók. (Fotó: Gecsényi Árpád, Richter Fotó Archivum)

Előfizetés, szerzői útmutató: www.mgyt.hu – **Előfizetési díj:** egész évre 26 400 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 2200 Ft + 5% áfa.

A kéziratok és mellékleteinek őrzését vagy visszaküldését nem vállaljuk. A Gyógyszerészetben megjelent közlemények (illetve részeleik) másodközléséhez a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes hozzájárulása szükséges.

A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

A lapban megjelenő információk egészségügyi szakembereknek szólnak, a tudomány aktuális állását igyekeznek tükrözni, és nem helyettesítik az orvossal, gyógyszerésszel történő konzultációt. Terápiás és gyógyszeralkalmazási kérdésekben a vonatkozó eljárásrendek és az alkalmazási előiratban foglaltak a mérvadók. **Nyomdai kivitelezés:** Colortoys Bt., Győr

Hirdetésfelvétel: hirdetes@mgyt.hu



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

2021. II. félévi szabadon választható továbbképzései

Időpont	Helyszín	Továbbképzés címe	Előadó	Előadáscím
2021. november 6-7.	Budapest	Korszerű és klasszikus gyógyszerési ismeretek – 1. nap	Dr. Viola Réka	Újdonságok a vírus ellenes szerek körében
			Dr. Matuz Mária	Antibiotikum rezisztencia; Miért félünk tőle? Antibiotikum rezisztencia megfékezése; Mit tehet a gyógyszerész?
			Dr. Benkő Ria	Probiotikumok átgondolt alkalmazása
			Dr. Kardos Gábor	Mikrobiom
		Korszerű és klasszikus gyógyszerési ismeretek – 2. nap	Dr. Hajdú Mária	FoNo VIII. aktualitásai
			Dr. Laczkovich Orsolya	Inkompatibilitások a gyógyszerkészítés során
			Prof. Soós Gyöngyvér	Bőrgyógyászati készítmények a gyógyszerertárban
			Pálffyné dr Poór Rita	Hiányzó gyógyszer, vagy csak hiányzó gyógyszerindikáció?
			Dr. Kovács Anita	Kozmetikumok a gyógyszerertárban
			Dr. Berkó Szilvia	Új kihívások a dermális gyógyszerbevitel területén
2021. november 20.	Budapest	Betegtájékoztató és kommunikáció a gyógyszerertárban	Dr. Németh Adrienn	A betegtájékoztató nehézségei, az adherencia kialakítása Kockázati kommunikáció és közös döntéshozatal
			Pest megyei MGYK és az MGYT tagjainak részére	
			Dr. Dér Péter	Az egészségértés fejlesztése a gyógyszerési munka során; Az on-line felületek és közösségi média szerepe az egészségértés fejlesztésében
			Dr. Tóth Mónika Ditta	Speciális helyzetek a gyógyszerertárban: intim témák expedálása, idős betegekkel való kommunikáció; Agressziókezelés a gyógyszerertárban
2021. december 4.	Szeged	Korszerű gyógyszerési ismeretek 2.	Dr. Horváth Adrienn	Fitoterápiás lehetőségek egyes húgyúti megbetegedések kezelésében
			Dr. Roza Orsolya	CBD-olaj a tudományos eredmények tükrében
			Dr. Csupor-Löffler Boglárka	A levendula helye a modern gyógyászatban
			Dr. Tóth Barbara	D-vitamin - a hosszú, egészséges élet titka?
			Dr. Csupor Dezső	Gyógynövények a húgyúti fertőzések kezelésében

Jelentkezés az MGYT honlapján: mgyt.hu

Laszlovszky István

Dopamin D₃-receptoron ható vegyületek:

Klinikai vizsgálatok és terápiás profil

A dopamin D₃-receptorok története 30 évre nyúlik vissza. A D₃-receptorokról szóló közleménysorozat jelen, harmadik része áttekintést kíván nyújtani az e receptor altípusra ható hatóanyagok klinikai fejlesztéséről és terápiás profiljáról. Néhány hatóanyag ezek közül fontos tagja azon terapeutikumoknak, amelyek hatásosan képesek javítani a neurológiai és pszichiátriai kórképeket. Egyes dopamin D₃-receptor agonisták, mint például a pramiprexol vagy ropirinol a Parkinson-kór vagy a nyugtalan láb szindróma hatásos gyógyszerei, míg a D₃-receptort preferáló D₃/D₂ antagonisták/parciális agonisták kariprazin egy új harmadik generációs atípusos antipszichotikum a szkizofrénia, bipoláris mánia és depresszió kezelésére. Az elmúlt 30 év során tehát a D₃-receptorra ható szelektív szerek a mindennapi terápia gyakorlat hasznos tagjaivá váltak.

BEVEZETÉS

Lapunk korábbi számaiban két közlemény is foglalkozott már a dopamin D₃-receptor altípussal, mint új terápiás célponttal és az ezen keresztül ható vegyületekkel. Az első összefoglaló közlemény [1] ezeknek az anyagoknak a kémiai szerkezet-hatás összefüggéseit tekintette át és megpróbált útmutatást adni arról, hogy mi szükséges ahhoz, hogy új támadáspontú atípusos antipszichotikumokhoz juthassunk. A második, átfogó áttekintés [2] a dopamin D₃-receptor altípus farmakológiai és hatásmechanizmus rejtelseibe adott bepillantást, továbbra is az antipszichotikus hatású vegyületekre fókuszálva. A jelen összefoglaló a kémiai és farmakológiai sajátosságok megismerése után a klinikai kutatás területére kalauzolja az olvasót, áttekintést adva arról, hogy a D₃-receptorra ható vegyületek funkcionális tulajdonságai hogyan befolyásolják terápiás felhasználhatóságukat.

A dopamin D₃-receptorok agyi lokalizációjából és farmakológiai tulajdonságaiból kiindulva az ezen a receptor altípuson különböző mértékben szelektív vegyületek számára több indikáció lehetősége is felvetődik, mint potenciális klinikai fejlesztési terület. A dopamin D₃-receptor agonisták hatékony anti-parkinson szernek bizonyultak csökkentve a Parkinson-kór tüneteit, vagy a levodopa kiváltotta diszkinéziát [3,4]. Ezek az agonista vegyületek azonban több más kórkép kezelésére is alkalmasak lehetnek, mint például a depresszió [5], vagy a nyugtalan láb szindróma [6]. A dopamin D₃-receptoron külön-



Laszlovszky István 1978-ban végzett gyógyszerészként a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen és azóta a Richter Gedeon Nyrt.-ben dolgozik kutató-gyógyszerészként. 1981-ben szerves kémiából doktorál, 1984-ben farmakológiából szerez szakvizsgát. Kutatói munkásságának első 25 évében a farmakológia és neurokémia területén dolgozik. 1989 és 1991 között vendég kutató az Egyesült Államokban. 2003 óta projekt koordinátor a klinikai kutatásban és a Richter originális antipszichotikumának, a kariprazinnak az orvosklinikai fejlesztése a fő feladata. Közleményeinek száma meghaladja a 60-at, hazai és külföldi előadásai, poszterei a 350-et. A nevéhez köthető négy szakkönyv és öt könyvfejezet megjelenése is. Összesített impakt faktora: 244; Hirsch-indexe: 26; hivatkozásai száma több mint 2000. 40-nél több találmányban feltaláló. 15 éve a *Gyógyszerészet* szerkesztője, idén szeptembertől főszerkesztője. Fontosabb kitüntetései: *Gábor Dénes díj* (2019), *Koritsánszky Ottó emlékérem* (2016), *Pillich Lajos emlékdíj* (2009), *Pro Homine Nobile Pharmaciae* (2002 és 2010).

böző mértékű szelektivitást mutató antagonisták, vagy parciális agonisták hatású vegyületek az agonistáktól eltérő indikációs területeken mutathatnak hatékonyságot. Így, terápiásan hatékonyak lehetnek egyes pszichotikus kórképekben, úgymint szkizofrénia [7,8] ideértve a negatív tüneteket is [9], drog indukálta addikciók [10,11], depresszió [12], továbbá pl. autizmus spektrum betegség [13-16].

A nagy szelektivitású D₃-receptor antagonisták/parciális agonisták iránt régóta felfokozott a várakozás, hogy ezek a vegyületek új korszakot nyithatnak

az antipszichotikum-fejlesztésben és a szkizofrénia különböző tüneteinek a hatékony kezelésében. A valóság azonban az, hogy meglehetősen kevés klinikai adat és terápiás bizonyíték lelhető fel eddig a szakirodalomban ilyen vegyületekről. Néhány kivételtől eltekintve, a publikált és befejezett klinikai vizsgálatok zömmel humán PET (Pozitron Emissziós Tomográfia) vizsgálatok, vagy a ritkábban publikált fázis-1 vizsgálatok. A D_3 -receptorok foglaltságának és szelektivitásának humán agyi jellemzésére és a lehetséges terápiás dózisok megbecsülésére, a különböző agyterületeken eltérő kötődést mutató [^{11}C]-(+)-PHNO ligandumot alkalmazzák. A humán PHNO PET ugyanis hatékony eszköz az élő emberi agyban lévő D_3 - és D_2 -receptorok foglaltságának jellemzésére [17]. Erre a célra az ideális megoldást természetesen a nagy szelektivitású D_3 - és D_2 -receptor antagonisták alkalmazása jelentené, de mindeddig ilyen vegyületeket még nem írtak le.

Ami a D_3 -receptoron ható vegyületek sikeres fejlesztését illeti, napjainkig mindössze néhány molekulára sikerült forgalomba hozatali engedélyt szerezni. Ilyenek a D_3 -receptorokat preferáló dopamin agonista pramipexol és ropinirol a Parkinson-kór kezelésében, valamint a D_3 -receptorokat preferáló dopamin parciális agonista/antagonista antipszichotikum karpiprazin a szkizofrénia, a bipoláris mánia és a bipoláris depresszió indikációkban.

A következőkben a különböző szelektivitású és a D_3 -receptorokra ható vegyületekről és azok klinikai fejlesztéseiről kívánunk összefoglaló áttekintést adni, részben táblázatos formában (**I. táblázat**). Az áttekintést az agonista hatású vegyületekkel kezdjük, majd az antagonistákkal folytatjuk, végül a parciális agonistákkal végzett klinikai vizsgálatokat mutatjuk be.

DOPAMIN D_3 -RECEPTORT PREFERÁLÓ D_3 -/ D_2 -RECEPTOR AGONISTÁK

Pramipexol (Mirapex®)

A pramipexol a legszélesebb körben alkalmazott D_3 -receptort preferáló dopamin agonista vegyület, amely a D_2 -receptorral szemben kb. 8-szoros szelektivitást mutat [18]. Fő terápiás alkalmazási területe a Parkinson-kór motoros tüneteinek a kezelése, amelyre a betegség bármely szakaszában alkalmas [4,5]. Ennek igen nagy a jelentősége, mivel a Parkinson-kór motoros tüneteinek a csökkentésére a standard terápiát az L-DOPA kezelés jelenti, de a tartós alkalmazás során megje-

lenő motoros komplikációk és az L-DOPA kiváltotta diszkinézia (akaratlan, nem kontrolálható mozgások) a kezelt betegek kb. egyharmadánál akár már 2 évi kezelés után is megjelenhet. Az előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegeken három kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálatot is végeztek a pramipexollal [19]. Egy további vizsgálatban a pramipexol mellett a nem szelektív dopamin agonista bromokriptin kezelés hatását is összevetették placebo kezeléssel. Ezen túlmenően két további vizsgálat történt a Parkinson-kór korai szakaszában [19]. A korai szakasz úgy definiálható, hogy a betegség kevesebb mint 7 éve jelentkezett, és a súlyosság tekintetében az I-III-as stádiummal jellemezhető a módosított Hoehn-Yahr skálán. A betegség előrehaladott állapota ugyanezen a skálán a II-IV-es stádiumoknak felel meg. Az előrehaladott állapotú betegek a vizsgálatok során L-DOPA kezelésben is részesültek, és elsődleges kimeneti paraméterként az Egyesített Parkinson-kór Értékelő Skálát (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS) alkalmazták. A vizsgálatokban az összes vizsgált pramipexol csoport (a dózis tartomány 0,26 és 4,6 mg/nap között volt) szignifikáns javulást mutatott a UPDRS totál értéken a placebohoz képest. Az előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegeken végzett összehasonlító vizsgálatban, mind a bromokriptin, mind a pramipexol hatása felülmúlta a placebo hatását és a pramipexol hatása összemérhető volt a bromokriptinével. Hasonlóképpen, a pramipexol a korai stádiumú Parkinson-kórban is szignifikáns javulást mutatott a placebohoz képest [20].

A pramipexolt a Parkinson-kór mellett más kórképekben is vizsgálták, mint például major depresszióban melankólia megléte, vagy hiánya esetén. A pramipexol három különböző dózisát (0,375 mg, 1,0 mg és 5,0 mg) hasonlították össze fluoxetin (20 mg) és placebo kezeléssel randomizált, kettős-vak, parallel elrendezésű vizsgálatban [21]. Az 1,0 mg pramipexol dózissal kezelt betegek 8 hét kezelést követően szignifikáns javulást mutattak a placebohoz képest mind a Hamilton-féle (*Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression*, HAM-D), mind a Montgomery-Åsberg-féle (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) depressziós skálán, valamint a globális klinikai benyomás – súlyosság (*Clinical Global Impression – Severity*, CGI-S) skálán. Az 5 mg/nap dózisszinten kifejezett javulás volt tapasztalható, de a fluoxetinhez képest jelentősen megemelkedett a kieső betegek száma. A legalacsonyabb pramipexol dózis (0,375 mg/nap) hatásában nem különbözött a placebótól.

I. táblázat A dopamin D₃-receptoron ható vegyületek klinikai vizsgálatainak áttekintése

Hatóanyag	Szelektivitás	Indikáció	Vizsgálati eredmények	Referenciák
D₃-receptort preferáló D₃/D₂ agonisták				
pramipexol	8-szoros	bármely stádiumú Parkinson-kór motoros tünetei	UPDRS skála totál értéke szignifikánsan javult a placebohoz képest. A korai stádiumú betegek tünetei szintén szignifikánsan javultak pramipexol hatására.	4, 5
		major depresszió	1,0 mg/nap dózis szignifikáns javulást hozott a placebohoz képest. Magasabb dózisnál (5 mg/nap) a kiesési ráta markánsan emelkedik.	21
		RLS	6 hetes kezelést követően az IRLS skála szignifikáns javulást mutatott a placebóval szemben.	22
ropinirol	10-szeres	Parkinson-kór	Mind a korai, mint a késői stádiumú Parkinson-kóros betegek szignifikáns javulást mutattak.	26
		RLS	Alacsony dózisban (0,25-6 mg) az IRLS skálán szignifikáns javulás a placebohoz képest.	26
rotigotin (tapasz)	19-szeres	Parkinson-kór	A korai stádiumú Parkinson-kóros betegekben az UPDRS érték dózis függően csökkent.	30
		RLS	Az IRLS totál érték az 1-3 mg/nap dózistartományban szignifikánsan csökkent.	31, 32
Nagy szelektivitású D₃-receptor antagonisták				
ABT-925	100-szoros (<i>in vitro</i>)	szkizofrénia	A PANSS totál skálán nem volt szignifikáns a javulás.	34
GSK 598809	>100-szoros (<i>in vivo</i> , humán PET)	drog abúzus	Nem befolyásolta a nikotin jutalmazó tulajdonságát.	35
		drog abúzus	Adjuvánsként adva CB (<i>cognitive behavioral</i>), vagy NR (<i>nicotine replacement</i>) terápiában nem hozott konkluzív eredményt.	36
D₃-receptort preferáló D₃/D₂ antagonisták				
S33138	~25-szörös (humán <i>in vitro</i>)	szkizofrénia kokain abúzus	Predomináns pozitív tüneteket mutató szkizofrén betegeken végzett fázis-2 vizsgálatban markánsan kisebb javulás, mint riszperidonnal.	40
F 17464	38-71-szeres (<i>in vitro</i> humán)	szkizofrénia	Akut szkizofrén betegeken végzett fázis-2 vizsgálatban szignifikáns javulást eredményezett.	43
D₃-receptort preferáló D₃/D₂ parciálisagonisták				
bifeprunox	4-szeres	szkizofrénia	A 20 és 30 mg-os dózisok mind a rövidtávú, mind a betegség rosszabbodását nyújtó hosszútávú vizsgálatokban szignifikáns javulást mutattak, miközben az 5, 10 és 40 mg-os dózisok nem hoztak javulást.	45-49
BP-897	70-szeres	drog abúzus szkizofrénia Parkinson-kór		51

Táblázat folytatása a következő oldalon

Táblázat folytatása az előző oldalról

Hatóanyag	Szelektivitás	Indikáció	Vizsgálati eredmények	Referenciák
kariprazin	6-8-szoros (<i>in vitro</i> humán) 3,5-5,5-szeres (<i>in vivo</i> humán)	szkizofrénia	Szignifikáns javulás a rövid- és a hosszútávú, relapszus megelőző vizsgálatokban minden vizsgált dózis szinte a placebohoz képest. Terápiás dózistartomány: 1,5-6 mg/nap	54-57
		szkizofrénia predomináns negatív tünetei	Szignifikánsan nagyobb javulás, mind a tünetekben, mind a funkcionalitásban a riszperidonnal összevetve.	9
		bipoláris mánia	Szignifikánsan nagyobb javulás az akut mániás betegekben kariprazin kezelést követően placebóval összevetve. Terápiás dózistartomány: 3-6 mg/nap	59-61
		bipoláris depresszió	Szignifikánsan nagyobb javulás placebóval összevetve. Terápiás dózistartomány: 1,5-3 mg/nap	62-64
		major depresszió adjuváns terápia	A kariprazin 2-4,5 mg/nap dózisa szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a placeboként alkalmazott standard antidepresszáns terápiánál.	65

Vizsgálták még a pramipexolt nyugtalan láb szindrómában (*Restless Leg Syndrome*, RLS) placebo kezeléssel szemben [22]. A kezeléshez alkalmazott dózist betegenként állították be a 0,125–0,75 mg/nap tartományon belül. A hatékonyság mérésére a Nemzetközi RLS Vizsgáló Csoport Pontozásos Skálát (*International RLS Study Group Rating Scale*, IRLS) valamint, a globális klinikai benyomás – javulás (*Clinical Global Impression – Improvement*, CGI-I) skálát alkalmazták. Hat hetes kezelést követően a pramipexol erősen szignifikáns javulást mutatott a placebohoz képest.

Ropinirol (Requip®)

A ropinirol a dopamin D_3 -receptorokat a D_2 -receptorokhoz képest tízszer jobban preferáló agonista vegyület [23]. Parkinson-kórban való hatékonyságát több kontrollált vizsgálatban is igazolták mind monoterápia, mind kombinációs kezelés mellett. A Parkinson-kór korai szakaszában végzett prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált, 6 hónapos vizsgálatba a Hoehn-Yahr skála szerinti I-III-as stádiumú betegeket vontak be [24]. A vizsgálat elsődleges kimeneti paramétere a UPDRS skála motoros értéke volt és míg a ropinirol kezelt betegek javultak, addig a placebo kezelt betegek állapota rosszabbodott. A ropinirolra reagáló betegek száma több mint kétszerese volt a placebóra reagálóknak. A vizsgálatban 24 mg/nap volt a legmagasabb alkalmazott dózis. To-

vábbi vizsgálatokat végeztek késői stádiumú Parkinson-kóros betegekben és a ropinirollal kezelt betegek-nél kisebb L-DOPA dózissra volt szükség, mint a placebo kezelteknél [25].

Ugyancsak igazolást nyert a ropinirol hatékonysága nyugtalan láb szindrómában is [26]. A dopamin receptor agonisták közül a ropinirolt vizsgálták a legszélesebb körben RLS-ben és számos országban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel ebben a kórképben. A nyugtalan láb szindrómában való hatékonyságát több kontrollált vizsgálatban igazolták [26].

A pramipexol és a ropinirol egyaránt hozzáférhető napi egyszeri adagolású nyújtott hatású készítmény formájában is [27,28].

Rotigotin (Neupro®)

A rotigotin a nem ergolin vázas dopamin receptor agonisták közé tartozik és 19-szeres D_3 -receptor szelektivitást mutat a D_2 -receptorokkal szemben [29]. A transzdermális rotigotin dózisfüggően javítja a korai stádiumú Parkinson-kóros betegek állapotát az UPDRS, a napi életmód aktivitás és a motoros alskála értékek alapján. Antiparkinson hatása szignifikánsan különbözött a placeboétól [30]. A transzdermális rotigotin ugyancsak javította a nyugtalan láb szindróma tüneteit két 6 hónapos vizsgálatban közepes-súlyos idiopátiás felnőtt RLS-es betegekben. A rotigotin 1-3 mg/nap dózisa szignifikánsan csökkentette az IRLS totál skála értékeit [31,32].



NAGY SZELEKTIVITÁSÚ D₃-RECEPTOR ANTAGONISTÁK

ABT-925

Az ABT-925 kódjelű D₃-receptor antagonistá Ab-bott vegyület a D₂-receptorokhoz viszonyítva kb. 100-szoros *in vitro* szelektivitást mutat. A vegyülettel az 50-600 mg dózistartományban végzett humán PET vizsgálatok adatai alapján a [¹¹C](+)-PHNO ligandum kötődése a D₃-receptorban gazdag agyrégiókban (*globus pallidus*, *substantia nigra*) 90–100%, míg a D₂-receptorban gazdag agyrégiókban (*putamen*, *caudatum*) csak 53–55% volt [33]. Az ABT-925-öt mint potenciális antipszichotikumot fejlesztették. Akut szkizofrén betegeken végzett kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált, fázis-2 vizsgálatban vizsgálták a vegyület hatékonyságát és biztonságosságát [34]. A betegeket 6 héten keresztül naponta egyszer kezelték placebóval, valamint 50 mg és 150 mg ABT925-tel. Az ABT-925 egyik vizsgált dózisa sem eredményezett szignifikáns javulást a placebóval szemben sem az elsődleges kimeneti paramétert jelentő PANSS totál (*Positive and Negative Syndrome Scale*) értékben, sem a másodlagos hatékonysági paraméterben. A szerzők a vizsgálat eredménytelenségét úgy magyarázták, hogy az ismertett humán PET vizsgálat adatait figyelembe véve a fázis-2 vizsgálatához nem volt megfelelő a dózisválasztás, nevezetesen a dózisok alacsonyok voltak.

GSK 598809

Humán agyban [¹¹C](+)-PHNO ligandummal végzett PET vizsgálatok adatai alapján a GSK 598809 vegyület (GlaxoSmithKline) kompetitív antagonistaként viselkedve dóziszfüggő módon gátolta a D₃-receptorokat és 100-szoros szelektivitást mutatott a D₂-receptorokkal szemben [35]. A klinikai vizsgálatokban 5–175 mg GSK 598809-et adtak orálisan. Egyszeri adás mellett a GSK 598809 nem befolyásolta a nikotin jutalmazó tulajdonságait dohányosokban, ami arra utal, hogy nem tudta befolyásolni annak elsődleges megerősítő tulajdonságát. Ugyanakkor, csökkentette a vágyódást, és enyhén növelte a dohányzást. A későbbi vizsgálatokban különböző típusú dohányosokat vizsgáltak, hogy megértsék, vajon a D₃ antagonisták képesek-e csökkenteni a nikotin jutalmazó tulajdonságát emberben. Kettős-vak, placebo kontrollált, parallel elrendezésű vizsgálatban [36] 60 mg GSK 598809-et adtak a kog-

nitív magatartás terápia (*cognitive behavioral therapy*, CBT), illetve nikotin helyettesítő terápia (*nicotine replacement therapy*, NRT) mellé a dohányzásról való leszokás elősegítésére, valamint a korai dohányzásra történő visszaszokás megakadályozására. A vizsgálatról nem közöltek konkluzív eredményeket, feltehetően a vizsgálatot befejező nagyon alacsony betegszám (5 fő GSK 598809 kezelt) miatt.

DOPAMIN D₃-RECEPTORT PREFERÁLÓ D₃/D₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK

S33138

Az S33138 kódjelű D₃-receptort preferáló antagonistá Servier vegyület a D₂-receptorokhoz viszonyítva kb. 25-szörös *in vitro* szelektivitást mutat [37]. A vegyület antipszichotikus és abúzus ellenes hatását számos állatkísérletes modellben jellemezték [38,39]. Predominánsan pozitív tüneteket mutató szkizofrén betegeken végzett fázis-2 vizsgálatban riszperidonnal szemben vizsgálták a vegyület hatékonyságát és biztonságosságát [40]. A betegek 8 héten keresztül random módon 5, 10, vagy 20 mg/nap S33138, vagy riszperidon kezelést kaptak. A PANSS totál skálán a legnagyobb mértékű javulást 20 mg/nap dózis eredményezte, de még ez is jelentősen alacsonyabb volt, mint a riszperidon esetében. A kiindulási értékhez képest mért átlagos csökkenés a PANSS negatív skálán a 20 mg/nap dózissal nagyobb volt, mint riszperidonnal (-3,7 vs. -2,8). Egy második fázis-2b vizsgálatot is indítottak a vegyülettel [41], de ezt a vizsgálatot végül beteg bevonás nélkül törölték.

F17464

Az F17464 egy új és nagy affinitású D₃-receptor antagonistá, amelyet a Pierre-Fabre fejlesztett ki szkizofrénia kezelésére és a D₂-receptorokhoz viszonyított *in vitro* szelektivitása 38-71-szeres [42]. Akut szkizofrén betegeken végzett 6 hetes, kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált, parallel elrendezésű fázis-2 vizsgálatban vizsgálták a vegyület hatékonyságát és biztonságosságát napi kétszer 20 mg F17464 kezelés mellett. A PANSS totál érték változása a kiindulási értékhez képest a 43-dik napra szignifikáns különbséget mutatott az F17464 kezelt javára a placebóval összevetve [43]. A különbség azonban csak a kezelés 3. hetétől volt szignifikáns.

DOPAMIN D_3 -RECEPTORT PREFERÁLÓ D_3 -/ D_2 -RECEPTOR PARCIÁLIS AGONISTÁK

Bifeprunox

A bifeprunox egy nagy affinitású dopamin D_3 -, D_2 - és szerotonin 5-HT_{1A}-receptor parciális agonista, amely kb. 4-szeres D_3 -receptor szelektivitást mutat a D_2 -receptorral szemben [44]. A bifeprunox placebo kontrollált klinikai vizsgálatai igazolták, hogy a vegyület antipszichotikus aktivitással rendelkezik [45-49]. Kettős-vak, placebo kontrollált, 6 hetes vizsgálatokban a randomizált betegek különböző fix dózisú bifeprunoxot (5, 10, 20, 30 és 40 mg), placebót, vagy referencia vegyületet (6 mg riszperidon, 15 mg olanzapin) kaptak. A bifeprunox 20 és 30 mg-os dózisa statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a PANSS totál értéken placebóval összevetve. Ugyanakkor az 5, 10 és 40 mg-os dózisok nem hoztak statisztikailag szignifikáns hatást. Egy 6 hónapos fázis-3 vizsgálatban a bifeprunox 20 és 30 mg-os dózisban adva a betegek állapotának visszaesése szignifikánsan hosszabb idő alatt következett be, mint placebo adása esetén. 2007-ben a bifeprunoxra az USA-ban beadták a forgalomba hozatali engedély kérelmet (*New Drug Application*, NDA) az FDA-hez, amit azonban az végülis visszautasított és ezt követően a vegyület további fejlesztését leállították.

BP-897

A BP-897 egy nagy affinitású D_3 -receptor parciális agonista vegyület, amely 70-szeres szelektivitású a D_3 -receptorra a D_2 -receptorral szemben [50]. A vegyületet leginkább kokain addikcióra vizsgálták számos állatkísérletes modellben. A BP-897 fázis-1 vizsgálata 1999-ben kezdődött kokain addikció és elvonás indikációkban, de a fejlesztést leállították. 2001-ben a klinikai fejlesztés fázis-2-be lépett kokain, nikotin és alkohol addikció, továbbá szkizofrénia és Parkinson-kór indikációkban [51].

Kariprazin (Reagila®, Vraylar®)

A kariprazin az első regisztrált D_3 -receptort preferáló antagonist/parciális agonista vegyület, amely 6-8-szoros *in vitro* szelektivitást mutat a D_2 -receptorokkal szemben [52]. A kariprazin először 2015-ben Vraylar® néven kapott forgalomba hozatali engedélyt felnőttek számára az Egyesült Államokban, majd

2017-ben Reagila® néven az Európai Unióban szkizofrénia kezelésére 1,5-6 mg/nap terápiás dózistartományban. Az FDA ugyancsak 2015-ben forgalomba hozatali engedélyt adott a kariprazinnak I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódok indikációkra (3-6 mg/nap terápiás dózistartomány), majd 2019-ben az I. típusú bipoláris betegséghez társuló depresszív epizódok kezelésére (1,5-3 mg/nap terápiás dózistartomány) is felnőttekben.

Szkizofrén betegekben a D_3 -receptorokat preferáló D_3 / D_2 agonista PHNO ligandummal végzett human PET vizsgálatban közel teljes (~100%) receptor foglaltságot lehetett kimutatni mind a D_2 -, mind a D_3 -receptor altípusokon 15 napig tartó 12 mg/nap kezelést követően [53]. A legalacsonyabb vizsgált 1 mg/nap dózis esetében a D_3 - illetve D_2 -receptor foglaltság 76% és 45%-os volt, míg a 3 mg/nap dózis esetén 92% illetve 79%. Ezek az első receptor foglaltsági adatok, amelyek azt bizonyítják, hogy a kariprazin egy olyan atípusos antipszichotikum, amely dóziszfüggő módon képes lefoglalni mind a D_2 -, mind a D_3 -receptorokat nem csak *in vitro*, hanem *in vivo* is 3,5-5,5-szeres D_3 -receptor szelektivitással.

Három randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált, 6 hetes fázis-2/3 klinikai vizsgálatban szkizofrén betegekben a kariprazin hatékonynak bizonyult a 1,5-9 mg/nap dózis tartományban [54-56]. Mind a három klinikai vizsgálatban, minden vizsgált kariprazin dózis esetében klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulás következett be a placebóhoz képest, mind az elsődleges, mind a másodlagos kimeneti paraméter, azaz a kiindulási értékhez képest a 6 hét végére a PANSS totál érték, valamint a globális klinikai benyomás-súlyosság skála (CGI-S) változás vonatkozásában. A kariprazin hosszútávú hatékonyságát a relapszust megelőző hatásán keresztül vizsgálták a 3-9 mg/nap dózis tartományban [57]. A kariprazin szignifikánsan növelte a relapszus megjelenéséig eltelt időt placebo kezeléssel összevetve szkizofrén betegekben. A placebo kezeltékben a relapszust mutató betegek aránya (47,5%) közel a kétszerese volt a kariprazinnal kezelt betegekének (24,8%).

A kariprazin farmakodinámiai tulajdonságai, valamint a dopamin D_3 - és szerotonin 5-HT_{1A}-receptorok iránt mutatott affinitása felvetette azt a kérdést, hogy a kariprazin monoterápiában alkalmazva képes-e a szkizofrénia predomináns negatív tüneteinek (*Predominant Negative Symptoms*, PNS) a javítására? A 6 hónapig kariprazinnal (3-6 mg/nap dózistartomány és 4,5 mg/nap cél dózis) kezelt PNS-



es betegek szignifikánsan nagyobb javulást mutattak, mint a riszperidonnal kezelték (3-6 mg/nap dózistartomány és 4 mg/nap cél dózis), mind a primer kimeneti paraméter PANSS negatív faktor skála (PANSS-FSNS), mind a betegek funkcionális javulását mérő Személyes és Szociális Teljesítmény (*Personal and Social Performance*, PSP) skála tekintetében [9]. A pszeudospecifikus hatások kizárása a vizsgálatból jelentős mértékben hozzájárulhatott az eredmények robusztusságához. *Post hoc* elemzések pedig igazolták, hogy a betegek kognitív funkciói is szignifikánsan javultak kariprazin kezelés hatására [58].

Három randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált, 3 hetes fázis-2/3 vizsgálatban igazolták a kariprazin kezelés hatékonyságát az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódokban. Ezekben a vizsgálatokban a kariprazin dózisa a 3-12 mg/nap dózistartományban mozgott. Mindhárom vizsgálatban elsődleges klinikai végpontként a Young-féle Mánia Értékelő Skála (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) totál értékét, míg másodlagos végpontként a CGI-S skálát alkalmazták. Mindhárom vizsgálatban statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett a kariprazin kezelés a placebohoz képest, mind az elsődleges, mind a másodlagos hatékonysági paraméteren [59-61].

A kariprazint két különböző depressziós körképben is vizsgálták, nevezetesen bipoláris depresszióban és major depresszióban (*Major Depressive Disorder*, MDD), mint adjuváns terápiát. Bipoláris depresszióban három randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált, 6 hetes fázis-2/3 vizsgálat történt. A kariprazin 1,5 és 3 mg/nap dózisa statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placeboval szemben a kiindulási értékhez képest mind a Montgomery Åsberg-féle Depresszió Értékelő Skála totál értékében, mind a CGI-S-ben [62-64]. A major depresszióban végzett első koncepciót igazoló adjuváns terápiás vizsgálatban (*proof-of-concept*, PoC) a kariprazin 2-4,5 mg/nap dózisa szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a placeboként alkalmazott standard antidepresszáns terápiánál, mind a MADRS totál érték, mind a reagáló betegek aránya tekintetében [65]. Ebben az indikációban még további fázis-3 vizsgálatok folynak.

Egy frissen közölt esettanulmány először szolgáltatót kedvező adatot arra, hogy a kariprazin nem csak a bipoláris depresszió tüneteit enyhíti, de markáns javulást hozott a beteg alkohol-, vagy kannabiszfüggőségében, sőt hosszabb távú kezelés hatására a beteg absztinensé vált [66].

ÖSSZEFOGLALÁS

A dopamin D_3 -receptorok felfedezése éppen 30 éves múltra tekint vissza. A D_3 -receptorokról közölt cikksorozatunkban remélhetőleg sikerül kellő mélységű áttekintést adni ennek a dopamin receptor alcsoportnak a farmakológiai és klinikai jellemzőiről, és bemutatni, hogy elsősorban a központi idegrendszeri kórképek, ezen belül is a pszichiátriai (pl. szkizofrénia, depresszió, drog abúzus stb.) és a neurológiai (pl. Parkinson-kór, nyugtalan láb szindróma stb.) kórképek területén milyen fontos terápiás potenciállal bír. Az elmúlt évek vegyületkutatásai számos új, eltérő szelektivitású és funkcionális tulajdonságú vegyületet eredményeztek, mégis eddig meglehetősen kevés vegyületből lett gyógyszer, azaz jutott el a forgalomba hozatali engedély megszerzéséig.

Különösen a szkizofrénia és a drog abúzus tekintetében volt nagy a várakozás a D_3 -receptoron ható szelektív vegyületek iránt. Számos nagy szelektivitású vegyületet sikerül is előállítani de terápiás szempontból ezek nem váltották be idáig a hozzájuk fűzött reményeket. Ugyanakkor néhány D_3 -receptor preferenciát és multireceptorális profillal rendelkező vegyületet sikeresen alkalmaznak különböző kórképekben. Az agonistákat (pl. pramipexol) a neurológiai kórképekben, mint pl. Parkinson-kór, míg az antagonistá/parciális agonista kariprazint a pszichiátriai kórképekben, mint pl. szkizofrénia és annak negatív tünetei, valamint depresszió.

Mindezek alapján az elmúlt 30 év alatt a D_3 -receptor támadáspontú vegyületek értékes tagjaivá váltak a mindennapi terápiás gyakorlatnak, de még számos kiaknázatlan lehetőséget rejt magában ez a biológiai támadáspont.

Irodalom

1. Domány Gy, Krámos B. Dopamin D_3 -receptoron ható atípusos antipszichotikumok: Szerkezet-hatás összefüggések. *Gyógyszerészet*. 2016;60:334-8. – 2. Kiss B, Laszlovszky I, Krámos B. Dopamin D_3 -receptorok és antipszichotikumok: Hatásmechanizmus és farmakológiai tulajdonságok. *Gyógyszerészet*. 2020;64:197-208. és 259-67. – 3. Joyce JN, Millan MJ. Dopamine D_3 receptor agonists for protection and repair in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:100-5. – 4. Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010;24:941-68. – 5. Aiken CB. Pramipexole in psychiatry. A systematic review of the literature. *J Clin*

- Psychiatry. 2007;68:1230-6. – **6.** Happe S, Trenkwalder C. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of Restless Legs Syndrome. *CNS Drugs*. 2004;18:27-36. – **7.** Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D₃ receptor antagonism – Still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013;386:155-66. – **8.** Sokoloff P, Leriche L, et al. Direct and indirect interactions of the dopamine D₃ receptor with glutamate pathways: Implications for the treatment of schizophrenia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013;386:107-24. – **9.** Németh G, Laszlovsky I, et al. Cariprazine as monotherapy for the treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, active-comparator controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103-13. – **10.** Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D₃ receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci*. 2017;45:2-19. – **11.** Heidbreder C. Rationale in support of the use of selective dopamine D₃ receptor antagonists for the pharmacotherapeutic management of substance use disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013;386:167-76. – **12.** Leggio GM, Salomone S, et al. Dopamine D₃ receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *Eur J Pharmacol*. 2013;719:25-33. – **13.** Micheli F, Heidbreder C. Selective dopamine D₃ receptor antagonists. A decade of progress, 1997–2007. *Expert Opin Ther Patents*. 2008;18:821-40. – **14.** Staal WG, Langen M, et al. DRD3 gene and striatum in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206:431-2. – **15.** Maramai S, Gemma S, et al. Dopamine D₃ receptor antagonists as potential therapeutics for the treatment of neurological diseases. *Front Neurosci*. 2016;10:Article 451. – **16.** Pavál D. A dopamine hypothesis of Autism Spectrum Disorder *Dev Neurosci*. 2017;39:355-60. – **17.** Le Foll B, Wilson AA, et al. Recent methods for measuring dopamine D₃ receptor occupancy in vivo: Importance for drug development. *Front Pharmacol*. 2014;5:161. – **18.** Kvernmo T, Härtter S, Bürger E. Review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther*. 2006;28:1065-78. – **19.** Tudományos diskusszió. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sifrol-epar-scientificdiscussion_en.pdf (2021. február 26.) – **20.** Dooley M, Markham A. Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 1998;12:495-514. – **21.** Corrigan MH, Denahan AQ, et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety*. 2000;11:58-65. – **22.** Oertel WH, Stiasny-Kolster K, et al. Efficacy of pramipexole in Restless Legs Syndrome: A six-week, multicenter, randomized, double-blind study (Effect-RLS Study). *Mov Disord*. 2007;22:213-19. – **23.** Coldwell MC, Boyfield I, et al. Comparison of the functional potencies of ropinirole and other dopamine receptor agonists at human D₂(long), D₃ and D_{4.4} receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Pharmacol*. 1999;127:1696-702. – **24.** Adler CH, Sethi KD, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;49:393-9. – **25.** Lieberman A, Olanow CW, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51:1057-62. – **26.** Jost WH, Angersbach D, Rascol O. Clinical studies with ropinirole in Parkinson's disease and RLS. *J Neurol*. 2006;253(Suppl. 4):IV/16–IV/21. – **27.** Hametner EM, Seppi K, Poewe W. Role and clinical utility of pramipexole extended release in the treatment of early Parkinson's disease. *Clin Intervig Aging*. 2012;7:83-8. – **28.** Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa RA. Review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Intervig Aging*. 2009;4:179-86. – **29.** Scheller D, Ullmer C, et al. The in vitro receptor profile of rotigotine: A new agent for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2009;379:73-86. – **30.** Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch. A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007;21:1039-55. – **31.** Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch in restless leg syndrome. *CNS Drugs*. 2008;22:797-806. – **32.** Oertel W, Trenkwalder C, et al. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: A 5-year open-label extension. *Lancet Neurol*. 2011;10:710-20. – **33.** Graff-Guerrero A, Redden L, et al. Blockade of [¹¹C](+)-PHNO binding in human subjects by the dopamine D₃ receptor antagonist ABT-925. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:273-87. – **34.** Redden L, Rendenbach-Mueller B, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the dopamine D₃ receptor antagonist ABT-925 in patients with acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:221-5. – **35.** Mugnaini M, Iavarone L, et al. Occupancy of brain dopamine D₃ receptors and drug craving: A translational approach. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38:302-12. – **36.** Effectiveness of GSK598809, a selective D₃ antagonist, added to CBT and NRT for smoking cessation and relapse prevention. [klinikai vizsgálat] *ClinicalTrials.gov* azonosító: NCT01188967. (2021. február 26.) – **37.** Millan MJ, la Cour CM, et al. S33138, [N-[4-[2-[(3aS,9bR)-8-cyano-1,3a,4,9b-tetrahydro[1]benzopyrano[3,4-c]pyrrol-2(3H)-yl]-ethyl]phenyl]acetamide] a preferential dopamine D₃ versus D₂ receptor antagonist and potential antipsychotic agent. I. Receptor-binding profile and functional actions at G-protein-coupled receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:587-99. – **38.** Millan MJ, Dekeyne A, et al. Antipsychotic profile of the novel benzopyranopyrrole and preferential dopamine D₃ re-

- ceptor antagonist, S33138. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12:S324. – **39.** Peng X-O, Ashby CR, et al. The preferential dopamine D₃ receptor antagonist S33138 inhibits cocaine reward and cocaine-triggered relapse to drug seeking behavior in rats. *Neuropharmacol.* 2009;56:752-60. – **40.** Safety and efficacy of S 33138 versus risperidone in schizophrenic patients with predominant positive symptoms: A pilot phase IIa, international, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, controlled study. [klinikai vizsgálat eredménye] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000016-27/results> (2021. március 3.). – **41.** A randomised, double-blind, placebo- and olanzapine- controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed doses of S 33138 in treatment of patients with an acute episode of Schizophrenia. A phase IIb, international, multicentre, 8-week study. [klinikai vizsgálat eredménye] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006184-23/results> (2021. március 3.). – **42.** Sokoloff P, Abi-Dargham A, et al. Translational imaging activities supporting the development of F17464: A new antipsychotic with preferential D₃ antagonist/5-HT_{1A} partial agonist properties. *Neuropsychopharmacol.* 2016;41:S234. – **43.** Bitter I, Lieberman JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of F17464, a preferential D₃ antagonist, in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2019;44:1917-24. – **44.** Marquis KL, Hertel P, et al. Bifeprunox: A novel atypical antipsychotic sharing dopamine D₂ receptor partial agonism and serotonin 5-HT_{1A} receptor agonism. *Schizophr Bull.* 2005;31:305. – **45.** Casey D, Barbato LM, et al. Efficacy and safety of bifeprunox in the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia: Results of a dose-finding study. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:S119. – **46.** Casey DE, Sands EE, et al. Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. *Psychopharmacol.* 2008;200:317-31. – **47.** Barbato LM, Potkin SG, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of bifeprunox, a partial dopamine D₂ receptor agonist, in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:S251-2. – **48.** Bourin M, Debelles M, et al. Long-term efficacy and safety of bifeprunox in patients with schizophrenia: A 6-month, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:S187-8. – **49.** Rapaport M, Barbato LM, et al. Efficacy and safety of bifeprunox versus placebo in the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2006;31:S184. – **50.** Pilla M, Perachon S, et al. Selective inhibition of cocaine seeking behaviour by a partial dopamine D₃ receptor agonist. *Nature.* 1999;400:371-5. – **51.** Garcia-Ladona FJ, Cox BF. BP 897, a selective dopamine D₃ receptor ligand with therapeutic potential for the treatment of cocaine-addiction. *CNS Drug Rev.* 2003;9:141-58. – **52.** Kiss B, Horváth A, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor preferring D₃/D₂ dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;333:328-40. – **53.** Girgis RR, Slifstein M, et al. Preferential binding to dopamine D₃ over D₂ receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D₃/D₂ receptor ligand [¹¹C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacol.* 2016;233:3503-12. – **54.** Durgam S, Bose A, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II randomized clinical trial. *Schizophr Res.* 2014;152:450-7. – **55.** Durgam S, Cutler AJ, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:e1574-82. – **56.** Kane JM, Zukin S, et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:367-73. – **57.** Durgam S, Earley W, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2016;176:264-71. – **58.** Fleischacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry.* 2019;58:1-9. – **59.** Sachs GS, Greenberg WM, et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo controlled, phase III trial. *J Affect Disord.* 2015;174:296-302. – **60.** Calabrese JR, Keck PE, et al. Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute and mixed mania associated with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:284-92. – **61.** Durgam S, Starace A, et al. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: A phase II trial. *Bipolar Disord.* 2015;17:63-75. – **62.** Durgam S, Earley W, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry.* 2016;173:271-81. – **63.** Earley W, Burgess M, et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry.* 2019;176:439-48. – **64.** Earley W, Burgess MV, et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Bipolar Disord.* 2020;22:372-84. – **65.** Durgam S, Earley W, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in

inadequate responders to antidepressants: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult MDD patients. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:371-8. – 66. Sanders LO, Miller JJ. Cariprazine may decrease substance abuse in patients with bipolar I disorder. *Psychiatric Times*. (2019.03.15.)

LASZLOVSKY I: *Drugs acting on dopamine D₃ receptors: Clinical studies and therapeutic profiles*

The history of dopamine D₃ receptors looks back on 30 years. In this third part of a series on D₃ receptors it was intended to give an overview on the clinical developments

and the therapeutic profile of the drugs acting on this receptor subtype. Some of these drugs are important members of such therapeutics which can efficiently treat neurological or psychotic disorders. Dopamine D₃ receptor agonist i.e. pramipexole or ropinirole are potent drugs for the treatment of Parkinson disease or restless leg syndrome, while the D₃ receptor preferring D₃/D₂ antagonist/partial agonist cariprazine is a new third generation atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. Thus, in the last 30 years the D₃ receptor selective drugs become a valuable member of the everyday therapeutic practice.

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



A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

KERESSE FEL FACEBOOK-OLDALUNKAT!

The advertisement features a blue and white hexagonal pattern background. On the left is the circular logo of the Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság (Hungarian Society of Pharmaceutical Sciences), established in 1924. In the center, the text 'TUDOMÁNY • ÉRTÉK • HAGYOMÁNY' is displayed above a graphic for 'GYÓGYSZERÉSZEK VILÁGNAPJA 2021. szeptember' (Pharmacists' World Day 2021, September), which includes the FIP logo and the tagline 'GYÓGYSZERÉSZ - BIZTOS PONT AZ EGÉSZSÉGBEN'. On the right is a cover of the journal 'GYÓGYSZERÉSZET', dated 2021/09, showing laboratory equipment.



**Magyar
Gyógyszerésztudományi
Társaság**

A tudományos élet legfrissebb hírei • továbbképzések • webináriumok • távoktatási hírek
• nemzetközi hírek • FIP-ajánlások • az MTA hírei • naprakész információk a gyógyszerészet világából

facebook.com/Magyar-Gyógyszerésztudományi-Társaság



Pauliny Zsuzsanna

Immunbiológiai készítmények (oltóanyagok) engedélyezése, minőségellenőrzése az Európai Unióban és hazánkban

Az Európai Unióban a vakcinák forgalomba hozatali engedélyét az Európai Bizottság adja ki, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) javaslatára. Magyarországon az immunbiológiai készítmények forgalomba hozatalát az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésügyi Intézet (OGYÉI) engedélyezi. Ebben az eljárásban a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) kijelölt szakhatósággént vesz részt, szakhatósági állásfoglalás készítésével. A törzskönyvezett, engedélyezett oltóanyagok minden egyes gyártási tétele többszintű laboratóriumi ellenőrzésen esik át. A folyamatot szintén többszintű előírások, követelmények, jogszabályok biztosítják, a minőségbiztosítás elveit alkalmazva. Az OGYÉI és az NNK az Európai Hatósági Ellenőrző Laboratóriumi hálózat (OMCL) tagja, az állatgyógyászati készítményeket vizsgáló NÉBIH-el együtt. Hazánkban a Nemzeti Népegészségügyi Központ jogszabály alapján jogosult az oltóanyagok gyártási tételeinek felszabadítására, mely a jelenlegi járványügyi helyzetben, az engedélyezett COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban is érvényes. Jelen közlemény¹ célja az Unió és hazai szabályozás, a gyártási tétel felszabadítás ismertetése és a minőségellenőrzés során alkalmazott laboratóriumi vizsgálatok bemutatása.

BEVEZETÉS

A gyógyszer fogalma jogilag pontosan meghatározott, a gyógyszerek összetételük (hatóanyaguk) és felhasználásuk alapján több típusba sorolhatók. A szintetikus úton előállított gyógyszereken túl, az aktív, passzív immunizálásra szolgáló készítmények is a gyógyszerek köréhez tartoznak. Miután mikrobiológiai kultúra vagy humán/állati szövet felhasználásával készülnek, a vakcinák (és a toxinok, szérumok, allergének, stabil vérkészítmények) elnevezése: immunbiológiai készítmények.

Az oltóanyag-ellenőrzés jellegzetessége – azon kívül, hogy biológiai rendszerről beszélünk – a többszintű (törvények, kormányrendeletek, rendeletek, irányelvek, ajánlások stb.) szabályozás és a többszintű minőség-ellenőrzés. A folyamat mindvégig a minőségbiztosítás elveit követi, és megfelel mind az Unió, mind a hazai akkreditálási követelményeknek.

A törzskönyvezési eljárás végén a gyógyszerek em-



Pauliny Zsuzsanna orvos, közegészségtan-járványtan szakorvos a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános orvostudományi karán végzett 1989-ben. Ugyanebben az évben került az Országos Közegészségügyi Intézet (OKI), majd az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Vírusoltóanyag-ellenőrző osztályára orvos munkatársként. Jelenleg a jogutód intézmény, a Nemzeti Népegészségügyi Központ Immunbiológiai Készítmények Minőségellenőrzése (IKME) szakmai irányítója. Az IKME révén a Központ az európai OMCL hálózat tagja és a WHO által is elismert Nemzeti Kontroll Laboratórium.

Kezdetek óta oltóanyag-ellenőrzéssel foglalkozik: minőség-ellenőrzés, gyártási tétel felszabadítás, törzskönyvi dokumentációk értékelése, szakhatósági állásfoglalás adása, körvizsgálatokban való részvétel, szakvélemény adása oltóanyagok hűtlánc megszakadása esetén, Oltást Követő Nemkívánatos Események (OKNE) felügyelete. Az ország oltóanyag ellátását biztosító közbeszerzési eljárásokhoz szükséges szakmai háttér biztosítása. Szakterületébe tartozó témákban előadásokat tart. Tagságok: Vakcina Tanácsadó Testület, Magyar Mikrobiológiai Társaság, Magyar Zoonózis Társaság, Magyar Higiénikus Társaság, NNK Intézeti Kutatás Etikai Bizottság.

¹ A dolgozat a szerző MGYT webinarium keretében, 2021. március 26-án, *Oltóanyagok minőségellenőrzése* címmel elhangzott interaktív előadása alapján készült. A webinarium megtekinthető a Társaság honlapján.

Rövidítések jegyzéke	
EDQM	European Directorate for Quality of Medicine, Európai Gyógyszerminőségi Főigazgatóság
EMA	European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség
FDA	Food and Drug Administration, Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet
GMP	Good Manufacturing Practice, Helyes gyártási gyakorlat
IKME	Immunbiológiai Készítmények Minőségellenőrzése
MJA	Mutual Joint Audit, Kölcsönös ellenőrző audit
MRP	Mutual Recognition Procedure, Kölcsönös elismerési eljárás
NÉBIH	Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal
NNK	Nemzeti Népegészségügyi Központ
OCABR	Official Control Authority Batch Release, Hatósági gyártási tétel felszabadítás
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
OKNE	Oltást Követő Nemkívánatos Események
OMCL	Official Medicines Control Laboratories, Hatósági gyógyszer-ellenőrző laboratórium
TGA	Therapeutic Good Administration, Ausztrál Gyógyszerfelügyeleti Hatóság
TRS	Technical Report Series
WHO	World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY

- **Centralizált** (COVID-19 vakcinák is)
 - EMA értékeli
 - Európai Bizottság engedély
- **Decentralizált és MRP** (Mutual Recognition Procedure)
 - OGYÉI értékeli, engedélyez (RMS, CMS)
- **Nemzeti** (COVID-19 vakcinák is)
 - OGYÉI értékeli, engedélyez (új, felújítás, módosítás)

Időszakos biztonságossági jelentés
Fokozott farmakovigilancia-felügyelet

1. keretes rész Forgalmahozatali engedély eljárásai

bergőgyászati célra történő alkalmazhatóságát engedélyező hatósági határozat (forgalmahozatali engedély) kerül kiadásra. További jellegzetesség, hogy a forgalmahozatali engedélytől függetlenül gyártási tétel felszabadítás és forgalmazás utáni követés (*post marketing surveillance*) is történik. Az Európai Unió szabályozás a tagállamokon kívül az Európai Gazdasági Közösségre (Norvégia, Izland, Svájc, Lichtenstein) is vonatkozik. A szabályozás alapja vakcinák esetében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények közösségi Kódexéről szóló Európai Parlamenti és Európai Tanácsi irányelv, a 2001/83/EC direktívájának 114. cikkelye, kiegészítve a humán vérből vagy plazmából készült készítmények 2004/27/EC direktívájával [1,2]. Ezek alapján Unió alapelve, hogy a tagállamok nem ellenőrzik laboratóriumi tesztekkel a humán felhasználású gyógyszerkészítményeket, amennyiben azt egy Unió tagállam hatósági minőségellenőrző laboratóriuma már ellenőrizte (részletesen lásd a későbbiekben). Az Unióban forgalmahozatali engedély kiadására az említett Európai Parlamenti és Tanácsi rendeletek alapján az Európai Bizottság jogosult. A Bizottsági döntés az EMA javaslatát figyelembe véve születik meg.

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY

Vakcinák esetében a forgalmahozatali engedély megadásának alapfeltétele, hogy a készítmény minőségi-mennyiségi összetétele, gyártási folyamata, ellenőrzési módszerei, specifikációi ismertek legyenek. Továbbá a technológia megfelelően dokumentált, a gyártás GMP szerinti [3]. A terápiás hatásosságot klinikailag bizonyítani kell és az előny-kockázat arány kedvező kell, hogy legyen.

A forgalmahozatali engedély megadására irányuló eljárás lehet centralizált, decentralizált/MRP-s (*Mutual Recognition Procedure*, kölcsönös elismerési eljárás), valamint nemzeti eljárás (**1. keretes rész**). A **centralizált eljárás** esetében az új készítmény dokumentációját az EMA értékeli a résztvevő tagállamok hatósági észrevételeinek figyelembe vételével, majd javaslatot tesz az engedélyt kiadó Európai Bizottságnak. A **kölcsönös elismerésen alapuló eljárás** esetében a dokumentáció beadásakor a készítmény már legalább egy tagországban forgalomban van. A **decentralizált eljárás** esetében még egyetlen tagállamban sem rendelkezik forgalmahozatali engedéllyel a készítmény. Ebben a két esetben a résztvevő hatóságok értékelnek és engedélyeznek. **Nemzeti eljárás**kor a dokumentá-

ció értékelését az adott nemzet gyógyszerészeti hatósága végzi, a forgalombahozatali engedély csak arra az országra érvényes. A forgalombahozatali engedélyben rögzítik többek közt azt is, hogy a készítmény alkalmasítását időszakos biztonságossági jelentésekkel, fokozott felügyelettel szükséges követni.

A COVID-19 vakcinák engedélyezése sem történt másképpen: az Unióban centralizált eljárással engedélyezték (kiegészítve a folyamatosan benyújtott dokumentáció folyamatos értékelésével – ún. *rolling review*) az Unióban forgalmazásra kerülő oltóanyagokat, melyek engedélye minden tagállamban érvényes. Nemzetileg engedélyezte az OGYÉI az orosz és a kínai készítményeket, így azok forgalombahozatali engedélye csak Magyarországon érvényes. Természetesen új, illetve új technológiával gyártott készítmények révén az engedélyek ideiglenes időtartamra szólnak és igen szoros biztonságossági követést írnak elő.

OLTÓANYAGOK MINŐSÉGELLENŐRZÉSÉNEK RENDJE AZ EU-BAN

Az Unióban az oltóanyagok minőségellenőrzését az Európai Gyógyszerminőségi Főigazgatóság (*European Directorate for Quality of Medicine*, EDQM) felügyeli. Ez a Főigazgatóság koordinálja a tagállamok Hatósági Ellenőrző Laboratóriumait (*Official Medicines Control Laboratories*, OMCL). Magyarország részéről az OMCL hálózat tagjai hatósági minőségellenőrző laboratóriumai révén: az NNK, a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH) és az OGYÉI.

A hatósági ellenőrző laboratóriumok végzik a vakcinák gyártási tétel felszabadítását – az *Official Control Authority Batch Release*-t, röviden OCABR-t, melyről bizonyítványt adnak ki. Az Európai Unióban történő forgalmazáshoz az adott készítmény gyártójának már a törzskönyvezési eljárásban meg kell neveznie azt az OMCL-t, amelyik a későbbi OCABR-t végzi. Az EDQM honlapján [4] megtalálható a fent jelzett jogszabálynak megfelelően zajló OCABR kiadás adminisztratív eljárás rendje (a hozzá tartozó mellékletekkel, készítmények OCABR-ja, kontakt lista stb). A Főigazgatóság az évente megrendezésre kerülő „OMCL meeting”-en a tagállamok éves jelentései alapján beszámol tevékenységéről, az esetleges problémákról és azok megoldásáról, az évközben megjelent új vagy revideált OMCL-ajánlásokról. Az EDQM alapelv szerint immunbiológiai készítmények forgalomba csak OCABR-al kerülhetnek, melyet csak akk-

reditált – ISO:17025 szerint működő – OMCL végezhet. Az OMCL által kiadott OCABR bizonyítványt minden tagállam elfogadja, további laboratóriumi vizsgálat nélkül. Ahhoz, hogy minden OMCL szakmailag azonos szinten legyen az EDQM rendszeresen auditálja (*Mutual Joint Audit*, MJA) a laborokat. Azon OMCL-ek auditja, amelyek az egész Unióra érvényes OCABR-ot végeznek részletesebb, magasabb szinten történik, a laborok saját nemzeti akkreditációs szervezetük auditjától függetlenül.

Az OMCL-ek elvégzik a készítményspecifikus vizsgálatokat az OCABR kiadásához. Ezek az ún. felszabadító (*release*) vizsgálatok. Az OMCL továbbá (soron kívül) vizsgálatokat végez pl. gyártási helyváltozás, a gyártási folyamat szignifikáns változása, kirívó eltérések, az ellenőrző vizsgálatok nem várt eltérése, kritikus GMP hiba vagy akár súlyos, nem várt, oltást követő esemény miatt.

OLTÓANYAG-ELLENŐRZÉS ÉS FORGALOMBA HOZATAL MAGYARORSZÁGON

Magyarországon több évtizedes múltra tekint vissza az oltóanyaggyártás és az ehhez szorosan tartozó -ellenőrzés. A 2000-es évek elejére folyamatosan külföldi készítmények váltották fel a hazai gyártásúakat (pl. diftéria, veszettség, polio, BCG). Az ezredforduló óta csak az influenza elleni oltóanyaggyártás maradt hazánkban.

Immunbiológiai készítmények esetén mindig elsődleges szempont, hogy a vakcina biztonságos és immunogén legyen. Tudnunk kell azt is, hogy akár hazai, akár Európai Unió oltóanyagáról legyen szó, a felhasználás előtt mindig hatósági ellenőrző laboratóriumi vizsgálat szabadítja fel „végrelegesen” az adott tételt. Már 1951-től hármas ellenőrzés történt: gyártói, minőségellenőri és hatósági laboratóriumi vizsgálat. Ezen vizsgálatok mindig az adott kor jogi szabályozásának megfelelően történtek. Az Unió jogszabályok a hazai jogrendbe jogharmonizációval kerültek be. Az oltóanyag-ellenőrzés legfontosabb hazai szabályozását a **2. keretes rész** foglalja össze. Gyógyszerkészítmények esetében törvényi szintű szabályozás a 2005.évi XCV. törvény (Gyógyszerszertörvény) az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról [5]. Kormányrendeletek közül a 28/2015. (II.25.) Kormányrendelet nevezi meg a gyógyszerészeti államigazgatási szervet – OGYÉI-t [6]. A 450/2017. (XII.27.) Kormányrendelet a forgalomba hozatalt és a gyártá-

HAZAI SZABÁLYOZÁS

- **2005. évi XCV. törvény** Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályzó törvények módosításáról (Gytv.)
- **28/2015. (II. 25.) Korm. Rendelet** az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetéről (gyógyszerészeti államigazgatási szerv)
- **450/2017. (XII. 27.) Korm. Rendelet** az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalombahozatalának és gyártásának engedélyezéséről
- **531/2017. (XII. 29.) Korm. Rendelet** az egyes közérdeken alapuló kényszerítő indok alapján eljáró szakhatóságok kijelöléséről
- **18/1998. (VI. 3.) NM Rendelet** a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről
- **488/2020. (XI. 11.) Korm. Rendelet** a biztonságos veszélyhelyzeti gyógyszerellátáshoz szükséges egyes intézkedésekről

2. keretes rész Hazai szabályozás jogszabályai

si tétel felszabadítást [7], míg az 531/2017. (XII.29.) Kormányrendelet az engedélyezési eljárásban résztvevő szakhatóságokat nevezi meg [8]. A SARS-CoV-2 okozta világjárvány miatt jelent meg a biztonságos veszélyhelyzeti gyógyszerellátáshoz szükséges intézkedéseket rögzítő 488/2020.(XI.11.) Kormányrendelet [9].

Hazánkban a forgalombahozatali engedély kiadására a gyógyszerészeti államigazgatási szerv, az OGYÉI jogosult. Az engedélyezési eljárásban – rendeletileg kijelölve (531/2017. (XII.29.) Korm. rend.) az NNK szakhatóságként vesz részt és szakhatósági állásfoglalás formájában nyilatkozik arról, hogy a nevezett immunbiológiai készítmény emberben használható. Jelenleg az NNK több, mint 60 vakcina esetében adhat állásfoglalást. A forgalombahozatali engedély kiadásának minimumfeltételei az Unió részben felsorolásra kerültek. Magyarországon az OGYÉI értékeli és engedélyez a decentralizált/MRP-s és nemzeti eljárások esetén. A centralizált eljárásban pedig részt vehet, segítve az EMA munkáját [10]. Az

OGYÉI által kiadott forgalombahozatali engedély 5 évre szól. Megújítási kérelemre, megfelelőség esetén a forgalombahozatali engedély korlátlan ideig lesz érvényes. Az engedélyben kerül rögzítésre, hogy az adott készítmény egyes gyártási tételei csak akkor kerülhetnek forgalomba, ha azokat hatósági laboratórium megvizsgálta és felhasználásra alkalmasnak találta.

A COVID-19 vakcinák hazai engedélyezésük után ideiglenes, 6 hónapig érvényes forgalombahozatali engedélyt kaptak, mely egyszer további 6 hónal meghosszabbítható. Új készítmények révén ezen engedélyek további kitételeket is tartalmaznak, pl. vizsgálatokra, fokozott felügyeletre, farmakovigilanciára vonatkozóan.

OLTÓANYAGOK BESZERZÉSE

Itt érdemes megemlíteni a hazai oltóanyag-beszerzés lehetséges útjait. Az életkorhoz kötött, kötelező védőoltások esetén az állam biztosítja az anyagi forrást, ezáltal mindenki számára elérhetőek ezen oltóanyagok. A készítmények beszerzéséről a 18/1998. (VI.3.) NM rendelet hatályos változata szerint az Országos Tisztifőorvos köteles gondoskodni [11]. Közbeszerzési eljárás keretében, a pályázatok közül szakmai döntéssel kerülnek kiválasztásra az oltóanyagok.

A javasolt védőoltások döntően nagykereskedőkon keresztül érkeznek az országba. Az oltóorvos (házi gyermekorvos, háziorvos, üzemorvos, oltóközpontok és védőoltási tanácsadók orvosai) vényfelírással biztosítja a gyógyszerértékesítést, az oltóanyag árát az állampolgár fizeti meg.

Amennyiben olyan készítményre van szükség, ami az adott időpontban Magyarországon nem áll rendelkezésre, az OGYÉI egyedi import engedélyével beszerezhető. Érkezhet hazánkba kontingens engedéllyel (OGYÉI) is oltóanyag. Ezen esetben egy másik tagállam által már elfogadott, felszabadított tételből érkezik – nagykereskedőn keresztül – mennyiség. A jelenlegi járványügyi helyzetben a COVID-19 vakcinák behozatala Unió elosztás vagy a 488/2020. (XI.11.) Korm. rendeletben meghatározottak szerint történik.

OLTÓANYAGOK FELSZABADÍTÁSA

A már említett tételenkénti felszabadítás célja, hogy minden egyes gyártási szám esetében biztosítva legyen a törzskönyvezéskor meghatározott és a forgalombahozatali engedélyben rögzített (gyártási ellenőrzés) minőségi követelmény.

Az immunbiológiai készítmények gyártási folyamata ún. *seed lot* rendszerben történik. Ez azt jelenti, hogy az egymást követő gyártási tételek ugyanabból az oltócsíra törzstételből (*masterseed*, MS) készülnek, amely egyetlen mikroorganizmus tenyészet, egységes és stabil, tárolása -70°C -on vagy liofilizálva történik. A *masterseed*-ből készül a gyártáshoz szükséges oltócsíra szaporítótétel (*working seed*, WS). Ennek eredetét, az átoltások számát, gyakoriságát rögzítik. A WS-el beoltott, egy termelési ciklusban learatott közti termék utáni letöltés előtti késztermékben (*final bulk*, FB) már minden gyártási lépés megtörtént (pl. inaktiválás, attenuálás, adjuválás, tartósítószer alkalmazása, hígítás stb.). A kész gyártási tétel (*final lot*, FL, *batch*) az, ami ugyanabból a FB-ből készül és/vagy amit egyszerre liofilizálnak, illetve amit megszakítás nélküli munkafolyamattal töltenek, zárnak le.

Az NNK számára a már említett jogszabályok közül a 450/2017. (XII.27.) Korm. rendelet adja meg a jogot a gyártási tétel felszabadításra. Az NNK eltekint laboratóriumi ellenőrző vizsgálatoktól, amennyiben más hatósági laboratórium már ellenőrizte a tételt. A jelenlegi veszélyhelyzetben érvényes 488/2020. (XI.11.) Kormányrendelet meghivatkozta ezt, lehetővé téve, hogy a COVID-19 vakcinák esetében is alkalmazásra kerülhessen a megfelelő dokumentáción alapuló gyártási tétel felszabadítás. Gyártási tétel felszabadításkor a megfelelést az NNK többféle dokumentummal igazolhatja. Hazai felhasználásra nemzeti Hatósági bizonyítvány, szakértői vélemény, míg Európán kívülre *WHO Certificate* vagy *Quality Report* kerülhet kiadásra.

A felszabadítás útjai

A gyártási tétel felszabadítás 2004-től kétféle úton történhet. Az egyik út amikor a benyújtott dokumentumok ellenőrzése alapján történik a felszabadítás, mivel már egy másik hatósági ellenőrző laboratórium elvégezte a vizsgálatokat. Megfelelés esetén 8 napon belül az NNK kiadja a nemzeti Hatósági bizonyítványt. Ez a folyamat zajlik minden Európai Unióban forgalmazott készítmény esetében, legyen az életkorhoz kötött kötelező és egyéb ajánlott oltáshoz alkalmazott vagy centrálisan engedélyezett COVID-19 vakcina.

Benyújtásra kerül egy ún. forgalmazási adatlap, mely tartalmazza többek közt a vakcina nevét, gyártási számát, a tétel forgalmazni kívánt mennyiségét, az OCABR-t kiadó OMCL megnevezését (ahol elvé-

gezték a független hatósági laboratóriumi vizsgálatokat). Szükség van az EU-OCABR bizonyítvány másolatára, a gyártói analitikai vizsgálatok jegyzőkönyvére, az 1/2009. (I.30.) EüM rendelet 1. számú melléklete szerinti igazgatási szolgáltatási díj befizetési igazolására és egy bemutató mintára [12]. Ez utóbbin a dokumentumban szereplő adatok (név, gyártási szám, lejárat idő) ellenőrzése fizikálisan is megtörténik. Az Európai Unió COVID-19 vakcinák esetében a központi betárolási helyről az országba behozott mennyiséget igazoló átadás-átvételi jegyzőkönyv is szükséges.

A másik út a dokumentumok és konkrét minőségellenőrző laboratóriumi vizsgálatok alapján történő felszabadítás. Erre akkor kerül sor, ha a forgalmazni kívánt készítmény nem rendelkezik EU-OCABR-al, vagy az NNK a független hatósági laboratórium, az OMCL (pl. a hazai gyártású influenza elleni oltóanyag, vagy nem EU-ban engedélyezett COVID-19 vakcinák). A benyújtandó dokumentumok részben megegyeznek az előzőekben felsoroltakkal: forgalmazási adatlap, gyártói vizsgálatok összefoglaló jegyzőkönyve, vizsgálati minta (bulk, lot) vizsgálatra alkalmas mennyiségben, igazgatási szolgáltatási díj igazolás és egy véglegminta, amely formában, tartalommal forgalmazásra kerül (doboz, kiszerezési egység, ampulla/üveg/fecskendő, tű van/nincs, OGYÉI által jóváhagyott betegtájékoztató). Megfelelés esetén az NNK a vizsgálatokhoz szükséges minták beérkezéséig számított, esetleges ismétlést is magában foglaló, 60 napon belül adja ki a Hatósági bizonyítványt vagy Szakértői véleményt.

Még egyszer fontos kiemelni, hogy a tételeken elvégzett hatósági laboratóriumi minőségellenőrző vizsgálatok az adott készítmény forgalombahozatali engedélyében rögzített minőségi követelmények meglétét ellenőrzi egy gyártótól független laboratóriumban. Ezen laboratóriumi minőségellenőrző vizsgálatok a gyártói módszerekkel, standardokkal, referencia mintákkal (kitekkel) történik, tehát a gyártói vizsgálatok egy része kerül független hatósági laboratóriumban ellenőrzésre.

Speciális követelmények

Az oltóanyag-engedélyezés és -ellenőrzés követelményrendszere általános és speciális előírásokon, ajánlásokon alapul. Az általános követelményekről (direktívák, törvények, kormányrendeletek, rendeletek) az Unió és hazai szabályozás kapcsán már szó

VIZSGÁLATOK

Megfelelőségi vizsgálatok

- megtekintés
- inaktiválás
- azonosság
- általános ártalmatlanság
- sterilitás
- tisztaság
- reziduális, élőképes vírus vizsgálat
- mikoplazma szennyezettség

Határérték vizsgálatok

- antigéntartalom
- hatékonyság (*potency*)
- bakteriális endotoxin tartalom
- pH meghatározás
- töltési térfogat mérés
- ozmolaritás
- alumíniumtartalom
- inaktiválószer
- integritás

3. keretes rész Vizsgálatok összefoglalása

esett. A speciális – oltóanyagok antigén típusa szerinti – követelmények, ajánlások egyik része azt mutatja meg, „mikor, mit” kell vizsgálni egy készítmény gyártása során (gyártásközi vizsgálatok), valamint a végterméken (gyártói felszabadító és hatásági ellenőrző vizsgálatok). Ide soroljuk a WHO-*Technical Report Series*-eket (TRS) [13]. Az Unióban az EDQM-OMCL-Guideline-okat, továbbá az amerikai FDA és ausztrál *Therapeutic Good Administration* (Ausztál Gyógyszerfelügyeleti Hatóság, TGA) ajánlásokat. A laborok a tagállamok által elfogadott ajánlások és az Európai Gyógyszerkönyvi monográfiák szerint, a gyártók módszereit alkalmazva végzik a vizsgálatokat. Az Unió OMCL-Guideline-ok, melyek az OMCL-ek egyetértésével kerültek kialakításra a COVID-19 vakcinákra vonatkozóan is rendelkezésre állnak mind a gyártók, mind az OMCL-ek számára.

Az elvégzendő vizsgálatok körét és időzítését (pl. melyik gyártási lépésnél kell elvégezni) befolyásolja az adott oltóanyag összetétele, azon belül is az antigén típusa (élő- attenuált, elölt, aleggység, peptid alapú, *Virus Like Particula*, poliszacharid- konjugált, vektor-replikálódó, nem replikálódó, nukleinsav alapú – DNS, RNS). A vizsgálatok kiterjednek a gyártás során alkalmazott antigén szaporítására alkalmazott szövet (pl. vero), inaktiválószer (pl. formaldehid), adjuváns (polietilén-glikol, alumínium hidroxid), tartósítószer (tiomerzál), antibiotikum, illetve ezek maradékainak kimutatására.

A speciális ajánlások másik része a „hogyan?” kérdésre mondja meg a válaszlehetőségeket. A Gyógyszerkönyvek (Európai, Amerikai, Ausztál, nemze-

ti gyógyszerkönyvek) a módszereket és követelményeket, az egyes vizsgálatok specifikációit adják meg. A vizsgálatok két nagy csoportba sorolhatók. Az ún. megfelelést megállapító vizsgálatok az igen-nem/van-nincs kérdésre adnak választ. Ide tartozó vizsgálatok például a megtekintés, inaktiválás, azonosság, általános ártalmatlanság, sterilitás, tisztaság, reziduális élőképes vírus vizsgálat, mikoplazma szennyezettség.

A vizsgálatok másik csoportja az ún. „határérték” vizsgálatok, ahol vagy minimum-maximum értéket adnak meg, vagy két érték közötti intervallumot. Határérték vizsgálatok például az antigéntartalom, hatékonyság, bakteriális endotoxin tartalom, pH meghatározás, töltési térfogat mérés, ozmolaritás, alumíniumtartalom, inaktiválószer, integritás teszt (**3. keretes rész**).

Az Unió vakcinák – beleértve a COVID-19 vakcinákat is – esetében az OMCL guideline-ok határozzák meg a vizsgálatok körét. A nem Unió COVID-19 vakcináknál az elvégzendő vizsgálatokat a három hazai OMCL (OGYÉI, NNK, NÉBIH) közösen állapította meg.

A hazai felhasználásra felszabadított gyártási tételek száma évenként változó. Átlag évi 200 tételről készül dokumentum értékelésen alapuló felszabadítás. Ehhez jön hozzá minden évben a hazai gyártású influenza elleni oltóanyag tételeinek laboratóriumi minőségellenőrző vizsgálatokon alapuló engedélyezése. A 2021-es évben a járványügyi veszélyhelyzetben Magyarországra érkezett COVID-19 vakcinák esetében több, mint 110 gyártási szám felszabadítás történt

(2021. május 31.-ig). Ennek kb. fele volt dokumentáció értékelésen alapuló és fele dokumentáció és laboratóriumi minőségellenőrző vizsgálaton alapuló.

ÖSSZEGZÉS

Az oltóanyagok engedélyezése, gyártási tétel felszabadítása mind az Európai Unióban, mind jogharmonizáció révén Magyarországon megfelelően szabályozott folyamatok. Az Unióban az engedélyezésben az EMA, gyártási tétel felszabadításban az EDQM/OMCL hálózat játszik szerepet. EU alapelv hogy OMCL által felszabadításra került, OCABR-al rendelkező készítményt a többi tagállam elfogadja, azon további vizsgálatot nem végez. Magyarországon az immunbiológiai készítmények, így az oltóanyagok hazai forgalmazásának engedélyezését az OGYÉI végzi. Az NNK rendeletileg kijelölt szakhatóságként vesz részt. Az NNK – szintén jogi alapon – végzi az engedélyezett készítmények minden egyes gyártási tételének felszabadítását. A csak dokumentum és dokumentum értékelés mellett laboratóriumi minőségellenőrző vizsgálatot végzett gyártási tétel felszabadítás végén a megfelelésről Hatósági bizonyítvány, szakértői vélemény kerül kiadásra. A gyártási tételek többszintű ellenőrzése nem új keletű, több évtizedes múltra tekint vissza. A 2021. év járványügyi veszélyhelyzetben új jogszabály kiegészítéssel tulajdonképpen ugyanazok a folyamatok, ellenőrzések zajlanak, mint a COVID-19 előtt, és a nem COVID-19 vakcinák esetében is.

Irodalom

1. 2001/83/EC direktívájának 114. cikkelye – **2.** 2004/27/EC direktívája – **3.** GMP: 2003/94/EK – **4.** EDQM honlap (www.edqm.eu) – **5.** 2005.évi XCV. törvény (Gyógyszertörvény) az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról. – **6.** 28/2015. (II.25.) Kormányrendelet az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettről. – **7.** 450/2017.

(XII.27.) Kormányrendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről. – **8.** 531/2017. (XII.29.) Kormányrendelet az egyes közérdeken alapuló kényszerítő indokok alapján eljáró szakhatóságok kijelöléséről. – **9.** 488/2020. (XI.11.) Kormányrendelet a biztonságos veszélyhelyzeti gyógyszerellátáshoz szükséges egyes intézkedésekről. – **10.** OGYÉI honlap (www.ogyei.gov.hu – engedélyezési eljárások) – **11.** 18/1998. (VI.3.) NM rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről. – **12.** 1/2009. (I.30.) EüM rendelet az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat egyes közigazgatási eljárásairól és igazgatási jellegű szolgáltatásairól fizetendő díjakról. – **13.** www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/en

PAULINY Zs: *Licensing and quality control of immunobiological products (vaccines) in the European Union and Hungary*

Vaccines are authorized in the European Union by the European Commission on a proposal from the European Medicines Agency (EMA). The placing on the market of immunobiological products in Hungary is authorized by the National Institute of Pharmacy and Food (OGYÉI). In this procedure, the National Center for Public Health (NNK) participates as a designated specialist authority, preparing a specialist authority resolution. Each batch of registered, authorized vaccines undergoes multi-level laboratory testing. The process is also ensured by multi-level regulations, requirements and legislation, applying the principles of quality assurance. OGYÉI and NNK are members of the European Network of Official Control Laboratories (OMCL), together with NÉBIH, which examines veterinary medicinal products.

In Hungary, the National Public Health Center is entitled to release batches of vaccines on the basis of legislation, which is also valid in the current epidemiological situation, in connection with the approved COVID-19 vaccines. The purpose of this paper is to describe EU and domestic regulations, batch release, and to present laboratory tests used during quality control.

Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK), Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály (JIF),
Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály (JVS), Immunbiológiai Készítmények Minőségellenőrzése (IKME)
e-mail: paulinyzsuzsanna@nnk.gov.hu



Budai Livia

Intím higiénia

Középpontban az egészséges hüvelyflóra

A hüvelyben élő mikroorganizmusok összessége, a vaginális mikrobiom, az elmúlt évek kutatásainak eredményeként egyre inkább ismertté válik. Bebizonyosodott, hogy az egészséges hüvelyflóra a vaginális fertőzések megelőzésében, a megtermékenyítés és a terhesség folyamataiban is létfontosságú. Áttekintjük, hogy milyen endogén vagy exogén tényezők vezethetnek vaginális diszbiózishoz, illetve miként fejthetik ki kedvező hatásukat a vaginális mikrobiomra a különféle pre- vagy probiotikus termékek, illetve a tejsavas készítmények.

A NŐ ÉLETCIKLUSOKKAL ÖSSZHANGBAN LÉVŐ HÜVELYFLÓRA

A nő élete során a hüvelyflóra jelentős változásokon megy keresztül, ami a hüvelyben mérhető kémhatás révén is nyomon követhető (**I. táblázat**) [1].

Az anyaméhben az anyai ösztrogén hatására a lánymagzatok hüvelyének a nyálkahártyája megvastagodik, és abban glikogén rakódik le. Mindez a glikogént táplálékul hasznosítani képes baktériumok megtelepedésének kedvez. Születést követően az anyai eredetű ösztrogén metabolizálódik, ami a hüvelynyálkahártya elvékonyodásához és a glikogént hasznosító baktériumok számának a csökkenéséhez vezet. A serdülőkor kezdetével ösztrogén hatására ismét fokozatosan vastagodni kezd a hüvely nyálkahártyája, teret engedve a *Lactobacillus*oknak. Ebben az időszakban fokozatosan alakul ki a felnőtt nők hüvelyére jellemző bakteriális flóra. A menopauza alatti változásokat követően a hüvelyflóra meglehetősen stabil összetételű marad.

KULCSSZEREPE A LACTOBACILLUSOK

Felnőtt nőknél az egészséges hüvelyflóra meglehetősen nagy fluktuációkkal írható le. Az interindividuális különbségeken túl egyetlen nő esetén is – a menst-

ruációs ciklus hormonális változásaihoz igazodva – változik a hüvelyflóra. Abban azonban egyetértés mutatkozik, hogy az egészséges vaginális flórát különféle *Lactobacillus*ok (ún. Döderlein-baktériumok) – elsősorban *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* és *L. jensenii* – uralják. Jelenleg körülbelül 150 különféle *Lactobacillus* törzs ismert, amik – egyéntől, rassztól, földrajzi helytől is függően – szerepet kapnak a hüvely mikroflórájának kialakításában [1,2].

A hüvelyt kolonizáló *Lactobacillus*ok glikogénből történő tejsav-termelése az egyik fő tényező, ami a vaginális mikrobiom fiziológiás hatásait megalapozza. A tejsav szerepet játszik a különféle, hüvelybe jutó patogének elpusztításában, így az megvédhet a *Chlamydia trachomatis*, az *Escherichia coli*, a *Neisseria gonorrhoeae*, valamint bizonyos nemi úton terjedő vírusok pl. herpes simplex vírus 2, HIV-1 okozta fertőzésektől [1-4]. A tejsav mellett a *Lactobacillus*ok által termelt hidrogén-peroxid is szerepet kap a kórokozók szembeni védelemben. Hangsúlyozandó azonban, hogy az egészséges hüvelyben található tejsavkoncentráció mintegy hat nagyságrenddel hatékonyabban csökkenti számos, a bakteriális vaginózissal kapcsolatba hozható baktérium számát, mint a hidrogén-peroxid [5]. A hangsúly nem csupán a tejsav által biztosított kémhatáson van: a 4,5-ös kémhatású tejsavas rendszer antimikrobiális hatása nagyságrendek-

I. táblázat A hüvelyi pH értéke a nők különböző életciklusaiban [1-4]

Életciklus	Hüvelyi kémhatás
Újszülöttkor	pH ~ 4-5
Gyermeckor	pH ~ 7-8
Kamaszkor	pH ~ 5-7
Felnőttkor (termékeny nő)	pH ~ 3,8-4,5
Terhesség	pH ~ 3,8-4,0
Menopauza	pH ~ 6-7

kel nagyobb, mint az ugyanolyan kémhatású sósavé [5]. Az egészséges állapotban kb. 110 mM-os tejsavkoncentráció diszbiózis esetén kevesebb, mint 20 mM-ra csökken. A tejsav mennyiségének csökkenésével párhuzamosan egyéb szerves savak, mint ecetsav, propionsav és vajsav jelennek meg egyre nagyobb mennyiségben a hüvelyben [5].

A tejsav- és hidrogén-peroxid-termelés mellett a *Lactobacillusok* fizikai barriert jelentő ún. mikrokolóniákat képeznek a hüvely falán, és több kórokozó számára megnehezítik a hüvely nyálkahártyáján való megtapadást. Továbbá, a *Lactobacillusok* nyáktermelésre ösztönzik a hüvelynyálkahártyát, és az abban zajló immunológiai folyamatokat is előnyösen módosítják [1-4].

Az intim fertőzések prevencióján túl a hüvelyflóra egészsége a fogamzóképessegre is hatással van. Az infertilis nőknél gyakrabban igazolható bakteriális vaginózis, mint a fertilis társaiknál. A hüvely bakteriális fertőzése a vetélés és a koraszülés kockázatát is növeli. Emellett, a „lombikbébi” program sikerét is befolyásolja a vaginális mikrobiom; a *Lactobacillusok* által erősen dominált hüvelyflórájú nők esetén mutatkozik a legmagasabbnak az *in vitro* fertilizációs (IVF) ráta [1].

KÖNNYEN MEGBONTHATÓ EGYENSÚLY

A hüvelyflórának a fiziológiás egyensúlyából való kibillenése diszbiózishoz vezet. A diszbiózis definiálása nehéz feladat, mivel számos mikroorganizmus mind eubiózis, mind pedig diszbiózis esetén jelen van a hüvelyben; a hangsúly ez esetben az arányokra helyeződik. A hüvelygombát okozó *Candida albicans* a nők mintegy 30 %-ánál az egészséges hüvelyflóra része, a probléma akkor jelentkezik, ha a mikrokörnyezet lehetővé teszi az aránytalan nagy mértékű elszaporodását [1,2].

A diszbiózis endogén vagy exogén faktorokra is visszavezethető: akut vagy krónikus betegségek, fizikai vagy emocionális stressz, immunszuppresszáns gyógyszerek szedése, antibiotikumok vagy hormonális fogamzásgátlók alkalmazása, illetve hüvelyben használt spermicidok is okozhatnak diszbiózist.

A HÜVELYI KÉMHATÁS VÉDELME

Az eubiózis fenntartása érdekében lényeges a megfelelő hüvelyi kémhatás biztosítása. A különböző okokból megemelkedő hüvelyi pH alacsonyabb tejsavkon-



centrációt sejtet, a *Lactobacillusok* számának csökkenésére utal, ami diszbiózis kialakulásával fenyegethet [1,2].

Termékeny felnőtt nőknél a hüvelyben uralkodó pH ideális esetben 3,8 és 4,5 közötti. Ezt a pH-értéket kedvezőtlenül megemelheti a menstruációs vérzés (a vér pH-ja 7,4), az óvszerhasználat nélküli szexuális érintkezések során hüvelybe kerülő ejakulátum (az ejakulátum pH-értéke 7,1), a rendszeres vagy gyakori – nem orvosi javallatra történő – hüvelyi irrigálás, illetve a nem megfelelő kémhatású tisztálkodószerek használata (az intim mosakodásra szolgáló készítmények pH-ja optimális esetben 3,8 és 4,5 közé esik) [1,2].

PROBIOTIKUMOK, PREBIOTIKUMOK, TEJSAV

Már egy 1996-ban publikált vizsgálat is rámutatott arra, hogy több *Lactobacillus* baktérium található azoknak a nőknek a rectumában és vaginájában, akik *L. acidophilus*-tartalmú joghurtot fogyasztanak [6]. Későbbi vizsgálatok alátámasztották azt, hogy a *Lactobacillus* törzseket tartalmazó probiotikumok (leggyakrabban a *Lactobacillus acidophilus*) vaginális vagy *per os* adagolása, a vizsgálatok szerinti $\geq 10^7$ kolóniaformáló egység (CFU)/nap és $2,5 \times 10^{10}$ CFU/nap közötti adagokban hozzájárulhat a hüvelyflóra egyensúlyának megőrzéséhez, károsodást követően annak helyreállításához (adagolási időtartamban egyelőre nincs egyértelmű iránymutató adat) [7]. Egy 2019-ben publikált, 10 korábbi vizsgálaton nyugvó meta-análízis alapján a probiotikumok alkalmazása biztonságos, és mind rövid-, mind hosszú távon előnyös hatású lehet a bakteriális vaginózis – mint a diszbiózis leggyakoribb formájának – kezelésében [8]. Még további, széleskörű klinikai vizsgálatokra van azonban szükség ahhoz, hogy a különféle probiotikus törzs(ek)hez rendelhető hatás egyértelműen leírható legyen [1,2,5].

A tejsavas készítmények intravaginális alkalmazása is elősegítheti azt, hogy a hüvelyben helyreálljon a fiziológias kémhatás, visszaépüljön az eubiózisra jellemző vaginális flóra [9]. Az 5–7 napon keresztül napi egyszer a hüvelyben alkalmazott 0,5–1%-os tejsav hozzájárul a bakteriális hüvelyfertőzéssel járó panaszok enyhüléséhez, akár önmagában, akár gyógyszeres kezeléssel (pl. metronidazol) kombináltan alkalmazzák a tejsavat. Egy vizsgálat alapján a tejsavval kezelt nők 83%-ánál be is következik a jótékony baktériumokkal való re-kolonizáció, szemben a placebo-kezelésben részesülőknél tapasztalt 10%-os aránnyal [5].

A *Lactobacillusok* tápanyagául és energiaforrássául szolgáló, prebiotikumként funkcionáló glikogén is hozzájárulhat az egészséges hüvelyi mikrokörnyezet megteremtéséhez és a *Lactobacillusokkal* való re-kolonizációhoz [5,10].

Irodalom

1. Younes JA, Lievens E, et al. Women and their microbes: The unexpected friendship. Trends Microbiol. 2018;26:16-32. – 2. Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. J Infect Dis. 2016;214:S36-41. – 3. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz

MM. Menopause and the vaginal microbiome. Maturitas. 2016;91:42-50. – 4. Freitas AC, Chaban B, et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. Sci Rep. 2017;7:9212. – 5. Tachedjian G, Aldunate M, et al. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. Res Microbiol. 2017;168:782-92. – 6. Shalev E, Battino S, et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. Arch Fam Med. 1996;5:593-6. – 7. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10:1461. – 8. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:3859. – 9. Decena DC, Co JT, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32:243-51. – 10. Mirmonsef P, Hotton AL, et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. PLoS One. 2014;9:e102467.

BUDAI L: *Intimate hygiene – with focus on vaginal microbiome*



A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatók



Kalydi György

Mannó Alajos és az Orvosságyszerészi vegytan

205 éve született és 175 éve halt meg a nyelvújító gyógyszerész

Manapság a tudomány minden területének megvan a maga szakirodalma, de ez nem volt mindig így. Az 1800-as évek elején rendkívül nehéz volt magyarul írt tudományos könyveket, közleményeket találni. Igazi küzdelem volt, ha egy szakértő magyarul akarta tájékoztatni kortárs tudóstársait. *Mannó Alajos*, akiről közleményünk cikkünk szól, ilyen úttörő munkát végzett.

KÜZDELEM AZ ANYANYELVÉRT

„Jegyezd meg e nagy igazságot, hogy soha a földnek golyóbisán egy nemzet sem tehette addig magáévá a bölcsességet, valameddig a tudományokat a maga anyanyelvébe be nem húzta. Minden nemzet a maga nyelvén lett tudós, de idegenen sohasem.” Bessenyei György gondolatai Mária Terézia uralkodásának idején, 1778-ban születtek, amikor a tudomány nyelve a latin volt. Hogy ezt még rendeletileg is megerősítsék az 1777-ben kiadott *Ratio Educationis* a latint tette kötelezővé a magyar közoktatásban. Pár évvel később 1784-ben fia, II. József kiadta nyelvrendeletét. Ez azt jelentette, hogy németül írták a törvényrendeleteket, német lett az ügyintézés nyelve, németül oktatott a főiskolákon. Hivatali, tanári állást pedig nem tölthetett be olyan személy, aki nem beszélte ezt a nyelvet. Ez óriási felháborodást váltott ki hazánkban. A kalapos király azonban elszánta magát akarta keresztülvitelére. Ezek után villámcsapásként hatott *Johann Gottfried von Herder* német történetfilozófus 1791-ben megjelent, *Gondolatok az emberiség történetének filozófiájához* című műve, amelyben a magyaroknak igencsak sötét jövőt jósol. Eszerint: „A magyarok, mint az ország lakosainak legcsekélyebb része, most szlávok, németek, románok és más népek közé vannak beékelve, s századok múltán talán nyelvüket is alig lehet felfedezni.” Katalizátorként hatottak ezek a gondolatok, és egyre több magyar nyelvű kiadvány jelent meg hazánkban. Néhány, a teljesség igénye nélkül: Kazinczy, Baróti Szabó Dávid és Batányi szerkesztésében a *Magyar Museum*, Kármán József tollából az *Uránia*. Rát Mátyás kiadásában a *Magyar Hírmondó*. Később a *Tudományos Gyűjte-*



Kalydi György 1992-ben végzett a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem Természettudományi Karának matematika-kémia szakán. Azóta a győri Krúdy Gyula Gimnáziumban tanít matematikát és kémiát. Szabadidejében szívesen foglalkozik kémiával, illetve tudománytörténettel. Számos cikket publikált a Középiskolai Kémiai Lapokban és a Kémia Tanításában. Két könyve jelent meg: 2001-ben, *Fejezetek a kémia történetéből*, 2005-ben pedig *Arcképek a magyar tudománytörténetből* címmel.

mény, amelyben tudományos és irodalmi írások egyaránt megjelentek.

A nyelv, amit használunk, identitásunk egyik legfőbb kifejezője. Logikus tehát, hogy a 18. század végén a Habsburg uralomtól való függetlenedés egyik eszközének sokan a nyelv fejlesztését látták. A nyelvújítás nem csak a szókészletet érintette, hanem az idegen szavak helyettesítését, a stílusújítást és az egységes nyelv megteremtését. A nyelvújítás legfontosabb eszközei az egyszerűsítés és az új szavak létrehozása volt.

A Kazinczy-féle nyelvújítási láz áterjedt a kémiára is. A természettudomány területén nagyon nehéz volt a helyzet, hiszen nem volt magyar szaknyelv, nem voltak megfelelő szavak, kifejezések a kémiában, fizikában és az orvostudományban sem. Az első magyar nyelvű kémiával foglalkozó könyvet Nyulas Ferenc írta Kolozsvárott, és 1800-ban jelent meg. Valójában analitikai kémia, azaz vízelemzés volt, és az egyik első próbálkozás a magyar szakszavak területén. A kémia teljes vertikumát Kovács Mihály dolgozta fel 1807-ben. A szaknyelv igazi nagy újítója Schuster János, majd később Bugát Pál, Nendtvich Károly és Irinyi János. Az utóbbi csoportba tartozott Mannó Ala-

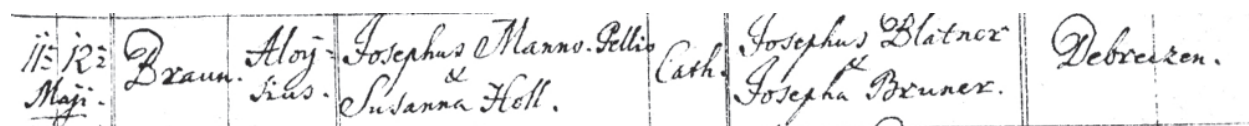
jos is, aki fiatal gyógyszerészként minden energiáját arra áldozta, hogy a magyar kémiai, orvosi szaknyelvet hirdesse, terjessze.

MANNÓ ALAJOS ÉLETÚTJA

1816. május 12-én született Debrecenben elszegényedett, 9 gyermekes római katolikus család ötödik gyermekeként (1. ábra). Édesapja Mannó József, édesanyja Holl Zsuzsanna. A vagyontalan szülők a gyereket mindenképpen taníttatni akarták, ezért 1822-ben beíratták a kegyes rendűek közéletanodájába. A rend alapvető célja a szegények és árvák felkarolása, taníttatása volt. Az oktatásban pedig a piarista eszményt, a *pietas et litterae* azaz az erkölcs és tudomány kettősségét tartották szem előtt. A piaristák magyar rendtartományában fontos volt még a magyar nyelv oktatása, a tudományok megszerettetése és a hazafias szellemű nevelés. Mindhárom eszményt sikerült Mannóba táplálni, hiszen később jó hazafiként rengeteg időt fordított egy új kémiai-orvosi nyelv terjesztésére. Úgy érezte a tudományokat csak a saját nyelvükön oktathatják, ehhez viszont magyar szaknyelv szükséges.

1829-ig tanult a piaristáknál, majd 2 évre Pestre költözött és ott tanult. Mivel anyagi támogatást nem kapott, visszaköltözött szülővárosába és egy patikában segédkedett. 1837-ben gyógyszerészi oklevelet szerzett Pesten majd 2 évig egy gyógyszerértárban dolgozott. Ismét anyagi gondjai támadtak, gyógyszerészként pedig kilátástalannak látta a helyzetét, ezért elhagyta a pályát és úgy gondolta, hogy kitanulja az orvosi mesterséget. Ehhez azonban el kellett végezni egy kétéves bölcsészeti kurzust. Ezek után 1842-ben beiratkozott az egyetemre.

Tanulmányai mellett elkezdte fordítani a külföldi szakirodalmat. Ezzel párhuzamosan bekapcsolódott az 1840-es években kibontakozó és a természettudósokat egy csokorba gyűjtő szellemi mozgalomba, tagja lett a Királyi Természettudományi Társulatnak. 1845-ben a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók vándorgyűlésén előadást tartott az arzénról. Óriási megtisztelés lehetett ez a fiatal tudós számára, hiszen ekkor még csak 29 éves volt, és a hallgatóság padsorában ott ült az akkori tudományos élet legjava.



1. ábra Születési anyakönyvi kivonata

ORVOS-GYÓGYSZERÉSZI VEGYTAN.

A MAGY. KIR. T. EGYETEM
ORVOSI KARÁNAK
HELYBENHAGYTÁVAL.

IRÁ
Mannó Alajos
hites gyógyszerész
és a természettani társulat rendes taga.

PESTEN 1842.
Esztergami BEIMEL JÓŠ. sajátjas áruja.

2. ábra Az Orvos-gyógyszerészi vegytan borítója

Szorgalmasan írt a szárnyát bontogató vegytan, gyógyszerészet témában, és fordította a külföldi szakirodalmat. Először megjelent a *Vegyteni Gyógyszerisme* című könyve aztán az *Orvos-gyógyszerészi vegytan* (2. ábra), majd a *Mezőgazdaság népszerű kézikönyve*, amit németből fordított. A sok nélkülözés azonban aláasta egészségét és negyedéves orvostanhallgató korában, 1846. január 13-án tüdőbajban (ugyanúgy, mint mestere, példaképe Schuster János) meghalt Pesten.

FŐ MŰVE, AZ ORVOS-GYÓGYSZERÉSZI VEGYTAN

A maga nemében első, hiszen a gyógyszerészek számára íródott, alapvető kémiai ismereteket tartalmazó könyv még addig nem jelent meg. Tartalmát tekintve átfogó, gyakorló gyógyszerészek számára használható, nyelvezete alapján a ma embere számára nehezen ol-



vasható mű. (Valójában nem minden előzmény nélkül született a könyv, hiszen 1841-ben megjelent a *Vegyteni Gyógyszerisme* című írása, amely gyakorló gyógyszerészeknek szólt.) Az Orvos-gyógyszerészi vegytant 1842-ben adta ki „a Magyar Királyi Tudományegyetem Orvosi Karának helybenhagyásával”, egyenesen az országos főorvosnak, Stáhly Ignácnak ajánlva.

Rögtön az előszóban kifejti, hogy a tudósokon múlik egy nemzet sorsa, jóléte, felemelkedése. A tudósoknak azonban kommunikálni kell egymással, ehhez pedig elengedhetetlen egy közös nyelv. Ahogy kortársai, ő is érezte a szakmai nyelv szükségességét. „mivel minden mivel nemzet tudományait saját nyelvén írva adhatja az olvasó kezébe mi nálunk csak most van kezdetben; de hol kezdet nincs, ott vég nem lehet.” [1] Közli, hogy a szakszavak magyarosítását nem ő, hanem pályatársai kezdték el, ő csak tovább haladt ezen az úton. Ki is az elődök? Schuster János a pesti egyetem tanára, aki „a vegytan magyarosítás alapkövét megvetette. De ő nem lévén tökéletes magyar, (...) nem ismervén nyelvünk minden rejtélyes tulajdonit, nem győzte le minden elibe gördült nehézségeket.” [1] Így aztán Bugát Pál,

Nendtvich Károly, Irinyi János állt neki a nagy feladatnak. Ők a Schuster által „gyártott” szavakat megreformálták, ahol pedig hiányzott ott pótolták. Ehhez a triumvirátushoz csatlakozott Mannó.

Mindenképpen szólnunk kell a műben szereplő kémiai elemek nevének eredetéről (3. ábra). A természettudományos műnyelv megalkotói arra gondoltak, hogy minden elem neve hasonlítson a legnemesebb fém nevére, az aranyra. Így kaptak a különböző elemek -any, vagy -eny végződést, például:

- *köenny* = hidrogén,
- *éleny* = oxigén,
- *legeny*¹ = nitrogén,
- *büzeny* = bróm,
- *hamany* = kálium,
- *szikany* = nátrium,
- *meszeny* = kalcium,
- *timany* = alumínium,

de lett *széneny* és *vasany* is. Gondoltak a különböző összetételű vegyületekre is. A vas(III)-klorid a *vas-*

¹Érdekesség, hogy Mannónál ékezet nélkül szerepel, míg a szót 1842-ben megalkotó Bugát Pál írásmódja szerint ékezettel írandó: „légeny”.

3

Említtettek megkülönböztése következő: *Stibium* = Sb; *Stannum* = Sn; *Selenium* = Se; mint a következő elemek táblájából jobban kitetszik:

Nevők	Jegyük	Parányszámuk	
		Éleny, O=100	Köenny H=1
Oxygenium = <i>Éleny</i> . O		100	16,026
Nitrogenium = <i>Legeny</i> . N		88,518	14,186
Fluorium = <i>Folany</i> . F		116,900	18,734
Chlorium = <i>Halany</i> . Cl		221,326	35,470
Bromium = <i>Büzeny</i> . Br		489,153	78,392
Jodium = <i>Iblany</i> . J		789,150	126,567
Selenium = <i>Reteny</i> . Se		494,583	79,263
Phosphorus = <i>Vilany</i> . P		196,143	31,436
Arsenicum = <i>Mireny</i> . As		470,042	75,329
Chromium = <i>Festeny</i> . Cr		351,815	56,382
Vanadium = <i>Szineny</i> . V		855,846	137,157
Molybdänium = <i>Olany</i> . Mo		598,520	95,920
Volframium = <i>Seleny</i> . Wo		1183,000	189,500
Borium = <i>Bóran</i> . B		136,204	21,828
Carbonium = <i>Széneny</i> . C		76,438	12,250
Antimonium = <i>Dárdany</i> . Sb		806,452	129,243
Tellurium = <i>Irany</i> . Te		801,760	128,500
Tantalum = <i>Imeny</i> . Ta		1153,715	184,896
Titanium = <i>Kemeny</i> . Ti		303,662	48,661
Silicium = <i>Kovany</i> . Si		277,312	44,442
Hydrogenium = <i>Köenny</i> . H		6,2398	1
Aurum = <i>Arany</i> . Au		1243,013	199,207
Osmium = <i>Szagany</i> . Os		1244,487	199,444
Iridium = <i>Neheny</i> . Ir		1233,499	197,682
Platinum = <i>Éreny</i> . Pt		1233,499	197,682
Rhodium = <i>Röteny</i> . Rh		651,387	104,392
Palladium = <i>Pallany</i> . Pd		665,809	106,708
Hydrargyrum = <i>Higany</i> . Hg		1265,822	202,863

4

Nevők	Jegyük	Parányszámuk	
		Éleny, O=100	Köenny H=1
Argentum = <i>Ezüst(eny)</i> . Ag		1351,607	216,611
Cuprum = <i>Réz(eny)</i> . Cu		395,695	63,415
Uranium = <i>Sárgany</i> . U		2711,358	434,527
Wismuthum = <i>Keneny</i> . Bi		886,918	142,1346
Stannum = <i>Ón(eny)</i> . Sn		735,296	117,840
Plumbum = <i>Ólom v. Ólmány</i> . Pb		1294,498	207,458
Cadmium = <i>Kadany</i> . Cd		696,767	111,665
Cobaltum = <i>Kékeny</i> . Co		368,991	59,135
Niccolum = <i>Álany</i> . Ni		369,675	59,245
Ferrum = <i>Vas(eny)</i> . Fe		339,205	54,363
Zincum = <i>Horgany</i> . Zn		403,226	64,621
Manganium = <i>Cseleny</i> . Mn		345,887	55,432
Cerium = <i>Czereny</i> . Ce		574,70	46,05
Thorium = <i>Tereny</i> . Th		744,00	119,292
Zirconium = <i>Jacany</i> . Zr		420,201	67,340
Aluminium = <i>Timany</i> . Al		171,166	27,432
Yttrium = <i>Pikeny</i> . Y		402,514	64,508
Beryllium = <i>Édeny</i> . Be		331,261	53,088
Magnesium = <i>Kesreny</i> . Mg		158,352	25,378
Calcium = <i>Mészeny</i> . Ca		256,019	41,030
Strontium = <i>Pirany</i> . Sr		547,285	87,709
Baryum = <i>Sulany</i> . Ba		856,880	137,325
Lithium = <i>Lavany</i> . Li		80,375	12,881
Sodium = <i>Szikeny</i> . Na		290,897	46,620
Potassium = <i>Hamany</i> . K		489,916	78,515

Az előadott elemek itt a szerint sorozták, miszerint berz-vegytulajdonukra nézve különböznek egymástól. Az éleny legberztagadóbb, s akint kiasebbednek fokozott berztagadóságukra nézve, mikint az éleny után következnek az utóbbi fémekre nézve. Ellenben az utóbbiak annál nagyobb vonzalommal viseltettek az első, azaz éleny iránt, minél távolabb vannak egymástól, péld. a hamany, utána a szikeny stb. Mirenézve minden előbbi testek az utóbbiakra nézve vegyfolyamukban ellenkező hatással viseltettek egymás iránt, mely okból

3. ábra Az ismert elemek felsorolása Mannó könyvében (Az Orvos-gyógyszerészi vegytan 3-4. számozott oldalai)

halvag, a vas(II)-klorid a *vas-halvac*s nevet kapta. Ma ezt úgy mondanánk, a magasabb oxidációs állapotú vasvegyület *-ag*, *-agg*, vagyis „öreg”, az alacsonyabb az *-acs*, *-öcs*, vagyis „fiatal” végződést kapta. Itt jegyzem meg, hogy a könyv nem egyszerű olvasmány, ami azzal magyarázható, hogy a nyelvújítás korában keletkezett szavak a mai fülnek nagyon érdekesen csengenek. Álljon itt egy rövid részlet a könyvből annak illusztrálására, hogy milyen kifejezések jelennek meg egy-egy fejezetben: „6 r. *ham-iblacs* 3 r. *finom cselföléleg porral elegyítettik*, ezen *elegyre egy görvegben* 3 r. *eleve hason rész vízzel föleresztett kénsav töltetik, s eleinte gyenge, fokonykint erősebb hőmérsék mellett lepároltatik. A ham-iblacs hamannya, a cselföléleg egy rész élenyével ham-éleggé vegyül, mellette már csak csel-éleg marad vissza. A kénsav, részint a képült haméleggel kénsavas ham-éleget; részint cseléleggel: kénsavas csel-éleget alkot; s mindkettő görvegben visszamarad, az iblany pedig átszáll, melly az imént említett módon tisztítottik meg.” [1]*

Az idézetben a kálium-jodid, mangán-dioxid és kénsav reakciójáról van szó. Minden bizonnyal furcsán hangzanak ezek a nevek, hiszen a mi fülünk már hozzászokott a kálium-jodidhoz és a mangán-szulfáthoz, ezért idegen a *ham-iblacs*, és a *kénsavas csel-éleg*.

Bizonyára Mannó is érezte az új szavak idegenszerűségét, hiszen külön betűrendes szójegyzéket csatolt művéhez, hogy az olvasó abban azonnal utána nézhessen az új magyar kémiai műnyelven ismertetett fogalomnak. Szemezgezzünk egy kicsit ebben a szószedetben. Először azokból a szavakból mutatok be néhányat, amelyek meghonosodtak, nem tűntek el az évtizedek alatt: *adag* (*portio*), *alaktalan* (*amorph*), *ásvány* (*fossile, minera*), *avas* (*ranzig* – németből), *csapadék* (*praecipitatum*), *ellenszer* (*antidotum*), *királyvíz* (*aqua regia*), *vény* (*recipe*). A következő szavak nem maradtak meg: *berztagadó* (elektronegatív), *berztevő* (elektropozitív), *lang* (alkohol), *parány* (atom), *vegység* (kémikus).

Szerves vegyületek akkor még elég kis számban szerepeltek egy-egy kémiával foglalkozó könyvben, ha szót ejtettek róla, akkor annak is az új nevét használták. A morfium a *szunydek*, a sztrichnin a *szoritdek*, az ipekakuána a *hánytatódék* nevet kapta. Napjainkban a kémiai elemek közül csak kettőnek maradt meg a neve. A *horgany*, ami a cink régi neve, illetve a *higany*, ami annak idején *kénese* névvel büszkélkedhetett. Schuster az új nyelv terjesztésére nagyon jónak látta a *Gyógyszeres értekezések* című kiadványt, ami

1829-ben jelent meg, és amelyben a kémiai fogalmak német és latin elnevezése mellett már az újonnan alkotott magyar kifejezés is helyet kapott.

A mű nagy erénye, hogy erősen támaszkodik a külföldi szakirodalomra. Sokat idézi *Berzelíust*, *Liebiget*, *Wöhler*t, *Bunsent*, illetve azokat a nagy tudósokat, akiknek Mannó a könyveit olvasva bővítette tudását. Ugyanakkor gyakorlati ismereteit is megosztja, hiszen mint írja: „*melyet részint tíz évekig gyakorlatban lévő gyógyszerész létemkor, részint utánna kétévi tapasztalás [...] által szerzek magamnak.*” [1]

A könyv felépítése

A mű egy jól megszerkesztett szervetlen, illetve kis-mértékben szerves kémiával foglalkozó tankönyv. (Egy mai tankönyvhöz kevésbé hasonlítható, hiszen ezek általános kémiával kezdődnek, amelyben atom-szerkezet, molekulák, kovalens, ionos kötés stb. található. Mivel ezek 1842-ben még nem létező fogalmak voltak, így érthető a hiányuk.) A csoportosítást Berzelius felosztása alapján végezte, anorganikus, illetve organikus kémiának nevezte. A kettő aránya nagyban eltolódott a szervetlen kémia javára, hiszen 234 oldal szól erről, míg a szervesről csak 50. Ez azzal magyarázható, hogy ezeket a vegyületeket abban az időben még sokkal kisebb százalékban használták a gyógyszeriparban, mint napjainkban.

Az általános bevezető után felsorolta azt az 54 elemet, amelyet abban az időben ismertek. Természetesen ez a csoportosítás nem hasonlít a ma ismert periódusos rendszerre, hiszen azt csak 1869-ben alkotta meg *Mengyelejev*. Ráadásul a csoportosítás alapja is más, mint a nagy orosz tudósnál. Mannó először a latin nevüket írta le, aztán a nyelvújítás korabelit, vegyjelüket és tömegüket (ő ezt *parányszámnak* nevezte).

Ezek után sorra ismerteti az ismert vagy kevésbé ismert elemeket. A felsorolásnál a következő sorrendet követi. Először az elem felfedezéséről, annak idejéről és a felfedező tudósáról szól, majd az elem előfordulásáról. Ezek után előállítási módokat javasol. Az oxigénnél például hármat is. Ezt a *vegyszerjellemek* követi, amit ma fizikai tulajdonságoknak nevezünk: szín, szag, halmazállapot, sűrűség, vízben való oldhatóság. Ha lehet, példát is mutat a felhasználásra. Például a hidrogén esetében a *Montgolfier* fivérek légballonját, vagy a *Döbereiner*-féle gyújtó alkalmazását. Minden elemnél megmagyarázza, honnan kapta az új nevet. Például oxigén nélkül nincs élet, innen ered az



éleny szó, a hidrogén a legkönnyebb elem ezért lett *közeny*, a klór a szerves anyagokat elszínteleníti ezért kapta a *halvanyt* stb.

Ezeket követi az ismertebb vegyületek bemutatása, azok tulajdonságai, előállítása.

A gyógyszerészi háttér

Látszik, hogy Mannó gyakorló gyógyszerész volt, hiszen sok esetben felhívja a kollégái figyelmét, hogy az adott előállítási mód túl drága vagy sok szennyező anyagot tartalmaz, esetleg veszélyes az előállítás egy-egy lépése. Tisztába van a legújabb kísérletekkel is, hiszen sokszor hivatkozik pályatársai friss munkáira, például *Tognió Lajosra* a pesti egyetem tanárára, vagy *Wagner Dánielre* és vízelemzésére. A könyvben megtaláljuk Mannó analitikai munkásságát is. A víz vegyelemzését a következőképpen végzi: a szulfátokat báriummal, a kloridot ezüsttel, a karbonátot kalciummal, a vasat, rezet vérlúgsóval, a rezet ammóniával mutatta ki. Ha mindez megtörtént következhet a mennyiségi analitika. „Ha az érintett vízben létező anyagok mennyiségét akarnók megtudni, ez esetben lecsapott állapotukban, szárazig kell elpárolni, s úgy nyerményt pontosan megmérni, s a keresendő anyag mennyiségét belőle kiszámítani.” [1]

A műben olvashatunk a törvényszéki orvostan alapjairól is. Például a „Gyógy-törvényszerű kémlelmód az ezüstsóknak” részben. Mivel az ezüst-nitrát mérgező – mondja – ezért ki kell fejleszteni egy eljárást annak kimutatására. Ha a vizsgált anyaghoz sósavat adnak és megjelenik a fehér csapadék, az az ezüst-klorid jelenlétére utal. Ebből már könnyen kimutatható az ezüst. Máshol az arzénmérgezés kimutatását írja le, 4 oldalon keresztül. Bizonyára azért mert abban az időben is sokan haltak meg ezen anyag mérgezése következtében. Más esetben leírja azokat a tenni-valókat, amelyek bizonyos mérgezéseknél szükségessé válnak. Abban az időben életmentő lehetett egy gyógyszerész ilyen irányú tudása. A könyv alapján elmondhatjuk, hogy a kor gyógyszerészeinek méregtani ismerete már magas szinten állt. Az 1954-ben megjelent *Magyar Gyógyszerkönyv* V. kiadásában már kü-

lön függelék foglalkozik mérgezésügyek esetében a gyógyszereszek teendőivel.

Szintén gyógyszerész múltjára utal, amikor a különböző eszközök karbantartásáról szól: „Legcélirányosb mód gyógyszerári műtermekben levő tiszta vas-üstöknek, vagy serpenyőknek, az alatt az idő alatt míg nem használatnak rozsdától való megóvás végett: pergelt keményítőből és ham-éleglúgból készült vékony péppel bevonní, és azt, használásuk alkalmával rólok lemosni.” [1]

Szerves kémiai szemlélete

Ahogy korábban már említettem, a szerves kémiával csak keveset foglalkozott. Ezeknél a vegyületeknél egyértelműen a *vis vitalis* elméletet követte. „Életműves testeknek (*Corpora organica*) nevezzük azon természeti terményeket, melyekben bizonyos életerő működik, mely azokat életben föntartani törekszi.” [1] Érdekes, hogy Mannó még 1842-ben is az életerő elmélet követője volt, hiszen azt *Wöhler* már majd 15 éve megdöntötte kísérletei során. Ugyanakkor tisztában volt a szerves vegyületek minőségi összetételével. „Az életműves természet kevés elemet vesz az életműtelenből. Lényeges elemek melyekből vegyei alkotván: éleny, közeny, szézeny és legenye. A szézeny és közeny mind egyikben jelen van, az éleny némelyekből, a legenye még többekből hibázik.” [1] Mai szóhasználattal: a szerves vegyületek oxigénből, hidrogénből, szénből és nitrogénből állnak. Teljesen korrekt definíció.

A KÖNYV KORTÁRS KRITIKÁJA

A könyv ismertetése után mindenképpen szólnunk kell arról az igencsak komoly – személyeskedésektől sem mentes – vitáról, ami a szerző és *Nendtvich Károly* között bontakozott ki. A kiadás után bő egy évvel a *Világ* című politikai, tudományos és művészeti lapban (4. ábra) jelent meg a pályatárs bírálata. A kémikus tulajdonképpen használhatatlannak ítélte a könyvet. „Az egész munkában egyetlen egy lap sincs, mely teli ne volna a legnagyobb képtelenségekkel.” [2] Nagyon súlyos szavak ezek. De valójában milyen képtelenségeket talált *Nendtvich*?



4. ábra A *Világ* című folyóirat főcíme, amelynek hasábjain folyt a vita Mannó és *Nendtvich* között.

Szerinte Mannó a legalapvetőbb fogalmakat sem érti, vagy olyan definíciókat használ, amelyeken a tudomány már rég túlhaladt. Véleménye szerint nincs semmilyen logikai elv, rendszer a könyvben. Csak úgy egymás mellé rakosgatta, vagy inkább hajigálta a különböző részeket. „E könyv valóban hasonló a stucz gyomrához, mely üvegcserepet, kavicsot, papírszeletet, rongyot mindent mi elibe akad, be vesz, nem aggódva, hogy fog-nak-e heterogén elemek egymás mellett megférni.” [2] Gondja van Mannó jelölésrendszerével is. Ugyanarra a vegyületre más-más jelölést használ. Felrója azt is, hogy rosszul fordította vagy értelmezte a külföldi irodalmat, és ezáltal hamis vagy félrevezető információt közölt egy-egy vegyületről vagy reakcióról. Kritikájával tulajdonképpen Mannó kémiai ismereteit kérdőjelezte meg.

Természetesen a viszontválasz is megjelent a *Világ* hasábjain, és Mannó sem bánt kesztyűs kézzel bírálójával. Tételeken cáfolta a felrótt hibákat, ahol pedig valóban hibázott, azt elismerte. Úgy gondolta azok az érvek, amik megjelentek egyértelműen bizonyítják, hogy Nendtvich nem csak a kémiához nem ért, de a magyar nyelvben is járatlan. „E botlását önnek a magyarnyelvbeni tökéletlen jártasságának tulajdonítom.” [3] Máshol pedig ezt írta: „avagy talán magyarul olvasni sem tud becsületesen?” [3] Ugyanakkor elmondta, hogy az volt a szándéka, hogy egy, a gyógyszerészeknek szóló munkát adjon ki a kezéből, nem volt célja a magasabb ívű kémiai, vegytani fejtegetés. Ehhez nem érezte magát elég képzettnak.

Mit mondhatnánk 150 évvel a könyv megjelenése után erről a bírálatról, illetve az azt követő vitáról? Az biztos, hogy Mannó már a könyv bevezetőjében szolt arról, hogy lehetnek benne hibák, de tudják be annak, hogy kissé járatlan ebben a témában. „Mindezek után bátor vagyok tisztelt olvasóm munkámat (...) kezeidbe adni, azon bizalmas kéréssel, hogy benne található ingadozásaimat gyámolítani, s hiányaimat pótolni méltass.” [1] Tehát nem gondolta, hogy ebben a kezdeti próbálgatásban nincsenek hibák. Valóban vannak benne tévedések, rosszul használt képletek. Persze, hogy vannak, hiszen ez a tudományos szaknyelv éppen csak akkor bontogatta szárnyait. De azt is el kell ismernünk, hogy Mannó az egyik első úttörő volt ezen a kitaposatlan úton, amin járva mindketten éppen azon dolgoztak, hogy megteremtsenek egy új szaknyelvet. Mindketten Schuster-tanítványok voltak,

ismerték, tisztelték elődjüket. Nem lehet tudni miért volt ez a nagy kirohanás Nendtvich részéről munkatársa iránt, hiszen a könyv előszavában a szerző név szerint megemlíti a kémikust, mint aki rengeteget dolgozott az új nyelvezet megteremtéséért. Mannó szavából az vehető ki, hogy Nendtvich is írt hasonló jellegű munkát és talán az előbbi akarta lejártni az olvasók előtt. Az azonban biztos, hogy a kritika nem volt jó reklám a könyvnek, amit az is mutat, hogy csak kb. 50 db példány fogyott el a szakemberek között.

A még komolyabb vitát elkerülendő a *Világ* szerkesztője közölte, hogy lapjában ez volt az utolsó ilyen jellegű vitafórum. „E felelet Nendtvich úr közölt bírálatára legott beküldetett. Egyszer s mindenkorra kinyilatkoztatjuk, hogy anticritikáknak, különösen olly ágában a tudományoknak, mely legfeljebb egy-két szakembert érdekelhet, már csak az olvasóink iránti kíméletből is lapjainkban ezentúl helyet nem adunk.” [3]

ZÁRSÓ

Nagy a valószínűsége annak, hogy ez a komoly vita nem tett jót Mannó egészségi állapotának, hiszen rá két évre meg is halt. Rövid élete során maradandót alkotott. Tudományos munkája azonban eltörpül a nagy kortársai életműve mellett. Ha nem hal meg ilyen fiatalon, bizonyára a hazai kémiai, gyógyszerészeti szakirodalom megbecsült tagja lehetett volna. Így azonban elfelejtették nevét, munkásságát.

Irodalom

1. Mannó Alajos. Orvos-gyógyszerész vegytan. Pest; 1842. – 2. Nendtvich Károly. Könyvbírálat. Világ. 1843;91. – 3. Mannó Alajos. Felelet. Világ. 1844;6. – 4. Antal József. Az első magyar nyelvű orvos-gyógyszerész vegytan. Gyógyszerészet, 1961;5:67-9.

KALYDI GY: *Alajos Mannó and the Medical-Pharmaceutical Chemistry – The neogolist pharmacist was born 205 years ago and died 175 years ago.*

Every field of science has its own literature nowadays, however, it has not always been like this. It was extremely difficult to find any books on science written in Hungarian in the beginning of the 1800's. It was a real struggle if an expert wanted to inform in Hungarian his contemporary fellow scientists. Alajos Mannó, who the present article is about, carried out such a pioneer work.



Szőcs Zsanett*, Dobay Orsolya

Az utóbbi évek antibiotikum-fejlesztései

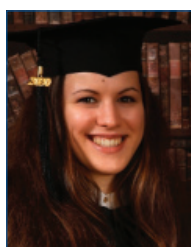


Világszerte egyre növekvő méreteket ölt a baktériumok antibiotikum rezisztenciája. A rezisztens törzsek (például a karbapenem-rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*, a vankomicin-rezisztens *Enterococcus faecium*, a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*) rohamos terjedése miatt egyre sürgetőbb az igény új antibiotikumok, antibiotikum kombinációk forgalomba hozatalára. Jelen közleményben szeretnénk ismertetni néhány új antibiotikumot, amely már klinikai használatban van, illetve olyanokat is, amelyek még kutatás, fejlesztés alatt állnak, de remélhetőleg beváltják a hozzájuk fűzött reményeket.

BEVEZETÉS

A penicillin 1928-as felfedezése után az antibiotikum fejlesztések aranykora az 1950-es és 1960-as évekre tehető. Azóta viszont évtizedeken át csak néhány új antibiotikum-csoportot sikerült piacra bocsátani, jóllehet mára krízishelyzet alakult ki a rohamosan növekvő antibiotikum-rezisztencia miatt. Az egyre növekvő antibiotikum-rezisztencia számos közvetlen és közvetett káros következményt von maga után, többek között a hosszabb kórházi tartózkodási időt, vagy éppenséggel a korábban toxikusságuk miatt a klinikumból kivont szerek újbóli használatba vételét (pl. kolisztin), de globális mértékben az elvesztett munkanapok miatt a gazdaságra is hatással van [1]. A WHO a legnagyobb problémát jelentő antibiotikum-rezisztens baktériumokat három kategóriába sorolta [2], melyeket az **I. táblázatban** foglaltunk össze. Ahogy a listából is kiténik, a legfenyegetőbb problémát az elsősorban kórházi környezetben előforduló, multirezisztens Gram-negatív baktériumok jelentik, amelyek gyakran súlyos, életveszélyes, nagy halálozási aránnyal járó fertőzéseket tudnak okozni, nem utolsósorban a beültetett eszközök, katéterek, kanülök felszínén kialakuló biofilm-képző képességük révén. Emellett a rezisztenciagéneket horizontális géntranszfer keretében (pl. plazmidon) könnyebben át is tudják adni egymásnak, ami a sikeres rezisztens klónok terjedése mellett akár más fajba tartozó baktériumok rezisztenssé válását jelenti.

Talán ennek a riasztó helyzetnek is köszönhető, hogy az utóbbi években újra forgalomba hozatali engedélyt kapott néhány igen fontos "first-in-class" antibiotikum¹. Összefoglalónkban főként azokra az anti-



Szőcs Zsanett 2020-ban szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Szakdolgozatát az egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében készítette. A diplomaszerezés után közfoglalmú gyógyszerárban helyezkedett el. Szakdolgozatának rövidített kivonata a Brantner Antal Ifjúsági Nívódíj-

ra benyújtott pályázat keretében az alábbiakban kerül publikálásra.

biotikumokra szeretnénk kitérni, amelyek 2014 után kaptak forgalomba-hozatali engedélyt az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeletről (FDA) és/vagy az Európai Gyógyszerügynökségtől (EMA) és alkalmazásuk jelentős lehet az előbbieken felsorolt, kiemelten rezisztens baktériumok megfékezésében. A kiemelt példák között szerepelnek olyan szerek, amelyek hatásmechanizmusa ismert (például fehérje-, sejtfal-, illetve DNS-szintézis gátlása útján), és olyanok is, amelyek új támadásponton hatnak. Kitérünk továbbá a különböző gyógyszerkombinációk jelentőségére az antibakteriális terápiában.

ISMERT HATÁSMECHANIZMUSÚ ANTIBIOTIKUM-CSOPORTOK ÚJ TAGJAI

Ebben a fejezetben több olyan antibiotikumot szeretnénk bemutatni, amelyek hatásmechanizmusát már régebb óta ismerjük. Olyan antibiotikum-osztályok gazdagodtak új tagokkal, amelyek már évtizedek óta a gyógyszerkincs szerves részét képezik. Legtöbbjük a fehérjesszintézis gátlásán keresztül fejt ki a kívánt antibakteriális hatást (aminoglikozidok, tetraciklinek, oxazolidinon antibiotikumok).

Az aminoglikozidok közé tartozó **plazomicint** elsősorban a multirezisztens *Enterobacteriaceae* (például karbapenem- rezisztens *Enterobacterales*, CRE)

¹ First-in-class antibiotikumnak nevezzük azt a szert, amely egy új antibiotikum-csoport első tagjává vált.

I. táblázat A WHO prioritási listája a legnagyobb terápiás nehézséget jelentő rezisztens baktériumokról

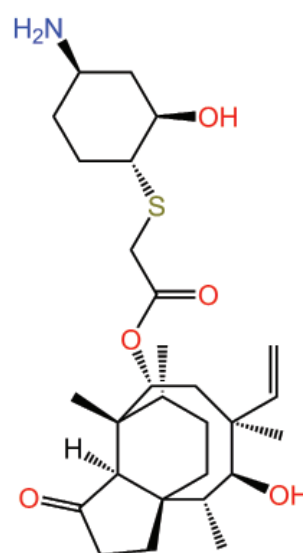
Besorolás	Baktérium
Kritikus prioritású	karbapenem-rezisztens <i>Acinetobacter baumannii</i> és <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	karbapenem-rezisztens <i>Enterobacterales</i> fajok (CRE), pl. <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i>
	széles spektrumú β -laktamázt (ESBL) termelő <i>Enterobacterales</i> fajok
Kiemelt prioritású	vankomicin-rezisztens <i>Enterococcus faecium</i> (VRE)
	meticillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
	vankomicin-intermediate (VISA) és vankomicin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)
	klaritromicin-rezisztens <i>Helicobacter pylori</i>
	fluorokinolon-rezisztens <i>Salmonellák</i>
	cefalosporin- és fluorokinolon-rezisztens <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Közepes prioritású	penicillinre nem érzékeny <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	ampicillin-rezisztens <i>Haemophilus influenzae</i>
	fluorokinolon-rezisztens <i>Shigellák</i>

törzsek által okozott komplikált húgyúti fertőzések, ideértve az akut pyelonephritist is, illetve a gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás kezelésére fejlesztették ki. Egyelőre még azokkal a törzsekkel szemben is hatékony, amelyek más aminoglikozidokra már nem reagálnak [3]. A plazomicin további előnyös tulajdonsága, hogy elegendő naponta csak egyszer alkalmazni, átlagosan 4-7 napon keresztül. A 2018-ban engedélyezett injekciós készítmény alkalmazása közben viszont több súlyos mellékhatást is regisztráltak, amelyek közül kiemelendő a magzati ártalom, a hallás- és vesekárosodás és a neuromuszkuláris bloká, emiatt a plazomicinterápia fokozott elővigyázatosságot igényel [4].

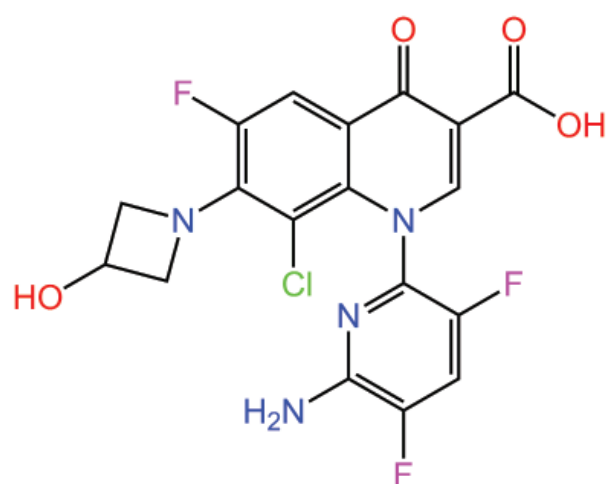
A tetraciklin osztály két új vegyülettel bővült, az eravaciklinnel és az omadaciklinnel. A 2018-ban engedélyezett **eravaciklin** a tetraciklinek új generációjába, a fluorociklin csoportba tartozik. A csoport tagjai megkerülik a tetraciklinekkel szemben tapasztalható főbb rezisztencia-mechanizmusokat, például az efflux mechanizmust (antibiotikum kipumpálása a sejtből) [5]. Egyelőre sikerrel alkalmazták *Bacteriodes spp.* és *Clostridium difficile* által okozott anaerob fertőzésekben, valamint széles spektrumú β -laktamázt (ESBL) termelő és CRE, sőt még multirezisztens *Acinetobacter* törzsek ellen is [6]. Injekciós formában komplikált intraabdominális fertőzések kezelésére használják. A szintén 2018-ban engedélyezett **omadaciklin** egy intravénásan és orálisan is alkalmazható aminometilciklin típusú vegyület, amelyet az FDA akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések és közösségben szerzett tüdőgyulladás kezelésében hagyott jóvá [6]. Mellékhatásaik között fellelhetők olyan tipikus tetraciklin-mellékhatások, mint a csontok és a fogak

károsodása [7]. Az omadaciklin hatalmas előnye viszont az, hogy elég naponta csak egyszer alkalmazni, és a terápia hossza általában nem haladja meg az 1-2 hetet. Az orális gyógyszerelés nagyban elősegíti a kezelés sikerét, mivel így nem jelentkeznek az infúziós adagolás során tapasztalt (főként) hiperszenzitivitási reakciók [8].

A **lefamulin** a fehérjeszintézist gátló pleuromutilin osztály első engedélyezett tagja, amely a riboszómák 50S alegységének peptidil-transzferáz komponenséhez kapcsolódva fejt ki hatását (**1. ábra**). 2019 óta alkalmazható közösségben szerzett tüdőgyulladás kezelésében, de sebváladéokban is magas koncentrációt ér el. Hatásos a meticillin- és vankomicin- rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), a vankomicin- rezisztens *Enterococcus faecium* (VRE), valamint az atípusos tüdőgyuladást okozó *Mycoplasma* és *Chlamydia* törzsek ellen is. A Gram-negatív baktériumok többségében viszont aktív efflux pumpa működik, amely hatástalanítja a szert [9]. A gyógyszer adagolása előnyös, hiszen injekció és tablettá formában is elérhető, emellett a kezelés hossza is viszonylag rövid, 5-7 nap. Komparatív klinikai vizsgálatokban a moxifloxacinhoz képest non-inferioritást mutatott, a leggyakoribb mellékha-



1. ábra A lefamulin kémiai szerkezete



2. ábra A delafloxacin kémiai szerkezete

tások a hasmenés, émelygés, májenzimszint-emelkedés voltak [10]. Xenleta néven 2020 nyarán az OGYÉI infúzió és filmtabletta formájában is engedélyezte használatát.

A **delafloxacin** egy új, szintetikus fluorokinolon antibiotikum, amelyet 2017-ben bőr- és lágyrészfertőzések kezelésére engedélyeztek (2. ábra). 2019 óta már más indikációban, közösségben szerzett bakteriális tüdőgyulladásban is alkalmazhatóvá vált. A gyógyszer a bakteriális DNS-szintézis gátlásán keresztül fejti ki hatását. Anionos karakterének köszönhetően a többi fluorokinolonnal szemben magasabb antibiotikum-koncentrációt ér el gyulladt szövetekben, tályogokban, mivel ezeket alacsonyabb pH jellemzi [11]. A delafloxacin esetében fokozott figyelmet kell fordítani a súlyos fluorokinolon-mellékhatásokra, mint például az ingyulladásra, az inszalagszakadásra, a perifériás neuropátiára és a különböző központi idegrendszeri ártalmakra. A gyógyszerelést azonnal fel kell függeszteni, amennyiben a páciensen bármely nemkívánt hatás jelentkezik. Az antibiotikum neuromuszkuláris blokádot is kiválthat, így kontraindikált myasthenia gravisban szenvedő betegek kezelésében. Az orálisan és intravénásan alkalmazható delafloxacin nem javasolt súlyos vesebetegségben szenvedőknek sem [12]. Az utóbbi években sajnos már megjelentek delafloxacin-rezisztens baktériumtörzsek [13]. 2019 decemberében hazánkban is megkapta a forgalomba hozatali engedélyt Quofenix néven.

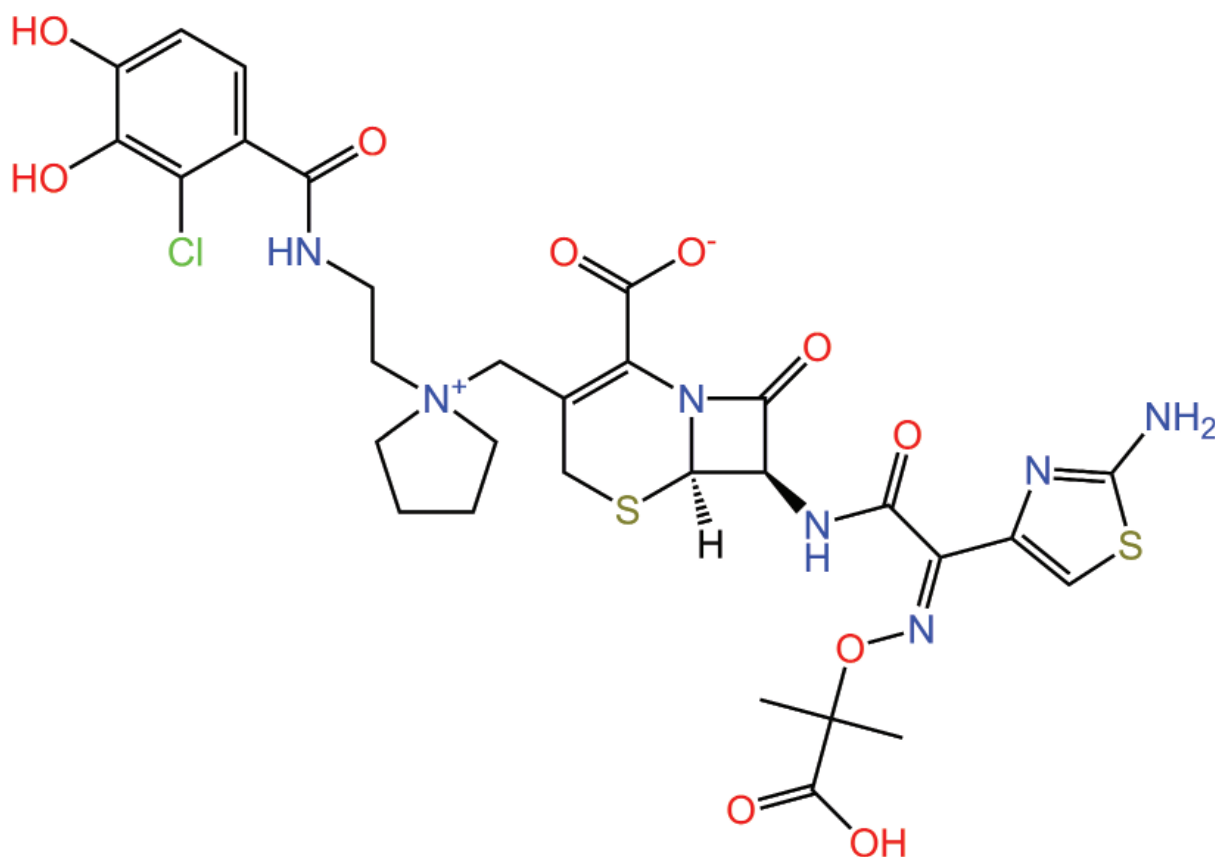
Két, hosszú féléletidővel és széles hatásspektrummal rendelkező vankomicin-analóg is engedélyt kapott 2014-ben. A **dalbavancin** és az **oritavancin** szemisztetikus, lipoglikopeptid típusú antibiotikumok, amelyek meggátolják a Gram-pozitív baktériu-

mok sejtfalát képező térhálós szerkezet kialakulását. Lipofil oldalláncuknak köszönhetően rögzülnek a bakteriális sejtmembránhoz, ezáltal megnövelik saját stabilizációjukat, illetve a peptidoglikán struktúrával való interakciót [14,15]. A gyógyszereket akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések kezelésében engedélyezték. Intravénásan alkalmazhatók, azonban az infúzióbeadás sebességére különös figyelmet kell fordítani. A túl gyors infúzió előidézhetheti az ún. redman-szindrómát, amikor a beteg felsőtestét viszkető, vörös kiütések lepik el. Ezért a dalbavancint 30 perc alatt, míg az oritavancint 3 óra alatt szükséges a szervezetbe bejuttatni [16]. Az oritavancin súlyos allergiás reakciókat, anafilaxiát is előidézhethet. Továbbá, ha a beteg egyidejűleg warfarinterápiában részesül, akkor figyelembe kell venni azt is, hogy az oritavancin könnyen interferál a foszfolipid-dependens koagulációs tesztekkel, így (látens módon) megnöveli az alvadási időt [17]. Mindkét szer 2015 óta rendelkezik hazánkban is engedéllyel.

Az MRSA okozta kórképekben használatos antibiotikumok tárháza mára jelentősen kibővült, azonban a súlyos fertőzések kezelése még mindig nagy kihívást jelent. Kevés olyan gyógyszer áll rendelkezésünkre, amelyet elegendő naponta egyszer, orálisan adagolni. Az oxazolidinon osztályba tartozó **tedizolid** teljesíti ezeket a kritériumokat. A gyógyszert 2014-ben akut bakteriális bőr- és lágyrészfertőzések kezelésében engedélyezték. A linezoliddal szemben egyszerűbben adagolható és biztonságosabban alkalmazható, hiszen kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik (6 napnál nem hosszabb alkalmazás esetén) [18]. Amennyiben a kezelés meghaladja ezt az időtartamot, jelentkezhetnek a linezolidterápia során tapasztalható, a mitokondriális fehérjeszintézis gátlásából adódó mellékhatások, például a laktacidózis, anémia, látáskárosodás és perifériás neuropátia [19].

ÚJ, NEM SZOKVÁNYOS HATÁSMECHANIZMUSON ALAPULÓ SZEREK

A vas létfontosságú számos mikrobiális folyamatban. A baktériumok ún. sziderofórok, speciális kelátkomplexet képző molekulák segítségével biztosítják a kellő mennyiségű vas felvételét. A sziderofórokat a baktérium az extracelluláris környezetébe szekretálja, így szolubilizálja a vasat, majd a sziderofór molekulát felismerve felveszi a vas-kelátot. Ezt vas-transzporter mechanizmust használja ki a trójai falóként viselkedő **cefiderocol**, amely egy cefalosporin-sziderofór szinte-



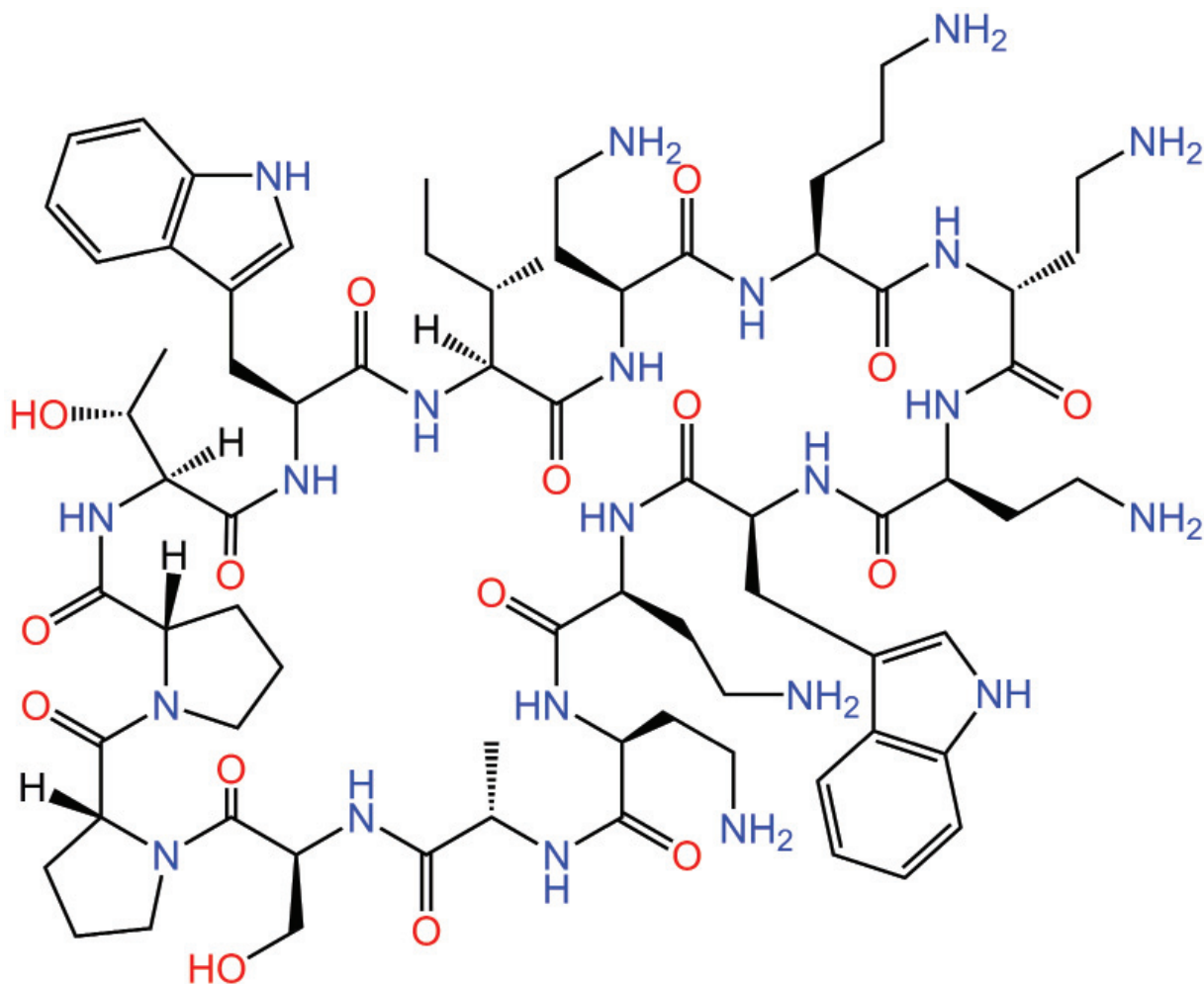
3. ábra A cefiderocol kémiai szerkezete

tikus konjugátum (3. ábra), hiszen a baktérium a vasziderofór komplex helyett az antibiotikum-sziderofór konjugátumot veszi fel [20]. A cefiderocol injekció 2019-ben eredetileg komplikált húgyúti fertőzések kezelésére kapott engedélyt, de 2020-ban kibővítették az indikációját gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladás terápiájára is. Klinikai vizsgálatokban általánosan jól tolerálhatónak találták, alkalmazásakor viszont anafilaxiás sokk vagy görcsroham alakulhat ki a többi cefalosporinhoz hasonlóan [21].

A Gram-negatív baktériumok külső sejtmembránját alkotó peptidek nagyon szigorú aminosav-szekvenciával és konformációval rendelkeznek. Ez minden baktérium létezésének elengedhetetlen feltétele, így a membránféhérjéket antibakteriális célpontként is sikerrel fel lehet használni. Ezen támadáspontokat célzó, biológiailag aktív molekulákat peptidomimetikumoknak nevezzük. A **murepavadin** az első ide tartozó szintetikus szer, melynek makrociklikus szerkezete hasonló az egyik külső bakteriális membránféhérjéhez (4. ábra). Vesekárosító hatása és az ellene könnyen kialakuló rezisztencia ellenére ígéretes szernek tűnik súlyos és életveszélyes, multirezisztens *Pseudomonas*-fertőzések kezelésében. A molekulával

kapcsolatos klinikai vizsgálatok még jelenleg is zajlanak [22].

Az újonnan felfedezett antibakteriális molekulák között ígéretes alternatívát kínálnak az **antimikrobiális peptidek** (AMP-k), amelyek széles spektrumú, gyors baktericid hatást váltanak ki. Hatásmechanizmusuk nagyon változatos. A többség membránkárosító tulajdonsággal rendelkezik, ám ezenkívül feltételeznek transzkripció-, illetve a transzlációgátlást is [23]. Membránkárosító hatásuk pontos módja még vitatott. Az egyik modell szerint az AMP-k közvetlenül pórusokat képeznek a bakteriális membránon, míg más teóriák szerint detergens módjára szolubilizálják, feloldják a baktérium membránját. Aktívan vizsgálják az AMP-k egy alcsoportját is, a prolinban gazdag antimikrobiális peptideket (PrAMP) [24]. Rengeteg kutatás zajlik ezen a területen világszerte, így hazánkban is. Kiemelendő, hogy ezek a molekulák a klasszikus antibiotikumokkal együtt, kombinációban is alkalmazhatók lehetnek majd. A kutatók szerint az AMP-k elleni rezisztencia kialakulása kevésbé valószínű a hagyományos antibiotikumokhoz képest, így számos előnnyel bírhatnak majd a többi hatásmóddal szemben.



4. ábra A murepavadin kémiai szerkezete

ÚJ GYÓGYSZERKOMBINÁCIÓK

A mindennapokban a bakteriális fertőzések kezelése során főként a monoterápia elterjedését tapasztalhatjuk annak ellenére, hogy az esetek többségében polifarmakológiával bizonyítottan effektívebb kezelést lehetne biztosítani. Az egy célpontra irányuló antibakteriális monoterápia (általában) inkább kedvez a rezisztencia kialakulásának [25].

Kiemelt jelentőséggel bírnak az ún. szinkretikus gyógyszerkombinációk, melyben egy antibiotikumot egy antibiotikus aktivitással nem rendelkező hatóanyaggal párosítanak össze. Ennek jól ismert gyógyszer-tani példája a baktériumok által termelt β -laktamáz enzim hatását kijátszó klasszikus β -laktám – enzim inhibitor kombináció (pl. amoxicillin-klavulánsav). Ezen csoport legújabb engedélyezett tagja a **ceftazidim-avibaktám** gyógyszerkombináció [26]. A ceftazidim harmadik generációs cefalosporin antibiotikum, amely elsősorban Gram-negatív ellenes hatással bír. Az

avibaktám egy nem β -laktám szerkezetű β -laktamáz-inhibitor, amely karbamát-kötés létrehozásával kötődik a hidrolizist végző β -laktamáz enzim aktív helyéhez, így csökkenti a β -laktám antibiotikumok inaktivációjának mértékét. A kombináció hatásos lehet olyan bélbaktérium fajokkal szemben is, amelyek ceftazidimre rezisztensek, de ezen túlmenően még karbapenemáz-termelő Gram-negatív patogének okozta fertőzésekben is alkalmazható alternatív kezelési opcióként. Sajnálatos módon azonban már jelentettek rezisztens *Enterobacterales* törzseket, elsősorban KPC termelő *Klebsiella pneumoniae*-t [26]. A gyógyszer indikációi folyamatosan bővülnek a 2015. évi engedélyezés óta, így alkalmazható már komplikált intraabdominális, illetve húgyúti fertőzésben és gépi lélegeztetéssel összefüggő tüdőgyulladásban. A ceftazidim-avibaktám alkalmazása előtt feltétlenül meg kell győződni a β -laktámokkal szembeni vagy bármilyen típusú túlérzékenység hiányáról [27]. Zavicefta néven patikai forgalomban is kapható Magyarországon.

Szerencsére számos újgenerációs β -laktamáz gátló (pl. vaborbaktám, relebaktám, nakubaktám) fejlesztése zajlik jelenleg is, melyek pl. cefepimmal, ceftarolinnal vagy meropenemmel kombinálva válnak majd remélhetőleg terápiás szerekké [1].

A már hosszú ideje klinikai használatban lévő, egyenként kis hatékonyságot mutató antimikrobás szereket körültekintően és szisztematikusan kombinálva szinergizmust lehet elérni, ami nagy előrelépést jelenthet a multirezisztens baktériumok által okozott fertőzések sikeres kezelésében. Kiváló példa erre az UCLA (University of California, Los Angeles) kutatóinak 2018-ban végzett kísérlete, mely során hat különböző antibiotikum-osztályba tartozó nyolc szerből négyes, illetve ötös csoportokat képezve, több ezer antibiotikum-kombináció a vártnál sokkal effektívebbnek bizonyult *E. coli* ellen [28]. Ezen összeállítások sikerét azzal magyarázták, hogy a patogént egyszerre többféle mechanizmussal támadták meg, így lett az antibakteriális hatás a monoterápiánál sokkal jelentősebb.

A tbc kezelése jelenti manapság az egyik legnagyobb kihívást a világon, melynek során szintén kombinációs terápiát alkalmaznak. A multirezisztens (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* törzsek a két leghatásosabb elsővonalbeli szerre, azaz az izoniazidra (INH) és rifampicinre rezisztensek; az extrém drog rezisztens (XDR) törzsek ezen túl valamelyik injektható másodvonalbeli szerre (kanamicin, amikacin, kapreomicin) valamint fluorokinolonokra is; végül pedig a totálisan rezisztens (TDR) típusok a jelenleg használatban lévő valamennyi antituberkulotikumra rezisztensek [29]. Az elmúlt évtizedek során azonban mégis kevés új vegyület került egyáltalán klinikai tesztelési fázisba, és ezek közül is csupán három ka-

pott eddig valamilyen szintű engedélyezést: a bedaquiline (2012), a delamanid (2014) és a pretomanid (2019). A **bedaquiline** egy diaril-kinolin struktúrájú gyógyszer, amely a *Mycobacterium* energiatermelését függeszti fel, mivel gátolja az ATP-szintáz enzim működését. A **delamanid** nitroimidazol származék, ami gátolja a keto-mikolsav és a metoxi-mikolsav szintézisét, amelyek a mikolsav fő komponensei. Szintén ilyen módon hat a nitro-imidazooxazin szerkezetű **pretomanid**. Mivel a mikolsav csak a *Mycobacterium* törzsekben található meg, így specifikus antituberkulotikus kezelést lehet biztosítani ezekkel a gyógyszerekkel. Mindhárom szer a nyugvó és a szaporodó formákra is képes hatni [29]. A gyógyszerek kizárólag egyéb antituberkulotikumokkal vagy linezoliddal kombinálva, limitált betegkör esetében alkalmazhatók. Hátrányuk, hogy súlyos mellékhatásokkal is járhatnak, úgymint a máj-, illetve csontvelőkárosodás, a perifériás neuropátia, a látóideg károsodása, az aritmia és a laktacidózis, de károsíthatják a reprodukív szerveket is [30]. Az előbbi két hatóanyag 2014-ben, míg a pretomanid 2020-ban kapott engedélyt hazánkban az OGYÉI-től.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az imént ismertetett antibiotikumok többsége már az antibakteriális gyógyszerkincs részévé vált, illetve egy antibiotikum-osztállyal (a pleuromutilinokkal) bővítette is azt. Ezen innovatív gyógyszerfejlesztések számtalan esetben bizonyították már klinikai hatékonyságukat a veszélyes kórképeket okozó, rezisztens baktériummal szemben (**II. táblázat**). Az új hatóanyagok számos mellékhatással rendelkezhetnek, ezért gyógyszeralkalmazás előtt létfontosságú az an-

II. táblázat A legjelentősebb rezisztens baktériumok ellen újonnan kifejlesztett antibiotikumok összefoglalása

Baktérium	Néhány új, hatékony antibiotikum
multirezisztens <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cefiderocol, murepavadin, delafloxacin, ceftazidim-avibaktám kombináció
multirezisztens <i>Acinetobacter baumannii</i>	cefiderocol
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	omadaciklin, lefamulin
meticillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	omadaciklin, delafloxacin, lefamulin, tedizolid, dalbavancin
vankomicin-rezisztens <i>Enterococcus</i> -ok (VRE)	omadaciklin, lefamulin
karbapenem-rezisztens <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)	plazomicin, eravaciklin, oritavancin, ceftazidim-avibaktám
MDR és XDR <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	pretomanid (kombinációban), delafloxacin



tibakteriális terápia előny-kockázat értékelése. A mellékhatások súlyossága korlátozhatja a gyógyszer széleskörű felhasználását, mint például a cefiderocol esetében, ahol többször tapasztaltak életveszélyes anafilaxiás reakciót. Egyes esetekben fokozott figyelmet kell fordítani a gyógyszerbeadás speciális körülményeire is, például ügyelni kell a dalbavancin- és az oritavancin-infúzió sebességére, illetve a tedizolid-terápia időtartamára. Az injekciókkal szemben az orálisan alkalmazható gyógyszerek (omadaciklin, lefamulin, delafloxacin, tedizolid, pretomanid) jelentős előnnyel rendelkeznek, hiszen nem feltétlenül igényelnek folyamatos kórházi körülményeket. A beteg otthoni környezetben tudja folytatni a kórházban elkezdett terápiát, ahol nem lesz már kitéve nozokomiális fertőzések veszélyének. A gyógyszerészi gondozást, ideértve a mellékhatások figyelemmel kísérését, regisztrációját, a betegadherencia követését ilyen esetekben (is) nagyon fontosnak tartjuk.

Több figyelmet kellene szentelni a gyógyszerkombinációk használatának is. A szinkretikus gyógyszerpárok (pl. ceftazidim-avibaktám) alkalmazása már bevett gyakorlatnak számít. A kettőnél több antibiotikumból álló, emelt hatékonyságú kombinációk alkalmazása viszont még nem terjedt el jelentősen (kivéve persze pl. a tuberkulózis terápiáját). Ezen terület kutatása ígéretesnek bizonyul, hiszen így jelentősen meg lehet növelni az antibiotikumok „élettartamát”. Az antibiotikum-rezisztencia elleni harcban remélhetőleg az AMP-k is beváltják majd a hozzájuk fűzött reményeket.

Az új antibiotikumok segítségével olyan fertőzésekre is gyógymódot lehet találni, amelyekre más antibiotikum a rezisztencia-problémákból adódóan már alkalmatlan. Jelenleg az egyik legfontosabb feladatunk az, hogy ezek az új gyógyszerek minél tovább hatékonyak tudjanak maradni. Ehhez nemcsak technológiai fejlesztések, újítások szükségesek, hanem a felelősségteljes antibiotikum-alkalmazás is. Nagyon fontos a betegek megfelelő tájékoztatása a helyes antibiotikum-használatról, hiszen többségük nincs tisztában azzal, mennyire fontos az alkalmazási előirat pontos betartása, illetve milyen súlyos, akár az egész társadalmat veszélyeztető probléma alakulhat ki abból, ha helytelenül alkalmazzák a gyógyszert. Otthon a betegek gyakran túl hamar felfüggesztik az antibiotikum-terápiát, például azért, mert már sokkal jobban érzik magukat, vagy zavarja őket a gyakran tapasztalt, antibiotikum-használattal összefüggő, kellemetlen hasmenés, sőt a későbbiekben, egy hasonló

tünetekkel járó betegség megjelenésekor házilag szeretnék magukat kikúrálni a megmaradt tablettákkal. Az imént felsorolt okok nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy ennyire sok, veszélyes, többségében multi-rezisztens baktériumtörzs terjedt el globálisan. Kulcsfontosságú a megfelelő tájékoztatás mind a betegek, mind az egészségügyi dolgozók körében, így még talán van esély arra, hogy ezekkel az újonnan kifejlesztett antibiotikumokkal szemben a (még nem rezisztens) baktériumok hosszabb ideig érzékenyek maradjanak.

Irodalom

1. Gajdács M, Albericio F. Antibiotic resistance: From the bench to patients. *Antibiotics*. 2019;8:129. – 2. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed (2017.02.27.) <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (2020.01.21.) – 3. Zhang Y, Kashikar A, et al. In vitro activity of plazomicin against beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2792-5. – 4. Eljaaly K, Alharbi A, et al. Plazomicin: A novel aminoglycoside for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2019;79:243-69. – 5. McCarthy MW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of eravacycline. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:1149-53. – 6. Watkins RR, Deresinski S. Omadacycline: A novel tetracycline derivative with oral and intravenous formulations. *Clin Infect Dis*. 2019;69:890-6. – 7. Xerava. [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211109lbl.pdf – 8. Nozyra. [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209816s009,209817s008lbl.pdf – 9. Veve MP, Wagner JL. Lefamulin: review of a promising novel pleuromutilin antibiotic. *Pharmacotherapy*. 2018;38:935-46. – 10. File TM, Goldberg L, et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1856-67. – 11. Siala W, Mingeot-Leclercq MP, et al. Comparison of the antibiotic activities of daptomycin, vancomycin, and the investigational fluoroquinolone delafloxacin against biofilms from *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6385-97. – 12. Baxdela. [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208610s007,208611s006lbl.pdf – 13. Cho JC, Crotty MP, et al. What is old is new again: delafloxacin, a mo-

derm fluoroquinolone. *Pharmacotherapy*. 2018;38:108-21. – **14.** Bouza E, Valerio M, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:571-7. – **15.** Morrisette T, Miller MA, et al. On- and off-label utilization of dalbavancin and oritavancin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2405-16. – **16.** Dalvance [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021883s007lbl.pdf – **17.** Orbactiv [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206334s005lbl.pdf – **18.** Hall RG 2nd, Smith WJ et al. An evaluation of tedizolid for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1489-94. – **19.** Sivextro [alkalmazási előirat] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sivextro-epar-product-information_hu.pdf – **20.** Negash KH, Norris JKS, et al. Siderophore-antibiotic conjugate design: new drugs for bad bugs? *Molecules*. 2019;24:3314. – **21.** Zhanel GG, Golden AR, et al. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Drugs*. 2019;79:271-89. – **22.** Martin-Loeches I, Dale GE, et al. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:259-68. – **23.** Lorenzon EN, Piccoli JP, et al. Dimerization of antimicrobial peptides: a promising strategy to enhance antimicrobial peptide activity. *Protein Pept Lett*. 2019;26:98-107. – **24.** Otvos L Jr, Ostorházi E, et al. Synergy between proline-rich antimicrobial peptides and small molecule antibiotics against selected Gram-negative pathogens in vitro and in vivo. *Front Chem*. 2018;6:309. – **25.** Tyers M, Wright GD. Drug

combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:141-55. – **26.** Zasowski EJ, Rybak JM, et al. The beta-lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy*. 2015;35:755-70. – **27.** Zavicefta [alkalmazási előirat] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_hu.pdf – **28.** Wolpert S. 8000 new antibiotic combinations are surprisingly effective <https://www.college.ucla.edu/2018/12/17/8000-new-antibiotic-combinations-are-surprisingly-effective/> (2019.10.18.) – **29.** Adeniji AA, Knoll KE, Loots DT. Potential anti-TB investigational compounds and drugs with repurposing potential in TB therapy: a conspectus. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104:5633-62. – **30.** Pretomanid [alkalmazási előirat] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s000lbl.pdf

SZÖCS Zs, DOBAY O: Antibiotic developments over the last few years

Antibiotic resistance of bacteria has been an ever increasing problem worldwide. Because of the rapid emergence and spread of resistant strains (such as carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), there is an urgent need to develop novel antibiotics and drug combinations. In this summary we would like to summarize some of the newly licensed antibiotics, and some other compounds which are under development with the hope to find them efficacious against resistant bacteria strains.

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

*Levelező szerző, email: szocs.zsani@gmail.com

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA!

- A tudományos élet legfrissebb hírei • kreditpontos továbbképzések
• webináriumok • távoktatás • nemzetközi hírek • FIP-ajánlások • az MTA hírei
• naprakész információk a gyógyszerészet világából

www.mgyt.hu



Végzős gyógyszerészhallgatók évkönyve, 2021. – IV. rész

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság idén negyedszer jelentette meg önálló kiadványban az újonnan avatott gyógyszerészdoktorok fényképpel illusztrált legfontosabb életrajzi adatait. A végzős gyógyszerészhallgatókat arra kértük, hogy nevüket, születési helyüket és évszámukat, szakdolgozatuk címét és témavezetőjét, egyetemi éveikre vonatkozó rövid összegzésüket és hobbijukat adják meg. A kiadványban való részvétel önkéntes volt. A kiadványt az avatáskor valamennyi gyógyszerészdoktor a Társaság ajándékaaként megkapta.

A Társaság Elnökségének döntése értelmében, a kiadványban szereplő gyógyszerészdoktorokat a *Gyógyszerészet* olvasóinak is bemutatjuk. A bemutatásra karonkénti bontásban kerül sor a *Gyógyszerészet* egymást követő számaiban. Most a Pécssett diplomát szerzett gyógyszerészdoktorokat mutatjuk be.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM



ANDOR VIRÁG

(Szombathely, 1997)

Szakdolgozat címe: Magyarországon termesztett datolyaszilva (*Diospyros kaki L.*) fajták fitokémiai és megporzásbiológiai jellemzői (témavezető: Dr. Farkas Ágnes, Farmakognózi Intézet)

TDK munkát három éven át végeztem és az egyetemi konferencián 3. helyezést értem el. A TDK munkámból dékáni pályamunkát is készítettem, amely 2. helyezést kapott, és szakdolgozatomban témáját is képezte.



BALATINÁCS ZVONIMIR

(Baja, 1995)

Szakdolgozat címe: Magyar Gyógyszerkönyvek, Gyógyszerformák- Gyógyszerésztörténeti Kutatómunka; Szilárd gyógyszerformák (témavezető: Dr. Mayer Klára, Gyógyszer-technológiai és Biofarmáciai Intézet)



BALATINÁCS ALEX

(Szigetvár, 1992)

Szakdolgozat címe: Kakukkfű és levendula illóolajok, valamint főkomponenseik gyulladáscsökkentő hatásának vizsgálata THP-1 sejtvonalon (témavezető: Dr. Horváth Györgyi, Dr. Pandur Edina, Farmakognózi Intézet, Orvosi Biológiai Tanszék)

Intézet, Orvosi Biológiai Tanszék)



BALÁZS ORSOLYA

(Szekszárd, 1997)

Szakdolgozat címe: Gyógyszerelési problémák háttere, trendjei és megoldási lehetőségei a COVID-pandémia alatt (témavezető: Dr. Vida Róbert György, Gyógyszerészeti Intézet)

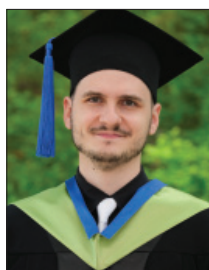


BARTHA ANNAMÁRIA

(Komárom, 1997)

Szakdolgozat címe: A *per os* gyógyszerkészítmények színének jelentősége a terápiás hatás kialakulásában (témavezető: Dr. Botz Lajos, Gyógyszerészeti Intézet)

Már gyerekként elhatároztam, hogy az egészségügyben szeretnék dolgozni. Az egyetemi évek és a szakmai gyakorlatok során a kórházi-klinikai gyógyszerészet, azon belül is az osztályos gyógyszerészeti munka, és a gyógyszerkutatás keltette fel az érdeklődésemet leginkább.



DÓRA GÁBOR

(Zalaegerszeg, 1994)

Szakdolgozat címe: C5-kurkuminoid származékok költségkalkulációja (témavezető: Dr. Huber Imre, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet)



EL-KHATIB JÁZMIN

(Miskolc, 1994)

Szakkolgozat címe: Benzodiazepinek meghatározásának klinikai és igazságügyi vonatkozásai (témavezető: Dr. Kuzma Mónika, Dr. Mayer Mátyás, Igazságügyi Orvostani Intézet)



GAMPEL ZSÓFIA

(Keszthely, 1994)

Szakkolgozat címe: Levendula illóolaj-tartalmú félszilárd készítmények formulálása, gyógyszer-technológiai vizsgálata és gyulladáscsökkentő hatásának elemzése (témavezető: Ámánné Dr. Takácsi-Nagy

Anna Erzsébet, Dr. Kemény Ágnes, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)

Célom, hogy a gyógyszerészetet, mint hivatást a legmagasabb színvonalon és hitelesen tudjam végezni, segítve ezzel az emberek egészségének megőrzését, előmozdítását vagy helyreállítását.

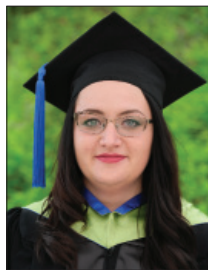


GOMBOR BOGLÁRKA

(Szombathely, 1997)

Szakkolgozat címe: Flavonoidok és metabolitjaik xantin-oxidáz gátló hatásának in vitro vizsgálata (témavezető: Dr. Poór Miklós, Dr. Mohos Violetta, Gyógyszerhatástani Tan-szék)

Először orvosnak készültem, aztán a sors a Gyógyszer-szakra sodort. A 2020. évi TDK konferencián Közön-ség-díjban részesültem. A 2020 őszén beadott Dékáni Pá-lyamunkát megnyertem. Az évfolyam drive (PotePedia) felelőse vagyok. Rendszeresen futok és a teniszt is ked-velem. Állatbarátként a macskák és kutyák mellett van egy szakállas agámám is. Német nyelvből idén szeretnék felsőfokú nyelvvizsgát tenni. Tavaly nyáron elnyertem egy Erasmus ösztöndíj-at egy bécsi kórházba, de sajnos a Covid miatt ez a lehetőség megghiúsult. Érdekel a klinikai gyógyszerészet, a közforgalom, de a gyártól sem zárko-zom el.



GULYÁS KLAUDIA

(Zenta, 1996)

Szakkolgozat címe: Pszichofarma-kon-metabolitok analitikai vizsgá-latának jelentősége a gyakorlatban (témavezető: Dr. Kuzma Mónika, Dr. Rozmer Zsuzsanna, Gyógyszerészi Kémiai Intézet)

Korán megfogalmazódott bennem, hogy gyógyszerész szeretnék lenni. A város szépsége és az egyetem jó hírne-ve miatt esett a választásom Pécsre. Hihetetlen gyorsan elröppent ez az öt év. Az egyetemista évek alatt nem csak rengeteg tudásra tettem szert, de sok fantasztikus embert megismerhettem, életre szóló barátságok szövődtek. Ez az időszak hozzájárult a személyiségem fejlődéséhez és kitartásra nevelt.



HERR PÉTER

(Pécs, 1986)

Szakkolgozat címe: Kioldódás-vizsgálati stratégiák nanoméretű gyógyszerhordozó rendszerek szá-mára (témavezető: Dr. Széchenyi Aleksandar, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)



HORVÁTH VIRÁG

(Székesfehérvár, 1997)

Szakkolgozat címe: A „házi or-vosságok” növényi összetevőiről: Nagy Sándor kéziratos orvosló könyve (1819) (témavezető: Dr. Fi-lep Rita, Dr. Czégényi Dóra Andrea, Farmakognózi Intézet)



JÄGER KATALIN

(Siklós, 1994)

Szakkolgozat címe: Fentanil-származékok meghatározásának klinikai és igazságügyi vonatkozásai (témavezető: Dr. Kuzma Mónika, Dr. Mayer Mátyás, Igazságügyi Orvosta-ni Intézet)

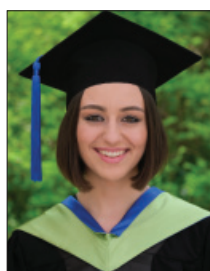
„Az univerzum mindig a segítségünkre siet, amikor az álmunkért harcolunk, bármilyen hülyeségnek tűnik is az az álom. Hiszen a mi álmunk, és csak mi tudjuk, milyen áldozatokat követel tőlünk.” Paulo Coelho

**KEREKES KLAUDIA**

(Bonyhád, 1997)

Szakkolgozat címe: Olanzapin stabilitás-vizsgálata (témavezető: Dr. Rozmer Zsuzsanna, Dr. Kuzma Mónika, Gyógyszerészi Kémia Intézet, Igazságügyi Orvostani Intézet)

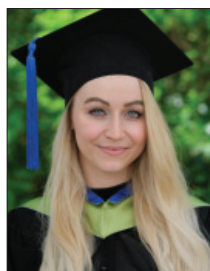
Gyermekkoromtól kezdve érdekelt vagyok a természettudományokban, illetve embertársaimnak való segítségnyújtásban, így esett a választásom erre a pályára. Bízom benne, hogy az általam választott hivatás a legtöbbet hozza ki belőlem!

**KRAUSZ FANNI**

(Nagykanizsa, 1996)

Szakkolgozat címe: Gyermekgyógyászati készítmények a gyógyszerári gyakorlatban – Gyermekbarát kakaósírurp (témavezető: Dr. Mayer Klára, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)

„Gondoljatok az emberi erőre: nem születettek tengeni, mint az állat, hanem tudni és haladni előre!” Dante Alighieri – Isteni színjáték

**LUKÁCS KAMILLA**

(Pécs, 1993)

Szakkolgozat címe: Kábító fájdalomcsillapítókat érintő szabályozás az opioid krízis tükrében (témavezető: Dr. Botz Lajos, Dr. Bella Richárd, Gyógyszerészeti Intézet)

**MIHALOVITS FANNI**

(Szekszárd, 1997)

Szakkolgozat címe: Etnobotanikai gyűjtés Városfalván (Erdély) – *Arctium* fajok hisztológiai és fitokémiai vizsgálata (témavezető: Dr. Papp Nóra, Dr. Czégényi Dóra, Farmakognóziai Intézet)

Egyetemi tanulmányaim folyamán meghatározó szerepet töltött be szakkolgozatom kutatási témája. Rengeteg élménnyel és tudással gazdagodtam az erdélyi terepmunka és a laboratóriumi vizsgálatok során egyaránt. Úgy érzem, érdeklődésemet leginkább a klinikai gyógyszerészet keltette fel, így a jövőmet ezen a téren képzelem el. Szabadidőmet szívesen töltöm a szabadban családom, barátaim társaságában.

**NÉMETH MÁRTON**

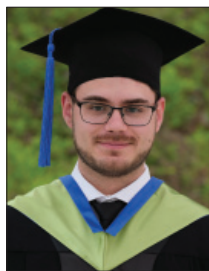
(Budapest, 1995)

Szakkolgozat címe: Digitális egészségügy és telemedicina gyógyszerészeti vonatkozásai (témavezető: Dr. Fittler András, Gyógyszerészeti Intézet)

**NEUBAUER GABRIELLA**

(Bonyhád, 1995)

Szakkolgozat címe: Terhesség alatti gyógyszerelés vény nélküli készítmények tükrében (témavezető: Dr. Börzsei Rita, Gyógyszerhatástani Tanszék)

**PAULICS MARTIN**

(Ajka, 1995)

Szakkolgozat címe: A permeabilitás jelentősége a biológiai hatás kialakulásában (témavezető: Dr. Rozmer Zsuzsanna, Gyógyszerészi Kémiai Intézet)

**POZSGÁR ANDREA ÉVA**

(Zalaegerszeg, 1983)

Szakkolgozat címe: A receptúrai gyógyszerkészítés az egyedi gyógyszerterápiában (témavezető: Dr. Mayer Klára, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)

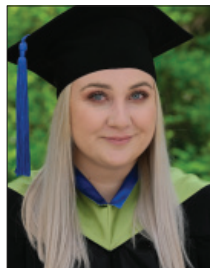
Gyermekkoromban lakóhelyem patikájának laboratóriumát közelebbről megismerve szippantott magába a gyógyszerészet, a gyógyszerkészítés varázsa. Nem volt kérdés, hogy ezt a hivatást választom. Tanulmányaim során tudásom nemcsak szerteágazó ismeretekkel bővült, hanem szemléletmódom, személyiségem is formálódott. Szabadidőmben motorozom és önkéntes tűzoltóként embertársaimat segítem.



RÁDICS BENJÁMIN

(Budapest, 1995)

Szakdolgozat címe: Módosított hatóanyag-leadású készítmények előállítási lehetőségei, különös tekintettel a mátrix rendszerekre (témavezető: Dr. Kása Péter, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)



RAJJ RÉKA

(Tatabánya, 1993)

Szakdolgozat címe: Biológiai terápiában részesülő betegek gyógyszeres terápiáját befolyásoló tényezők felmérése (témavezető: Dr. Botz Lajos, Dr. Vida Róbert, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár)

Az egyetemen nagyon korán rájöttem, hogy az én utam a hallgatók segítése kell legyen. 4 éven át voltam a HÖK tagja, ahol alelnök, majd elnök voltam. A HÖK mellett a legbiztosabb és egyben legérdekesebb időszakot a TDK jelentette számomra. 2017-től TDK hallgató vagyok, kutatásommal az egyetemi konferencián 1. és 3. helyet, az országos konferencián különdíjat nyertem. Az egyetem minden perce kincs volt!



REMÉNYI REBEKA

(Baja, 1998)

Szakdolgozat címe: Testsúlycsökkenés céljából alkalmazott növényi készítmények kérdőíves vizsgálata (témavezető: Dr. Ács Kamilla, Dr. Horváth Adrienn, Farmakognózi Intézet)

Általános iskolás koromban a biológia és kémia tantárgyak iránt érdeklődtem, ennek köszönhetően már nagyon korán eldöntöttem, hogy valamilyen egészségügyi szakmát választok hivatásomul. Bár fő célom nem a gyógyszerészet volt, mégis belevágtam, beleszerettem a szakma szépségeibe és új, megvalósításra váró terveket tűztem ki célul. Az egyetemi tanulmányaim során igen értékes és széleskörű tudásra tettem szert, amelyeket a későbbiekben szeretnék tovább mélyíteni.



RILL LAURA

(Mohács, 1996)

Szakdolgozat címe: Kalkonszármazékok topoizomeráz enzim aktivitására gyakorolt hatásának vizsgálata (témavezető: Dr. Rozmer Zsuzsanna, Gyógyszerészeti Kémiai Intézet)

Egyetemi éveim alatt volt szerencsém a HÖK munkájában részt venni, mint tanulmányi referens, illetve a POTE cheerleader csapatát vezettem 4 éven keresztül.

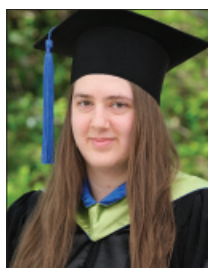


SALI NIKOLETT

(Sopron, 1997)

Szakdolgozat címe: Aranyvessző (Solidago) taxonok polifenol tartalmának összehasonlító vizsgálata (témavezető: Dr. Filep Rita, Dr. Mayer Mátyás Farmakognózi Intézet)

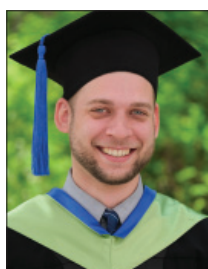
TDK munkát két éven át végeztem és az egyetemi konferencián második helyezést értem el.



SÁNDOR MÁRIA ERZSÉBET

(Pápa, 1997)

Szakdolgozat címe: Módosított hatóanyag-leadású rendszerek előállításának lehetőségei (témavezető: Dr. Kása Péter, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet)



SEBESTYÉN DÁNIEL JÓZSEF

(Budapest, 1992)

Szakdolgozat címe: A gyógyszer és egyéb termék ellátási problémák gazdasági hatásainak vizsgálati lehetőségei egy közforgalmú gyógyszertárban (témavezető: Dr. Vida Róbert György, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár)

Egyetemi éveim alatt dolgoztam a PTE Egyetemi Hallgatói Önkormányzatban, mint pályázatbíró és rendszeresen részt vettem a PTE ÁOK HÖK rendezvényeinek szervezésében. Második helyezést értem el a X. pécsi Betegtanácsadás és gyógyszerészeti gondozás a gyakorlatban hallgatói versenyen 2020. novemberében, ami tükrözi, hogy szeretek az emberekkel foglalkozni és új kapcsolatokat létesíteni.

**SIMONICS DÓRA**

(Komárno, 1995)

Szakdolgozat címe: A levendula és a kakukkfű illóolajok *in vitro* antibakteriális hatásának vizsgálata légúti patogénekkal szemben (témavezető: Dr. Horváth Györgyi, Dr. Balázs Viktória Lilla, Farmakognóziai Intézet)

**SINGER JUDIT**

(Székesfehérvár, 1994)

Szakdolgozat címe: A közönséges gyíkfű (*Prunella vulgaris* L.) gyógyászati jelentősége (témavezető: Dr. Purger Dragica, Farmakognóziai Intézet)

„Tanulj a tegnaptól, élj a mának és reménykedj a holnapban. A legfontosabb azonban, hogy ne hagyd abba a kérdezést.” (Albert Einstein)

**SOMOGYI FRANCISKA RÉKA**

(Budapest, 1997)

Szakdolgozat címe: Gyomor- és bélrendszeri panaszok gyógynövényei a népi orvoslásban és a mai fitoterápiában (témavezető: Dr. Papp Nóra, Farmakognózia Intézet)

**SZABÓ MERCÉDESZ**

(Pécs, 1997)

Szakdolgozat címe: A tavaszi kankalin (*Primula veris* L.) és a szártalan kankalin (*Primula vulgaris* Huds.) morfológiai és fitokémiai vizsgálata (témavezető: Dr. Purger Dragica, Dr. Ács Kamilla, Farmakognózia Intézet)

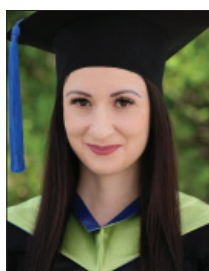
Szerencsésnek mondhatom magam, ugyanis 13 éves korom óta tudom, hogy gyógyszerész szeretnék lenni. Számomra az egyik legszebb hivatás. Mivel pécsi kötődésű vagyok, egyértelmű volt számomra, hogy a PTE-t választom. Az egyetemi évek során nem csak nagy tudásra tehettem szert, de ezen tudás formálta is a személyiséget, illetve a világnézetemet.

**SZABÓ NÓRA**

(Dombóvár, 1994)

Szakdolgozat címe: Fenyőfajok etnofarmakobotanikai és gyógyászati jelentősége (témavezető: Dr. Papp Nóra, Farmakognóziai Intézet)

A gyógyszeres technológia, a farmakognózia és a gyógyszerészi gondozás állt hozzám a legközelebb az egyetemen töltött éveim alatt. Az itt megszerzett tudást szeretném a lehető legnagyobb szakértelemmel és pontossággal hasznosítani a munkám során.

**SZÉLES VERONIKA**

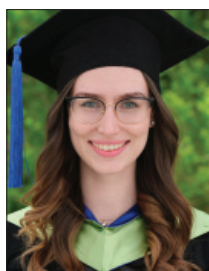
(Pécs, 1995)

Szakdolgozat címe: A 3D nyomtatás alkalmazása a gyógyszerfejlesztésben (témavezető: Dr. Ferenczi Krisztina, Gyógyszeres technológiai és Biofarmáciai Intézet)

**THAI THI THUY HOA**

(Thua Thien Hue, 1995)

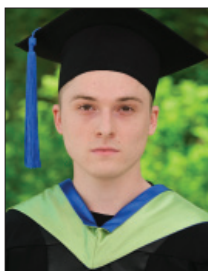
Szakdolgozat címe: Gyógyszerkészítés és gyógyszerformák a Vietnámi gyógyszerkönyvben (témavezető: Dr. Mayer Klára, Gyógyszeres technológiai és Biofarmáciai Intézet)

**TÓTH KITTI**

(Nagykanizsa, 1995)

Szakdolgozat címe: Kannabinoid-receptoron ható szintetikus szerek fogyasztásának legújabb trendjei Magyarországon (témavezető: Dr. Kuzma Mónika, Dr. Mayer Mátyás, Igazságügyi Orvostani Intézet)

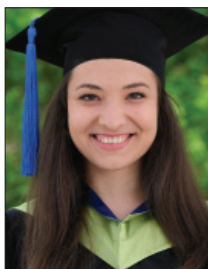
Az egyetemi évek alatt nagyon sokat fejlődtem, számos új képesség került a birtokomba, amelyek egy életen át segítségemre lesznek majd, amikor az élet akadályokat gördít elém. Az évek során részem volt rengeteg meghatározó élményben, életre szóló barátságokat kötöttem, a nehéz, embert próbáló időszakok pedig megtanítottak kitartónak lenni és harcolni a céljaimért.



VADÓCZ MILÁN

(Pécs, 1995)

Szakedolgozat címe: A depresszió diagnosztizálásának és kezelésének kihívásai (témavezető: *Dr. Bella Richárd*, Gyógyszerészeti Intézet)



VALÁSEK BLANKA

(Székesfehérvár, 1996)

Szakedolgozat címe: Gyógyszer-maradványok kimutatása természetes vizekből (témavezető: *Dr. Kulcsár Győző*, Gyógyszerészi Kémiai Intézet)

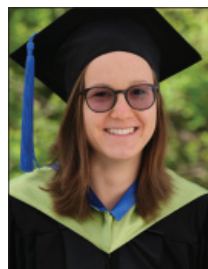


VIZELI MÁRIA BEÁTA

(Tapolca, 1990)

Szakedolgozat címe: A timol-szérum albumin kölcsönhatás vizsgálata optikai spektroszkópiai módszerekkel (témavezető: *Dr. Lemli Beáta*, *Dr. Derdák Diána*, Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet)

Gyermekkoromban már eldőlt, mivel szeretnék felnőttként foglalkozni. Harmadik gyermekként születtem, mindig volt közöttünk valaki beteg, ezért sokszor mentünk édesanyámmal patikába. Az officinába belépve éreztem azt a különleges illatot, amely egy egész életre meghatározóan nyomot hagyott bennem. Akkor elhatároztam, hogy gyógyszerészként szeretnék dolgozni, így segítve beteg embertársaimon.



VÖRÖS ANNAMÁRIA

(Pécs, 1996)

Szakedolgozat címe: Lidokain analóg antiproliferatív C_5 -kurkuminoidok szintézise (témavezető: *Dr. Huber Imre*, Gyógyszerészi Kémiai Intézet)

Hálás vagyok, hogy a kemény munka gyümölcsét többször leoszakíthattam, akár a gyógyszerészi kémiai, gyógyszer-technológiai vagy a TDK-n elért 1. helyezésekkel, elnyert ösztöndíjakkal. A demonstrátori munka által az oktatási tevékenységbe, a TDK által a kutatásba kóstolhattam bele. Meghatározó tapasztalat volt a Regensburgban Erasmussal eltöltött szemeszter.

HuPSA Karrieriránytű Program – 2021

Mentorok jelentkezését várjuk!

A Magyar Gyógyszerészhallgatók Egyesülete (HuPSA) gyógyszerészek jelentkezését várja Karrieriránytű elnevezésű mentorprogramjába. A program előző félévi sikerességén felbuzdulva újra megszervezésre kerül, ezúttal Budapesten kívül Debrecenben, Pécsen és Szegeden is. A Karrieriránytű célja, hogy a gyógyszerészhallgatók nagyobb belátást nyerhessenek a szakma rejtelseibe, különböző karrierutakat, gyógyszerész életpályákat ismerhessenek meg és személyes tapasztalatokkal gazdagodjanak már a képzés ideje alatt. Ezáltal diplomaszerezés után, végzett gyógyszerészként majd hasznos tapasztalatokkal, rutinnal kezdenek karriert a hallgatók.

A program ismertetése

Gyógyszerészként számos különböző területen lehet elhelyezkedni, de mivel az egyetemi tanulmányok alatt csekély rálátást nyernek a hallgatók a lehetséges karrier-utakra, emiatt a tanulók és a frissen végzett diplomások gyakran elveszítettnek, tanácsalannak érzik magukat. Az EPSA (*European Pharmaceutical Students' Association*) projektjének mintájára tavaly útjára indítottuk mentorprogramunkat ami – dacára a pandémiás helyzetnek és az online oktatásnak – óriási érdeklődést váltott ki. Ennek okán a programot az idei évben is megrendezzük a Magyarországon tanuló gyógyszerészhallgatók számára. A program célja, hogy hídként szolgáljon a hallgatók és szakmánk vezetői között, professzionális útmutatást nyújtson a mentoráltak számára a karrier választás során. A HuPSA működésében központi szerepet játszik a hallgatók szakmai fejlődésének támogatása.

Általános információk

A HuPSA közvetítőként, szervezőként vesz részt a programban, valamint a mentoráltak számára főként *soft skill* témájú képzéseket szervez, ezzel támogatva szakmai fejlődésüket. A programban való részvétel a hallgatók számára fakultatív és ingyenes.

Egy mentorhoz egy vagy maximum három mentorált tartozik. A mentorált kiválasztásában a mentor



is részt vesz, amely terveink szerint januárban fog végbemenni. Ezt követően a program februárban kezdődik és áprilisban ér véget, így három hónap áll rendelkezésre a kialakított párok számára. Ennek során a mentorok megosztják tapasztalataikat és tudásukat saját szakmai területükkel kapcsolatban, ismeretlik az ott ellátott feladataikat, lehetőség szerint feladatokat adnak a mentoráltaknak, hogy ők tapasztalatot szerezzenek az elhangzottakról. A mentoráltak így pontosabban megismerhetik az adott gyógyszerészeti pályát, és betekintést nyerhetnek egy ott dolgozó mindennapjaiba.

A program során legalább két hetente találkoznak, a körülményeknek megfelelően élőben vagy online. Első alkalommal a mentor segít a mentoráltaknak a program végső céljának meghatározásában, majd az elkövetkező alkalmakkal ennek elérését támogatja. Ezentúl szeretnénk, hogy a mentor segítse a mentoráltakat a nyári szakmai gyakorlati hely kiválasztásában. Az utolsó megbeszélés során közösen értékelik az elért eredményeket és a programot, illetve lehetőség van további célok meghatározására.



A mentorált feladatai közé tartozik a program során a meetingeken való jelenlét, a mentor által meghatározott feladatok elvégzése és részvétel a HuPSA által szervezett képzéseken. A mentorált vállalja, hogy a havi előmenetelt vezet, majd a program befejeztével írásbeli beszámolót készít róla.

Mentoráltak beszámolója



„Amikor meghallottam, hogy a HuPSA által lesz megrendezve egy mentorprogram, az rögtön érdekelni kezdett engem. Az egész Facebook-os felület jól értelmezhetően meg volt szerkesztve, mindegyik téma, amire lehetett mentoráltként jelentkezni nagyon érdekesnek tűnt. Külön jók voltak a leírások a különböző témákkal kapcsolatban, és a kisfilmek, amiken keresztül kicsit meg lehetett ismerni a mentorokat is. Remek lehetőségnek tartottam, hogy egy témában jól el lehessen merülni, minél többet megtudni arról, viszont nem igényelt olyan mértékű elkötelezettséget, ami az egyetemi munkát nagymértékben megnehezítené. Én végül a törzskönyvezésre jelentkeztem Dr. Molnár Zsuzsához és nem bántam meg a választásomat. A programmal kapcsolatos kitűzött céljaim között szerepelt, hogy a forgalomba hozatali eljárások teljes folyamatát részletesen megismerem, a különböző típusait, főbb feladatokat, és hogy pontos információkat sajátítsak el ezzel a munkával kapcsolatban. A programmal kapcsolatos kitűzött céljaimat sikerült elérnem, összességében teljesen megérte jelentkeznem. A munkámat is megfelelőnek értékelem, mind a mentor felé, mind a HuPSA felé igyekeztem teljesíteni a feladataimat.” – Kovács Luca Semmelweis Egyetem, IV. évf.



„A március elsejével megkezdett program első és egyben legfontosabb célja számomra a gyógyszergyári világ megismerése volt, illetve, hogy milyen lehetőségek is vannak egy gyógyszerész számára, ha a patika helyett az ipari vonalat választja, mint karrierút. Természetesen, ahogy már a felhívás-

ban is szerepelt, személyes jelenlétet igényelt a program. Mentorommal már az első találkozás alkalmával sikerült felépíteni az elkövetkezendő három hónap menetrendjét. Célunkat az képezte, hogy a telephelyen dolgozó összes gyógyszerésszel eltölthessek valamennyi időt, megismerjem a szakterületét, betekintést nyerhessek a mindennapi munka folyamataiba. Általában kéthetente, ahogy az időm és az egyetemi kötelezettségeim engedték, igyekeztem egy egész napot eltölteni a veresegyházi telepen. Szerencsém volt megismerkedni a gyártási folyamattal, a minőségbiztosítással és a portfólió menedzsmenttel is. Testközelből láthattam milyen sokrétű egy gyógyszergyár felépítése, mennyi tanulási és fejlődési lehetőséget tud nyújtani egy gyógyszerész számára. Mentorom, dr. Kalotai Zoltán hatalmas segítséget nyújtott a kitűzött közös célok elérésében. Külön öröm számomra, hogy biztosítják a nyári szakmai gyakorlati helyszínt is. Kalotai Zoltán kiváló mentor volt ehhez a programhoz. Szakmai tudása, szervezőkészsége és a leendő utánpótlás iránti lelkesedése nagyon ösztönző volt számomra. Nagyon élveztem a program minden percét, örülök, hogy elsőként részese lehettem ennek a kiváló kezdeményezésnek. Kíváncsi vagyok, hogy mások is éljenek a lehetőséggel, hiszen csak profitálhatnak ebből mind szakmailag, mind emberileg is.” – Tarnóczi Katinka Tímea, Semmelweis Egyetem, III. évf.

Jelentkezzen mentornak Ön is!

Örömmel várjuk különböző szakterületeken dolgozó gyógyszerészek jelentkezését mentornak. Ha felkeltettük érdeklődését várjuk jelentkezését: hupsa.org/mentorjelentes. Hogyha bármilyen kérdés felmerül önben keresse bizalommal Szatmáry Zsófiát (szatmary.zsofia.hupsa@gmail.com).

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük dr. Kalotai Zoltánnak, dr. Somogyi Orsolyának, dr. Gáspár Eszternek, dr. Árki Évának, dr. Süle Andrásnak, dr. Molnár Zsuzsának, hogy mentoraként rugalmasságukkal, hozzáértésükkel, nyitottságukkal sikerre vitték tavalyi programunkat, elményekkel gazdagították mentoráltjaikat. Köszönjük az MGYT vezetőségének és a Gyógyszerészet szerkesztőségének, hogy platformot biztosítanak számunkra.

Mándoki András, Imre Attila
Magyar Gyógyszerészhallgatók Egyesülete



A Társaság és a szakmai-tudományos élet hírei

GYÓGYSZERÉSZEK VILÁGNAPJA – BESZÁMOLÓK AZ MGYT HONLAPJÁN

A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (*International Pharmaceutical Federation, FIP*) néhány évvel ezelőtt szeptember 25-ét a Gyógyszerészek Világnapjának nyilvánította. A Világnap idei mottója: „Gyógyszerész – biztos pont az egészségben”. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság a FIP tagjaként a gyógyszerészek helytállásának, a járvány során szer-

zett élményeik, tapasztalataik bemutatásával ünnepli meg a Világnapot. A Társaság honlapján és közösségi média felületén több mint egytucat gyakorló gyógyszerész élménybeszámolója olvasható, amelyek bemutatják, milyen feladatok ellátásával segítették a gyógyszerészek a járvány elleni védekezést és a hozzájuk forduló betegeket.

KEREKASZTAL-BESZÉLGETÉS A GYÓGYSZERÉSZEK VILÁGNAPJA ALKALMÁBÓL

2021. szeptember 24-én, a Gyógyszerészek Világnapja alkalmából a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság és az MTA Gyógyszerésztudományi Osztályközi Állandó Bizottság „Kihívások, megoldások, hasznosítható tapasztalatok a COVID-19 járvány idején” címmel szervezett kerekasztal-beszélgetést Budapesten a Sanofi-Aventis Zrt. előadótermében.

A résztvevőket Rónay Tamás a Sanofi-Aventis Zrt. vezérigazgatója, valamint prof. Szökő Éva a Társaság elnöke, és prof. Hohmann Judit az MTA Gyógyszerésztudományi Osztályközi Állandó Bizottságának elnöke, a Társaság tudományos alelnöke köszöntötte. A kerekasztal beszélgetés résztvevői résztvevői prof. Botz Lajos (intézetigazgató, Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár, Pécsi Tudományegyetem), Csátsári Eszter (gyógyszertárvezető, Szentkirály, az MGYT Bács-Kiskun megyei Szervezet elnöke), El-Koulali Zakariás (országos tisztifőgyógyszerész, OGYÉI és az MGYT szervezési alelnöke), Greskovits Dávid (elnök,

MAGYOSZ és a Meditop Gyógyszeripari Kft. ügyvezető igazgatója), Feller Antal (vezérigazgató, Hungaropharma Gyógyszerkereskedelmi Zrt.) voltak, akik Kertész Éva újságíró (a 21 Nő az Egységügyért Alapítvány ügyvezetője) moderálásában visszatekintettek a korábbi COVID-hullámok alatt szerzett pozitív és negatív tapasztalataikra, röviden összefoglalták a jelentkező problémák megoldására kidolgozott módszereiket és hangsúlyozták a gyógyszerellátás különböző szereplői között kialakult együttműködés fontosságát. A teltház előtt zajló eseményt élőben közvetítették a közösségi médiában és visszanezhető a Társaság YouTube csatornáján. Az esemény résztvevőit a Sanofi-Aventis Zrt. látta vendégül.



(-)



ZALAI KÁROLY EMLÉKÉREM ÜVEGES ELINÁNAK

2021. szeptember 24-én, a Gyógyszerészek Világnapja ünnepség keretein belül került sor a *Zalai Károly emlékérem* átadására. A kitüntetést az MGYT Budapesti szervezete alapította 2015-ben. A díjat a Semmelweis Egyetem végzős hallgatója nyerheti el, aki kimagasló tanulmányi eredménnyel rendelkezik és önálló kutatómunkát végez a gyógyszerész- vagy orvostudományok területén. A díj átadása hagyományosan a diplomaosztón történik, amire idén a koronavírus-járvány miatt nem volt lehetőség.

Üveges Elina példás tanulmányi és versenyeredményei mellett a TDK munkáját az ELTE Analitikai Kémia Tanszékén folytatta. Pályázatának címe „A hexametildiszilazán szerepe biogén monoaminok gázkromatográfiás tömegspektrometria elemzésében”. Az emlékérmet Biczó Ágota a Társaság Budapesti szervezetének elnöke adta át. Idén a díjat a Phoenix Pharma Zrt. támogatta.



Egyetemi hírek

HÍREK DEBRECENBŐL

Kutatók éjszakája a Debreceni Egyetemen

2021. szeptember 24-25-én ismét megrendezésre került a Kutatók éjszakája programsorozat, melynek során az érdeklődők bepillantást nyerhetnek különböző tudományterületekbe. A rendezvény egyik küldetése,



Lelkes fiatalok a Gyógyszertechnológiai Tanszék tanlaborában a Kutatók Éjszakáján (Fotó: Pető Ágota)

hogy a kutatói pályát vonzóvá tegyék a fiatalok számára. Idén a Gyógyszerésztudományi Kar is bekapcsolódott az eseménysorozatba és „Kavarj velünk!” című programjával várta az érdeklődőket, ahol a receptúra labor bemutatása mellett ki lehetett próbálni a kenőcskészítést is. A programon nagyon sok fiatal vett részt és a jó hangulat mellett mindenki élményekkel távozott.

Nemzetközi konferencia a Gyógyszerésztudományi Karon

A DE-GYTK szervezésében nemzetközi online konferenciát tartottak szeptember 23-24-én, ahol terápiás célú fejlesztésekről számoltak be a Debreceni Egyetem multidiszciplináris kutatócsoportjai. A konferencián a debreceni kutatók mellett részt vettek a lyoni, lisszaboni, torinói, bochumi és nagyváradi szakemberek is, akikkel az egyetem különböző kutatási területeken működik együtt. A témák között szerepelt új rovarölő szerek bemutatása, az astaxanthin szerepének megvitatása többsejtű élőlények fejlődésében, vagy a cukorbetegség kezelésének új lehetőségeiről is tájékozódhattak a konferencián részt vevők.

Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '21

Szeptember 20-21-én a Herceghalmon megrendezésre kerülő Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpóziumon vettek részt a Debreceni Egyetem

Gyógyszertechnológiai Tanszékének kutatói. A szimpóziumon a tanszék több munkatársa, PhD-hallgatója is színvonalas előadást tartott kutatási eredményeiről, illetve sok új ismerettel gazdagíthatta tudását a konferencián elhangzott prezentációkból merítve.

Pető Ágota

HÍREK PÉCSRŐL

Poór Miklós ismét Bolyai-ösztöndíjas

Bolyai-plakett kitüntetést vehetett át Poór Miklós, a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának egyetemi adjunktusa, *Junior Prima Díjas* kutató. Poór Miklós, kollégái elmondása alapján is, több éve a pécsi gyógyszerészet egyik tudományos zászlóshajóját képviseli. Idézettsége kiemelkedő, tudományos publikációinak száma is folyamatosan gyarapszik. Immáron második alkalommal nyerte el a Bolyai János Kutatási Ösztöndíjat, amelyet idén Hartnerné Pohóczky Krisztina, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet egyetemi adjunktusa is kiérdemelt.



Poór Miklós Tulassay Tivadar és Freund Tamás akadémikusok társaságában a díj átvétele után.

Mazács Fanni Egyetemi Sportéletért Díjat kapott

Szeptember 1-jén, a 2021/2022-es szemeszter tanévnyitó ünnepi szenátusi ülésén a hagyományokhoz híven *prof. Miseta Attila*, a Pécsi Tudományegyetem rektora számos elismerést, díjat adott át az egyetem különböző szereplőinek, úgy mint oktatóknak, adminisztrációs munkatársaknak és hallgatóknak egyaránt. A gyógyszerésztudományi Kar végzős hallgatója, *Mazács Fanni* is abban a megtiszteltetésben ré-

szesült, hogy kezébe vehette az *Egyetemi Sportéletért Díjat*, amiért áldozatkész munkájával és kiemelkedő sportteljesítményével méltón öregbítette az Egyetem hírnevét. Mazács Fanni aerobik válogatott, Euróabajnok, világbajnoki 2. helyezett, többszörös Világkupa (érmes) helyezett.

Megújult a K épület



A pécsi Gyógyszerésztudományi Karon az oktatási kapacitás növelése, az oktatási struktúra szélesítése és az innováció jegyében 2017-ben komoly fejlesztések kezdődtek a Modern Városok Program keretében. A több százmillió forintos beruházás eredményeként jelentősen fejlődik a gyógyszerészképzést kiszolgáló infrastruktúra minőségben és kapacitásában, melyre a megnövekedett hazai és külföldi hallgatói létszám miatt is szükség van. A pécsi gyógyszerészképzés folyamatos innovációjának legújabb mérföldköveként szeptemberben hivatalos is átadták a tervezett Campus K-épületét. A K épület megújulása a Modern Városok Program 4. fázisának keretei között zajlott. A projekt lehetőséget adott egy részleges külső és belső renoválásra, melynek köszönhetően további funkciókkal látták el az épületet. A munkálatok során négy oktatóhelyiséget, két 88 fős nagyelőadót, valamint összesen hat (három 15 és három 41 fős) szeminárium-termet alakítottak ki, valamint megtörtént a bútorok és az oktatástechnikai infrastruktúra telepítése is.

Lokodi Dávid

Doktori védések

ARANY PETRA PHD-VÉDÉSE

A Debreceni Egyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája 2021. június 29-re tűzte ki Arany Petra okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „3D nyomtatással előállított implantátumok biokompatibilitási vizsgálatai” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre online módon került sor.

A Bíráló bizottság elnöke *prof. Tószaki Árpád* (DE GYTK Gyógyszerhatástani Tanszék), hivatalos bírálói *Berkó Szilvia* (SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet) és *Pál Szilárd* (PTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet) voltak. A Bíráló Bizottság tagja volt *Balogh Emese* (SE GYTK Gyógyszerészeti Intézet), valamint *Sovány Tamás* (SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet).

A jelölt 2017-ban kezdte meg PhD-munkáját az Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszékén *prof. Bácskay Ildikó* témavezetésével. Kísérleti munkájának célja implantálható gyógyszerleadó rendszerek előállítása 3D nyomtatással, mellyel komplex és egyedi termékek állíthatók elő és hosszú időn keresztül, folyamatosan biztosítható a hatóanyag leadása. A kutatás két fő kísérletsorozatra osztható. Az első kísérletsorozatban vizsgált mintákat PLA polimerekből állították elő FDM nyomtatási technológiát alkalmazva, majd a felszíni oldalláncokat kémiai módon módosították. A



második kísérletsorozatban különböző polimerekből állítottak elő diklofenák hatóanyagú mintákat 3D nyomtatással. A nyomtatás során különböző átmérőjű és kitöltöttségi százalékkal rendelkező mintákat állítottak elő annak feltérképezésére, hogy ezen tulajdonságok változtatása milyen hatással van a kioldódási profilra. Az első kísérletsorozat alapján sikeres volt a minták 3D nyomtatással történő előállítása és kémiai módosítása. A felhasznált kémiai anyagtól függően változtak a minták felszíni és biokompatibilitási tulajdonságai. A második kísérletsorozatban sikeresen állítottak elő hatóanyag tartalmú mintákat 3D nyomtatással. A minták hatóanyag-leadása diffúzióval történik porusokon keresztül.

Arany Petra tudományos munkájából 4 publikáció született, amelyeknek összesített impakt faktora 8,508. Idézéseinek száma 7. Lehetősége volt nemzetközi szakmai konferencián angol nyelvű előadást tartania Németországban, Potsdamban, illetve Japánban, Kiotóban. 2020. őszétől 12 hónapos ÚNKP ösztöndíjat nyert el szakmai munkája támogatására.

A Bíráló Bizottság a jelölt tudományos tevékenysége és a védésen nyújtott teljesítménye alapján egyhangúan javasolta a PhD-fokozat odaítélését *summa cum laude* minősítéssel.

(autoreferátum)

BENKE ZSANETT AMÁLIA PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolája 2021. június 28-ára tűzte ki Benke Zsanett Amália okleveles vegyész, doktorjelölt „Diversity-oriented synthesis of functionalized alicycles through dipolar cycloaddition/metathesis reaction protocols” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a COVID-19 okozta világjárvány miatt online került sor.

A bírálóbizottság elnöke *prof. Ilisz István*, az MTA doktora, az SZTE GYTK Gyógyszeranalitikai Intézet intézetvezető egyetemi tanára volt. Az értekezés



bírálatát *prof. Wölfling János*, az MTA doktora, az SZTE TTIK Szerves kémiai Intézet intézetvezető egyetemi tanára, valamint *prof. Huszthy Péter*, az MTA doktora, akadémikus, a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék professor emeritusa végezték. A titkári feladatokat *Sovány Tamás* az SZTE GYTK Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense látta el. A bizottság tagja volt továbbá *Szöllősi György*, az MTA doktora, az MTA SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport tudományos főmunkatársa.

A jelölt 2017-ben kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében *prof. Kiss Loránd* intézetvezető egyetemi tanár vezetésével. Kutatásai során izoxazolin-származékok szelektív szintézisét valósította meg 1,3-dipoláros cikloaddícióval. A kondenzáltvázas izoxazolinok továbbalakítását olefinmetatézissel (gyűrűnyitó, majd azt követő keresztmetatézis) hajtotta végre. Ilyen módon nagyszámú, várhatóan széleskörű biológiai hatással rendelkező fluor-tartalmú vegyületet is előállított. Egyes dikapcsolt azetidionok intramolekuláris aza-Michael-addíciója indolizidin-származékok sztereoszektív szintézisét tette lehetővé. A jelölt kutatási munkája során gyógy-

szerkémiai szempontból jelentős molekulák előállítását valósította meg, valamint tanulmányozta a reakciókörülmények változtatásának hatását is.

Benke Zsanett Amália kutatási eredményeit hazai fórumokon mutatta be előadás formájában; előadása-inak száma 5. Munkájából 7 angol nyelvű közlemény született, melyek összesített impakt faktora 18,389. Ezekből 5 a disszertáció anyagát képezi. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

BÚS CSABA PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszer-tudományok Doktori Iskolája 2021. június 2-ára tűzte ki *Bús Csaba* okleveles vegyész, doktorjelölt „*Juncus* fajok biológiai-lag aktív fenantrénjeinek izolálása és félszintetikus átalakítása” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a COVID-19 miatt érvényben lévő korlátozások miatt online módon került sor.

A bírálóbizottság elnöke *Dombi György*, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet professor emeritusa, titkára *Palkó Márta*, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézet egyetemi adjunktusa volt. Az értekezés hivatalos bírálói *Balogh György Tibor*, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet tudományos főmunkatársa és *Gonda Sándor*, a Debreceni Egyetem Növénytan Tanszék Farmakognózi Részleg adjunktusa voltak. A bizottság tagja volt továbbá *Kanizsai Minorics Renáta*, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet egyetemi adjunktusa.

A jelölt 2016-ban kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Farmakognózi Intézetében *Vasas Andrea* témavezetésével. Kutatási területe Magyarországon honos *Juncus* fajok biológiai aktív fenantrénjeinek

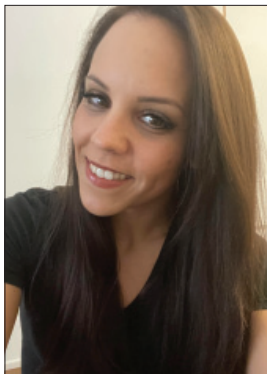


izolálása és a vegyületek félszintetikus származékainak előállítása volt. A munka magában foglalta két *Juncus compressus* (réti szittyó) és a *Juncus tenuis* (vékony szittyó) vegyületeinek izolálását kombinált elválasztástechnikai módszerekkel (folyadék-folyadék extrakció és kromatográfiás technikák), a vegyületek szerkezetének meghatározását NMR- és tömegspektroszkópiai módszerekkel, valamint *in vitro* antiproliferatív hatásuk vizsgálatát. Ezen kívül, természetes eredetű fenantrénekből félszintetikus származékokat állított elő, amelyek biológiai aktivitását szintén tesztelték. Bús Csaba tudományos munkájából négy nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény született, amelyek összesített impaktfaktora 14,65. Eredményeit előadások és poszterek formájában mutatta be hazai és nemzetközi konferenciákon. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

FEKETE HELGA PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszer-tudományok Doktori Iskolája 2021. május 26-ára tűzte ki Fekete Helga okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „*Páciens értékelési mérések jelentősége krónikus betegségek terápiafejlesztésében és szabályozásában*” című doktori értekezésének nyilvános vitáját. Az esemény a pandémiás helyzetre való tekintettel online módon került megrendezésre.



A bírálóbizottság elnöke Dombi György, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet *professor emeritusa*, titkára Szakonyi Gerda, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói Hankó Balázs, a Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet egyetemi docense és Petró Éva, az Actelion Pharmaceuticals Ltd. munkatársa voltak. A bizottság tagja volt továbbá Ducza Eszter, az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet egyetemi docense.

A jelölt 2015-ben kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetben, Csóka Ildikó intézetvezető egyetemi tanár

témavezetésével. A kutatás a *Patient Centered Care* köré épült, amely során krónikus népbetegségek esetében vizsgálták a betegek terápiás együttműködését, egészséggel összefüggő életminőségét és egészségértését. A jelölt alsó végtagi artórisos betegek életminőségét mérő kérdőív adaptációs és validációs folyamatát hajtotta végre, majd a kutatócsoporttal kifejlesztettek egy *Quality by Design* alapú módszert, amellyel generikus és a betegségre specifikus kérdőívek felhasználásával értékelhető az életminőség, adherencia és egészségértés.

Fekete Helga tudományos munkájából 6 tudományos publikáció született, amelyeknek összesített impaktfaktora 6,799. Magyar nyelvű és nemzetközi konferenciákon is beszámolt eredményeiről előadások és poszterek formájában.

A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 100%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

HARDA KRISTÓF PHD-VÉDÉSE

A Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola 2021. június 7-ére tűzte ki Harda Kristóf okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „*Szomatostatin receptorok, mint molekuláris célpontok vizsgálata humán uvealis melanómában és gyermekkori hematológiai-onkológiai kórképekben*” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a kialakult pandémiás helyzetre való tekintettel online módon került sor. A bírálóbizottság elnöke *prof. Tótsaki Árpád* (DE GYTK, Gyógyszerhatástani Tanszék) hivatalos bírálói *prof. Pongrácz Judit*, (PTE AOK, Gyógyszerészeti Biotechnológia Intézet) és *Bodor Miklós* (DE KK, Belgyógyászati Klinika) voltak. A Bíráló Bizottság tagja volt még *prof. Zupkó István* (SZTE GYTK, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet) és *Szatmári István* (DE ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet).



A jelölt 2013-ban kezdett dolgozni a DE GYTK Biofarmácia Tanszéken, mint rezidens, *prof. Halmos*

Gábor vezetésével. 2014-ben Memphisben (Tennessee, Egyesült Államok) gyakorlati programon vett részt. 2017-ben szakvizsgát tett Farmakológia, farmakoterápia szakirányból. 2016-tól megkezdte PhD-tanulmányait is a DE GYTK Biofarmácia Tanszéken. Kutatási területe a szomatostatin receptorok (SSTR) vizsgálata uvealis melanómában (UM) és gyermekkori hematológiai-onkológiai kórképekben. Kísérletes munkája során meg-

vizsgálta az SSTR-2 és -5 mRNS és fehérje expresszióját humán UM szövetmintákban és humán UM sejtvonalakban qRT-PCR, Western blot és ligand kompetíciós vizsgálatokkal. Valamint vizsgálta az mRNS expresszióját az SSTR-1–5 altípusoknak számos gyermek hematológiai/onkológiai mintában RT-PCR-rel. Az SSTR-ek jelenlétét és kötődési jellemzőit további ligand kompetitív vizsgálattal elemezte. Eredményei potenciális molekuláris célpontként szolgálhatnak ezen betegségek terápiájában. Eredményei segíthetnek az említett betegségek pontos mechanizmu-

sának jobb megértésében is, és jobb megközelítéseket nyújthatnak ezeknek a rosszindulatú daganatoknak a korai felismerésére. Megállapításai megkönnyíthetik a szomatostatin szintetikus analógjainak vagy radionuklidjainak vagy azok citotoxikus származékainak klinikai alkalmazását diagnosztikai vagy terápiás célokra.

Az értekezés két elsőszerzős nemzetközi folyóiratban megjelent közleményen alapul, melyek összesített impakt faktora 6,327. Emellett egy magyar nyelvű közleményben első-, további két angol nyelvű közleményben társszerző, összesített impakt faktora 13,626.

Harda Kristóf 2013-ban gyógyszerész diplomáját Rektori Elismerő Oklevél Kitüntetéssel vette át. 2016-ban a Miskolci Egyetem Gazdaságtudományi Karán

gyógyszerész–közgazdász posztgraduális szakirányú másoddiplomát szerzett. 2018-ban a franciaországi Tours-ban biotechnológiai gyakorlatorientált tanulmányúton vett részt. 2019/2020 tanévben elnyerte az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP) ösztöndíjának támogatását. 2021-ben letette második szakvizsgáját gyógyszerészeti vezetés és üzemeltetés szakirányból. Tudományos munkáját Magyar Onkológusok Társasága (MOT) XXXIII. Kongresszusán, poszter előadás szekcióban első helyezett díjjal jutalmazta.

A Bíráló Bizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással *summa cum laude* eredménnyel minősítette, és egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

KELEMEN VIKTOR PHD-VÉDÉSE

A Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskolája 2021. június 22-re tűzte ki Kelemen Viktor okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „*Tiol-én addíciós reakciók telítetlen szénhidrátokon*” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a COVID-19 miatti különleges járványügyi helyzetre való tekintettel online módon került sor.

A bírálóbizottság elnöke *prof. Tótsági Árpád* (DE-GYTK Gyógyszerhatástani Tanszék), hivatalos bírálói *prof. Szente Lajos* (Cyclolab Kft.) és *Juhász László* (DE-TTK Szerves Kémiai Tanszék) voltak. A bírálóbizottság tagja volt még *Agócs Attila* (PTE-ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet), és *Fenyvesi Ferenc* (DE-GYTK Gyógyszertechnológiai Tanszék).

A jelölt 2016-ban kezdte meg PhD-munkáját a DE-GYTK Gyógyszerészeti Kémia Tanszékén *prof. Borbás Anikó* témavezetésével. Kutatási területe a fotoiniciált tiol-én addíciós reakciók átfogó tanulmányozása volt telítetlen szénhidrátokon. Számos telítetlen szénhidrát (peracetilezett, 2-szubsztituált D- és L-hexo- és pento-



glikálok, különféle, változatos aglikonnal rendelkező 2,3-telítetlen szénhidrátok) és tiol reakciópartner (egyszerű alifás tiolok, aminosav karakterű tiolok, illetve 1-es helyzetben tiosubsztituált szénhidrátok) reakcióit vizsgálta, előállítva több mint 100 vegyületet, melyek jelentős része új, az irodalomból eddig nem ismert.

A kísérletes munkából 2 elsőszerzős és 5 társszerzős angol nyelvű folyóiratcikk, 8 angol nyelvű előadás és 2 angol nyelvű poszter született, illetve a jelölt 1 angol nyelvű könyvfejezet elsőszerzője. A jelölt publikációinak összesített impakt faktora 28,818. Független idézéseinek száma 20. Tudományos munkáját 2016-ban *Lipták András emlékdíjjal*, 2020-ban a Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok konferencián első díjjal jutalmazták.

A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és egyhangúlag javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését, *summa cum laude* minősítéssel.

(autoreferátum)

KOVÁCS BARBARA PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszer-tudományok Doktori Iskolája 2021. április 23-ára tűzte ki Kovács Barbara okleveles gyógyszerész, doktorjelölt *„1-szubsztituált tetrahidroizokinolin és tetrahidro- β -karbólin származékok enzim-katalizált kinetikus rezolválása és heterogén fém-katalizált racemizációja”* című doktori értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a koronavírus okozta pandémiás helyzetre való tekintettel online került sor.



A bírálóbizottság elnöke Révész Piroska, az SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet *professor emeritája*, titkára Ducza Eszter, az SZTE Gyógyszerhatástani Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói Tóth Géza, az az MTA SZBK Biokémiai Intézet tudományos tanácsadója és Székely Edit, a BME Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Kar, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék egyetemi docense voltak. A bírálóbizottság tagja volt továbbá Péter Mária, az MTA SZBK Biokémiai Intézet tudományos munkatársa.

A jelölt kutatómunkáját az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében *prof. Fülöp Ferenc* akadémikus és *prof. Forró Enikő* témavezetésével. 2015-ben a Tudományos Diákköri Konferencián kiemelt első helyezést ért el, majd az országos fordulóban ugyanebben az évben második

helyezést kapott. 2015-ben nyert felvételt az SZTE Gyógyszersztudományok Doktori Iskolájába. Munkája során vizsgálta nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek enzimkatalizált kinetikus rezolválását és heterogén fémkatalizált racemizációját. Elvégezte öt biológiailag aktív vegyület szintézisét, majd analitikai módszert dolgozott ki a vegyületek szétválasztására a reakciók követése céljából. A kinetikus rezolválást szakaszos üzemmódban, illetve folyamatos üzemmódban is elvégezte. Végrehajtotta a reakciók során kapott alkoxikarbonilezett enantiomerek hidrolízisét és a kinetikus rezolválás során kapott enantiomerek heterogén fémkatalizált racemizációját, amely reakciók során összehasonlította egy iridium és egy platina katalizátor kinetikai paramétereit.

Kovács Barbara tudományos munkájából három nemzetközi folyóiratban megjelent publikáció született, amelyeknek összesített impaktfaktora 8,185. Doktoranduszi éve alatt elnyerte a *Johan Gadolin Ösztöndíjat*, így félévet Finnországban töltött. Eredményeit magyar és idegen nyelvű konferenciákon is bemutatta előadás és poszter formában. A bírálóbizottság egyhangúan javasolta a jelölt részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

KISS ESZTER PHD-VÉDÉSE

2021. május 19-én zajlott le Kiss Eszter *„Indukált cirkuláris dikroizmus spektroszkópia alkalmazási lehetőségei gyógyszer-makromolekula komplexek vizsgálatára”* című értekezésének védeke a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében. A nyilvános vita a járványügyi helyzetre való tekintettel online zajlott.

Az öttagú Bíráló Bizottság elnöke *prof. Szökő Éva* a SE Gyógyszerhatástani Intézet egyetemi tanára, a két opponens *Fenyvesi Éva*, a Cyclolab Kft. vezető kutatója és *Schay Gusztáv* a SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet egyetemi adjunktusa, további tagjai pedig *Deme Ruth* a SE Szerves Vegytani Intézetének egyetemi tanársegédje és *Farkas Viktor* az ELTE TTK Kémiai Intézetnek tudományos munkatársa voltak.

A jelölt 2015-ben kezdte doktori munkáját a SE



Gyógyszerészeti Kémiai Intézetében *Horváth Péter* témavezetésével. Ennek során különféle gyógyszer és gyógyszerjelölt vegyületek komplexképzését vizsgálták DNS-el, ciklodextrinakkal és humán szérum albuminnal. Az elvégzett kísérletes munka alapján igazolást nyert, hogy a bakteriális eredetű plazmid DNS felhasználható kötődési vizsgálatokra; továbbá vizsgálták a kurkumin és számos szintetikus kurkuminoid, a szunitinib és az arisztolochiasav I kölcsönhatását a polinukleotiddal. Továbbá tanulmányozták öt antifungális azol többféle ciklodextrinnel való komplexképződését és 27 esetben stabilitási állandót is számoltak ezekre, illetve meghatározták a nimeszulid humán szérum albuminhoz való kötődésének erősségét. A jelölt tudományos munkájából a nyilvános vitáig 6 publikáció

jelent meg, melyből 4 kapcsolódik az értekezéshez. Az összesített impakt faktor: 11,439. A Bizottság a jelölt tudományos tevékenysége és védésen nyújtott

teljesítménye alapján javasolta a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

LAMIAA OUCHAKOUR PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszer-tudományok Doktori Iskolája 2021. június 30-ára tűzte ki *Lamiaa Ouchakour* doktorjelölt „*Application of reductive amination for the stereocontrolled synthesis of functionalized azaheterocycles*” című értekezésének angol nyelvű nyilvános vitáját. A jelölt témavezetője *prof. Kiss Loránd*, az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetének egyetemi tanára volt. Az eseményre a COVID-19 miatt érvényben lévő korlátozások miatt online módon került sor.



A bírálóbizottság elnöke *Ilisz István*, az MTA doktora, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet egyetemi tanára, titkára *Sovány Tamás*, az SZTE Gyógyszer-technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói *Szöllősi György*, az MTA doktora, az MTA SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport tudományos főmunkatársa és *prof. Kálai Tamás*, az MTA doktora, a PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetének egyetemi tanára voltak. A bizottság tagja volt továbbá *Mernyák Erzsébet*, az SZTE Szerves Kémiai Intézet egyetemi adjunktusa.

A marokkói *Lamiaa Ouchakour Stipendium Hungaricum* ösztöndíjas hallgatóként 2017 szeptemberében kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Gyógyszer-

kémiai Intézet 3. számú laboratóriumában *Kiss Loránd* egyetemi tanár témavezetésével. Kutatási területe új, funkcionális azaheterociklusok szintézise volt, amelynek keretében hatékony, környezetbarát és széleskörben kiterjeszthető szelektív és sztereokontrollált módszert alkalmazott, illetve tanulmányozott a vegyületcsalád különféle reprezentánsainak előállítására. A sztereokontrollált szintetikus eljárás kulcslépései szubsztituált cikloalkánok oxidatív gyűrűnyitását követő gyűrűzárások voltak redukív aminálás körülményei között. A fluortartalmú molekulák gyógyszerkutatásban mutatott jelentőségét figyelembe véve a módszert sikeresen kiterjesztette új, fluortartalmú azaheterociklusok szintéziseire is.

Lamiaa Ouchakour tudományos munkájából hat nemzetközi folyóiratban megjelent publikáció született, amelyeknek kumulatív impaktfaktora 16.66. Eredményeit előadások és poszterek formájában is bemutatta hazai és nemzetközi konferenciákon. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 96%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

prof. Kiss Loránd

NEMES DÁNIEL PHD-VÉDÉSE

2021. június 18-án 13 órakor került sor *Nemes Dániel* okleveles gyógyszerész, „*Gyógyszerészeti tartósítószeres biokompatibilitási vizsgálata különböző sejtkultúrák modell rendszereken*” című doktori értekezésének nyilvános vitájára online módon a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskolájának szervezésében. A bírálóbizottság elnöke *prof. Tótsaki Árpád* (DE GYTK Gyógyszerhatástani Tanszék), tagjai *Balogh György*



Tibor (BME VBK Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék) és *Herczeg Mihály* (DE GYTK Gyógyszerészeti Kémia Tanszék) voltak. Az értekezést

a nyilvános vitán *prof. Szabóné Révész Piroska* (SZTE GYTK Gyógyszer-technológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet) és *Dér Péter* (TEVA Gyógyszergyár Zrt.), az előzetes vitán (2021. május 5.) *prof. Szabóné Révész Piroska* és *prof. Takácsné Novák Krisztina* (SE GYTK Gyógyszerészeti Kémiai Intézet) bírálták.

A doktorjelölt 2016-ban végzett a Debreceni Egyetemen. TDK munkájának folytatásaként a DE GYTK Gyógyszer-technológiai Tanszékén *prof. Kovácsné Bácskay Ildikó Katalin* témavezetésével folyékony, bevételre szánt tartósítószeres biokompatibilitását és antimikrobiális hatását kutatta.

Az értekezésben új tartósítószer-jelöltek (szorbát-észterek, illóolaj emulziók), különböző szerkezet-hatás összefüggések (szorbát-észterek, benzoát/szorbát/propionát sók, nyílt és elágazó láncú parabének) valamint segédanyag-interakciók (parabének-tenzidek) kerültek leírásra sejt-kultúrák modellrendszerek, mikrodilúciós és idő-öléses antimikrobiális kísérletek, valamint *G. mellonella* lárvá

vizsgálatok alkalmazásával. Eddig az eredményekből három elsőszerzős közlemény került publikálásra, melyek Q1-Q2 minősítésű folyóiratokban jelentek meg, összesített impakt faktoruk 8,264 független idézéseik száma 13. A bizottság egyhangúlag *summa cum laude* minősítéssel javasolta a doktori fokozat odaítélését.

(autoreferátum)

ORSY GYÖRGY PHD-VÉDÉSE

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszer-tudományok Doktori Iskolája 2020. május 31-ére tűzte ki Orsy György okleveles gyógyszerész, doktorjelölt „*Folyamatos áramú szintézis eljárások haloarének deuterálásra, N-acetilációra és amid képződési reakcióra*” című értekezésének nyilvános vitáját. Az eseményre a COVID-19-világjárvány okozta korlátozások miatt online módon került sor.

A bírálóbizottság elnöke Dombi György, az SZTE Gyógyszeranalitikai Intézet *professor emeritusa*, titkára Hunyadi Attila, az SZTE Farmakognóziái Intézet egyetemi docense volt. Az értekezés hivatalos bírálói Szöllősi György, az SZTE Szerves Kémiai Intézet, MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport tudományos főmunkatársa és Tömböly Csaba, az MTA SZBK, Neurobiológiai Egység Kémiai Biológiai Csoportjának tudományos főmunkatársa voltak. A bizottság tagja volt továbbá Mernyák Erzsébet, az SZTE Szerves Kémiai Intézet egyetemi adjunktusa.

A jelölt 2015-ben kezdte meg PhD-munkáját az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében *prof. Fülöp Ferenc* akadémikus és *Mándity István* témavezetésével. Kutatásai során a heterogén katalitikus hidrogénezési (deuterálási), N-acilezési és amidképződési reakciók áramlásos kémiai megvalósításával és alkalmazási le-



hetőségeinek vizsgálatával foglalkozott. Az áramlásos kémia a vegyipar területén régóta jelen lévő technológia, azonban laboratóriumi alkalmazása nem túl régi múltra tekint vissza. Emiatt a jelölt kutatási munkája a preparatív szerves kémia számára fontos, hiszen a kutatási fázisokhoz szükséges, gyógyszerkémiai jelentős molekulák gazdaságos és a korábbi technológiákhoz képest környezetkímélőbb előállítása valósítható meg az általa tanulmányozott elrendezésben. Szisztematikus kutatómunkája során Orsy György egyértelmű előrelépést tett deuterált aromás vegyületek, valamint különböző amidok hatékony szintézisére alkalmas módszer fejlesztésében. A jelölt hazai és nemzetközi konferenciákon is beszámolt eredményeiről előadások és poszterek formájában. Tudományos eredményeiből öt rangos nemzetközi szakfolyóiratban megjelent közlemény született, melyekből háromban első, kettőben társszerzőként szerepel. Összesített impaktfaktora 25,002. A bírálóbizottság a jelölt tudományos tevékenységét és a védésen nyújtott teljesítményét titkos szavazással értékelte, és a 88%-os eredmény alapján egyhangúan javasolta részére a PhD-fokozat odaítélését.

(autoreferátum)



Dr. Aigner Zoltán

1963–2021

Mély fájdalommal tudatjuk, hogy mindannyiunk kedves munkatársa, *dr. Aigner Zoltán*, az SZTE Gyógyszerésztudományi Karának dékánhelyettese, a Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet egyetemi docense 2021. szeptember 28-án, rövid betegség után váratlanul elhunyt.

Aigner Zoltán 1963. március 30-án született Szegeden. Okleveles gyógyszerészként 1986-ban végzett a Szegedi Orvostudományi Egyetemen. A diploma megszerzését követően néhány hónapig gyógyszerészként a Bács-Kiskun Megyei Tanács Gyógyszertári Központjánál, majd a Szegedi Orvostudományi Egyetem Központi Klinikai Mikrobiológiai Intézetében dolgozott. 1986 májusában gyakornokként lett a szegedi Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszertechnológiai Intézetének munkatársa, ahol szorgalmasan haladt felfelé a „ranglétrán”. 1994-től tanársegédként, 1999-től adjunktusként, majd 2007-től egyetemi docensként végezte oktató és kutató munkáját. 1990-ben gyógyszertechnológiából majd 1995-ben fizikai-kémiai gyógyszerellenőrzésből szakgyógyszerészi címet szerzett. A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen 1993-ban egyetemi doktori, 1998-ban PhD-fokozatot szerzett, majd 2010-ben habilitált a Szegedi Tudományegyetemen.

Kutatómunkájának fókuszában a hatóanyagok ciklodextrines zárványkomplex-képzéssel történő fizikai-kémiai tulajdonságainak módosítása, a gyógyszerek biológiai hasznosíthatóságának változtatása, szilárd oldatok és szilárd diszperziók előállítása, az amorfizálás, porlasztásos szárítás és liofilezés gyógyszertechnológiában való alkalmazása, valamint a kristályosítás és polimorfiavizsgálatok álltak.

Aktívan részt vett a tudományos és szakmai közéletben. 2005-ben a Magyar Kémikusok Egyesülete, Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztályának alapítótagja volt, majd 2012-től vezetőségi tagként tevékenykedett. 2011 és 2017 között az MTA



SZAB Gyógyszerésztudományi Szakbizottságának titkára volt. 2015-től 2018-ig az SZTE Gyógyszerésztudományi Karának beiskolázási és közkapcsolati dékánhelyetteseként, majd 2018-tól oktatási és általános dékánhelyettesként vett részt a Kar vezetésében.

Munkásságával kiemelt módon hozzájárult a szegedi gyógyszerészképzés magas szintű megvalósításához, az SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet hazai és nemzetközi elismertségéhez. Meghatározó szerepe volt számos kuta-

tás-fejlesztési együttműködésben, a gyógyszeriparban dolgozó kollégák tisztelték, és nagyra becsülték tudását. A hallgatók oktatásában nyújtott alapos és következetes munkáját évről-évre elismerték. Számos tanítványa, kollégája értékelte önzetlen szakmai tevékenységét. Munkájára hivatásként tekintett; szenvedélyesen törekedett tudásának átadására a témavezetésével szakdolgozatot író, a laboratóriumában TDK-munkát végző, valamint a vele PhD-hallgatóként dolgozó fiatalok mentorálása során. Példásan családszerető ember volt, szabadidejében több dologgal is foglalkozott. Hobbija volt a zene, énekével és gitárjátékával előszeretettel színesítette a Kar és az Intézet kulturális életét. Mindezekhez kivételes szerénység és pozitív emberi sajátságok sora társult.

Aigner Zoltán maradandó nyomot hagy a Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet és a szegedi Gyógyszerésztudományi Kar életében. A vele szerzett közös élmények velünk maradnak, amelyek mindig emlékeztetni fognak bennünket kedves, barátságos és korrekt egyéniségére.

Emlékét a Kar oktatói, munkatársai, volt és jelenlegi hallgatói tisztelettel és szeretettel megőrzik. Nyugodjék békében!

SZTE Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet munkatársai

Dr. Pongrácz József

1944–2021

Dr. Pongrácz József 1944-ben született a felvidéki Éberhardon. A budapesti Apáczai Csere János Gimnáziumban érettségizett, majd egy évvel később felvételt nyert a Semmelweis Orvostudományi Egyetem gyógyszerész karára. Gyógyszerészi diplomáját 1969-ben szerezte meg, majd ugyanezen évben feleségül vette *Berkes Mártát*, akit az egyetemen ismert meg.

Eleinte helyettesítő gyógyszerészként dolgozott Hajdú-Bihar és Komárom-Esztergom megyékben, majd 1977-ben Hevesre költözött a családjával, ahol feleségével hosszú éveken át vezették a helyi gyógyszerterázt.

1990 és 1994 között a Magyar Demokrata Fórum parlamenti képviselője volt, jelentős szerepet vállalt a gyógyszerteráztak privatizációs törvényének megalkotá-

sában. 1994-től 2000-ig a Heves Megyei Gyógyszerész Kamara elnöke, majd két évig a Kamara országos al-elnöke volt. 1995-ben főszervezőként vállalt szerepet Heves megyében a patikák privatizációjának akadályozása ellen létrehozott „polgári engedetlenség” mozgalomban. 1996-tól a hevesi Megyecímer Patika személyi jogos gyógyszerésze volt.

Munkásságáért és a szakma iránti elkötelezettségéért 2000-ben a *Heves megye gyógyszerészetéért* elismerést, 2005-ben a *Magyar Köztársaság Ezüst Érdemkeresztjét*, 2017-ben a *Magyar Gyógyszerész Kamara aranyérmét* vehette át.

2021. szeptember 15-én, Hevesen, a Gyöngyösi úti temetőben kísérték utolsó földi útjára.

(-)

Dr. Szőgyi Mária

1938–2021

2021. augusztus 5-én súlyos betegség után elhunyt *Dr. Szőgyi Mária* a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet nyugalmazott egyetemi docense.

Középiskolai tanulmányait a budapesti Eötvös József Gimnáziumban végezte. Érettségi után sikerrel felvételizett a Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karára, ahol diplomát szerzett. Már egyetemi hallgatóként bekapcsolódott az akkori Orvosi Fizikai Intézet munkájába tudományos diákkörösként, illetve demonstrátorként. A diploma megszerzése után az intézet munkatársa lett és az is maradt nyugdíjba vonulásáig, sőt az után is visszajárt még óraadóként.

Kutató munkájában kezdetben *Tamás Gyula* vezetésével az ultrahang hatásaival foglalkozott, később a *Györgyi Sándor* vezette membránkutató csoportban a membránok tulajdonságait vizsgálta különféle technikákkal. 1976-ban lett a biológiai tudomány kandidátusa. Kedvelt oktató volt, hallgatói nagyon szerették.

Magyar és német nyelven vezetett gyakorlatokat és tartott előadásokat. A német nyelvű oktatás kezdetétől, 1982-től hosszú éveken át volt német tanulmányi felelős. A hallgatók sokszor fordultak hozzá, nem csak a biofizikát érintő kérdésekkel, hanem jónéhányan mintegy pótmamaként tekintettek rá. A tudományos diákköri hallgatók munkáját is szívesen és eredményesen irányította. 2000-ben az egyetem *Kiváló Tudományos Diákköri nevelője* kitüntetésben részesült. Személyes élete nem volt könnyű. Hosszú ideig ápolta édesanyját, majd a 2010-es évek második felében férjét, annak 2019. októberben bekövetkezett haláláig. Temetése 2021. szeptember 2-án, Budapesten, a Farkasréti temetőben történt, evangélikus szertartás szerint.

Emlékét szeretettel és tisztelettel őrzik volt munkatársai és számos volt hallgatója.

A Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet közössége



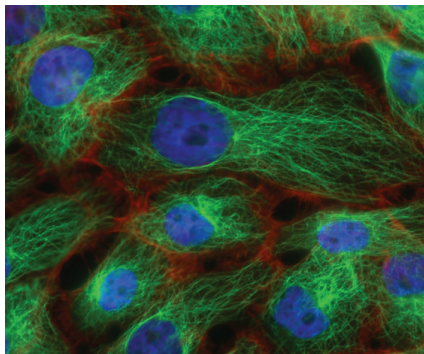
Hírek a nagyvilágból

Bozó Tamás (BT), Budai Marianna (BM)

FELFUTÓBAN A SEJTVONALAK FEJLESZTÉSÉVEL FOGLALKOZÓ ÁGAZAT

A sejtvonalak előállítására és fejlesztésére specializálódott piaci szegmens 2021 és 2030 között ki-magaslóan nagy, 14,3%-os össze-tett éves növekedési rátát fog pro-dukálni. A legfrissebb jelentések szerint a sejtvonalfejlesztéssel fog-lalkozó szolgáltatók globális piaci értéke 2030-ra 2,44 milliárd USD-re fog rúgni. 2020-ban a piaci szeg-mens értékét „csak” 789 millió USD-ra taksálták.

A sejtvonalak nem csak az alap kutatás elengedhet-telen kellékei. A gyógyszermolekulák metabolizmu-sának, toxicitásának a vizsgálata, valamint a vakcina-gyártás vagy az antitesttermelés is elképzelhetetlen sejtvonalak nélkül. A biológiai gyógyszerek gyártásá-nál alapvető feltételként jelennek meg a sejtvonalak.



(fotó: National Cancer Institute – unsplash)

A különféle krónikus betegségek és az immunológiai kórképek növekvő prevalenciája szintén a sejtvonalak iránti igény növekedését vetíti előre. A globális sejtvonalfejlesztési piac kulcsszereplői: GE Healthcare, Thermo Fischer Scientific, FUJIFILM Holdings, Merck, Lonza Group, Sartorius és a WuXi AppTech. A régiós megoszlást illetően 2020-ban Észak-Amerika uralta a sejtvonalak fejlesztésére specializálódott ágazatot, majd azt

követte Európa és Ázsia. Úgy tűnik, hogy a sorrend nem fog változni a közeljövőben.

Balfour H. Cell line development services market to value \$2.4 billion by 2030 (2021.08.10.) <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/159967/cell-line-development-services-market-to-value-2-4-billion-by-2030/> BM

HÁNY KILOMÉTERRE VAN A LEGKÖZEBBBI ÜGYELETES GYÓGYSZERTÁR NÉMETORSZÁGBAN?

A cél az, hogy szükség esetén a betegek a lehető leggyorsabban és legkönnyebben eljuthassanak a legközelebbi, ügyeletet ellátó gyógyszertárba. Mit jelent mindez a mindennapi gyakorlatban? Nemrégiben Németországban felmérték és kilométerekben számszerűsítették a távolságokat. Egyes német régiókban nagyon nagy távolságokat kell megtenniük a betegeknek, hogy ügyeleti időben gyógyszerhez jussanak, derült ki az ADAC német autókлуб felméréséből. A 20 kilométert meghaladó távolságok sem ritkák. A probléma első-sorban Kelet-Németország ritkábban lakott területein jelentkezik. Az autókлуб 10 szövetségi államban közel 300 olyan települést vett górcső alá, amik lakosság-száma 5000 alatti. Az eredmény: átlagosan 14 kilométert kell megtenni a legközelebbi ügyeletes gyógyszertárig.



(fotó: Mariano Baraldi – unsplash)

A szövetségi államok között azonban jelentős különbségek vannak. Míg Rajna-vidék-Pfalzban a betegek átlagosan 11,8 kilométer megtétele után tudják elérni a legközelebbi ügyeletes gyógyszertárat, addig Bajorországban 11,9 kilométer, Baden-Württembergben pedig 12,4 kilométer a távolság. A legrosszabb helyzetben Brandenburg (19,4 kilométer) és Mecklenburg-Elő-Pomeránia (19,6 kilométer) polgárai vannak. A települések tekintetében a negatív rekord az észak-keleti Mecklenburg-Elő-Pomeránia egyik településéé; a Rügen-szigeten fekvő Gagertől 40,4 kilométerre található az ügyeletes patika.

Schersch S. Mehr als 40 Kilometer bis zur nächsten Offizin (2021.09.30.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/mehr-als-40-kilometer-bis-zur-naechsten-offizin/> BM

EGYES ANTIBIOTIKUMOK ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSÁT MEGTILTHATJA AZ EU

Számos antibiotikumot a humán és a veteriner gyógyászatban egyaránt használnak. Sajnálatos tény, hogy a haszonállat-tartásban a korábbi évtizedekben szinte korlátok nélkül alkalmazták az antibiotikumokat, ami a rezisztencia térnyerésének is kedvezett.

A trend megfordulni látszik, és ennek köszönhetően Európában az elmúlt években fokozatosan kezdett háttérbe szorulni az antibiotikum-használat; de nem elégséges mértékben.

A legújabb elképzelések alapján a humán gyógyászatban rezervantibiotikumként szolgáló antibiotikumok használatát megtiltanák az állatgyógyászatban, a haszonállatoknál és a házi kedvenceknél éppen úgy, mint az állatkerti vadaknál. Ez a tervezett lépés

hatalmas ellenállást vált ki az állatorvosok körében. Konkrétan arról lenne szó, hogy a fluorokinolonokat, a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokat, a polimixineket és a makrolideket nem lenne szabad a jövőben az állatgyógyászatban alkalmazni. Ezeket az antibiotikum-csoportokat egyébként az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is „kritikus fontosságú” antibiotikumokként tartja számon. A veteriner antibiotikum-alkalmazást illetően az EU Parlament döntése 2021 szeptemberében várható.

Hüttemann D. Streit um Reserveantibiotika bei Tieren
(2021.08.23.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/streit-um-reserveantibiotika-bei-tieren-127552/>
BM

ÚJ EU-RENDELET: NEMI EGYENJOGÚSÁG A KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

A biztonság és az egyenlő bánásmód jegyében az Európai Unió kötelezően alkalmazandóvá teszi a reprezentatív nem- és életkor szerinti eloszlást a klinikai vizsgálatokban. Emellett, a klinikai vizsgálati eredményeket a laikusok számára is elérhetően és érthetőbb módon kell a nyilvánosságra hozni, továbbá a vizsgálatokba való jelentkezés is egyszerűbbé fog válni. A valamennyi tagországra vonatkozó EU-rendelet 2022. január 31-én lép érvénybe.

Tényként kezelhető, hogy a különféle kórképek gyakoriságában, illetve a különféle gyógyszeres hatóanyagokra adott terápiás válaszreakciókban, valamint a gyógyszermellékhatások jellegében és gyakoriságában egyaránt fennállnak nembeli különbségek. Ennek ellenére a gyógyszergyárak számos esetben ezeket nem veszik figyelembe kielégítő mértékben. A múltban jellemzően férfiak vehettek/vettek részt klinikai vizsgálatokban, és napjainkban is igen gyakran alulreprezentáltak azokban a nők, különösen a fázis I. klinikai vizsgálatokban. Elegendő példaként hozni a közelmúltban zajlott és jelenleg is folyamatban lévő COVID-19 elleni vakcinák és gyógyszerek klinikai vizsgálatait. Amint arra egy, a *Nature Communications* folyóiratban megjelent, közlemény is rámutat, 2020. január 1. és 2021. január 26. között 4420 ilyen irányú vizsgálatot regisztráltak. Ezek közül csak a vizsgálatok egyötödében vették figyelembe a vizsgálatba bevont egyének nemét. Még rosszabb az arány, ha azt elemezzük a benyújtott vizsgálati tervek alapján, hogy a vizsgálatok mekkora hányadában szerepelt a



(fotó: Tim Mossholder – Unsplash)

vizsgált változók között a biológiai nem; ugyanis csupán 4%-ban. Mindeközben ismert az, hogy az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) számára behatolási kapuként szolgáló ACE2-receptorok génjét az X-kromoszóma kódolja, csakúgy, mint a vírus ellen küzdő veleszületett immunrendszer számos elemét is (pl. toll-szerű receptor-7; TLR-7). Az, hogy a populáció bizonyos csoportjai, például a nők, kisebb arányban vesznek részt a klinikai vizsgálatokban, a későbbiekben gyógyszerátadagolással összefüggő mellékhatás-problémákhoz és egyéb nem kívánatos hatásokhoz vezethet.

A klinikai vizsgálatokban tapasztalható nemi egyenlőtlenséget orvosolandó hozta meg az EU a fenn említett rendeletét. Kiemelendő, hogy a rendelet hatálya harmadik országban végrehajtott klinikai vizsgálatokra is vonatkozik. A klinikai vizsgálatok résztvevőire vonatkozó hasonló jogi szabályozás a tengerentúlon már régóta érvényben van. Az USA-ban 1993-ban foglalták törvénybe azt, hogy a nőket és az egyéb szempontok alapján kisebbségnek minősülő populációcsoportokat is bele kell vonni a klinikai vizsgálatokba. Kanadában 1997-ben született egy hasonló szabályozás. Sőt, Németországban is évek óta létezik hasonló vonatkozású szabályozás.

Kurz Ch. EU führt repräsentative Geschlechterverteilung ein.
(2021.08.26.) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/eu-fuehrt-repraesentative-geschlechterverteilung-ein-127589/>
Brady E, Nielsen MW, et al. Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nat Commun.* 2021;12:4015.
BM



REFERÁTUM

Rovatvezetők: Jelinekné Nikolics Mária, Télessy István.

Referálók: Árok Renáta (ÁR), Budai Marianna (BM), Csicsák Dóra (CsD), Köteles István (KI).

Nincs menekvés

Előrejelzések szerint 2050-re évi 10 millióra emelkedhet a kórokozórezisztenciára visszavezethető halálesetek száma. A legnagyobb problémát a nehezen kezelhető, multidrogrezisztens ESKAPE fajok (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*) okozzák. Ezek közül a WHO különös hangsúlyt fektet a Gram-negatív *Enterobacter*, *A. baumannii* és *P. aeruginosa* kezelésére.

Az elmúlt évtizedek antibiotikumkutatásainak legfontosabb alapanyagai a különféle növények, gombák és baktériumok által termelt természetes anyagok. A kutatást végző nemzetközi csoport az egyik ilyen bioaktív, természetes anyagot és annak bioszintetikus származékát vizsgálta, nevezetesen a kelokardint és amidokelokardint. A kelokardin (más néven cetociklin, cetotetrin) az atipikus tetraciklinek tagja, amit az *Amycolatopsis sulphurea* baktérium termel. Széles spektrumú antibiotikus hatással rendelkezik, amit főleg húgyúti fertőzések esetén lehet használni. Hatásmechanizmusa jelentősen eltér a hagyományos tetraciklinekétől, ami a tetraciklin rezisztens kórokozók ellen kifejtett növekedésgátló hatásában is megmutatkozik. Noha a kelokardin hatásspektrumában vannak hézagok (pl. *Pseudomonas* fajok), ezeket lefedi ígéretes módosulata, az amidokelokardin. Mindkét anyagot ESKAPE kórokozókon, továbbá klinikákról izolált, multidrogrezisztens uropatogéneken tesztelték.

Az amidokelokardin fokozott aktivitást mutatott az ESKAPE patogénekkal, és a tetraciklin rezisztens törzsekkel szemben. A legjobb eredményt a húgyúti fertőzésekben 70-80%-ban szerepet játszó *Enterobacteriaceae* baktériumokkal szemben érték el. A kelokardinra rezisztenssé vált mutánsok nem mutattak keresztrezisztenciát az amidokelokardinnal, és számos *in vitro* kísérlet ellenére se alakult ki rezisztencia a bioszintetikus származékkal szemben. Míg a kelokardin esetében fokozott ABC-multidrogranszporter aktivitást lehetett megfigyelni, addig az amidokelokardin esetében nem. Ez alapján feltételezhető, hogy utóbbi gyengébb szubsztrátja ennek az efflux transzporternek.

A vizsgálatok alapján a kutatócsoportnak sikerült egy olyan atipikus tetraciklint előállítani, ami jó eredménnyel alkalmazható a legnehezebben kezelhető fertőzések ellen.

Hennessen F, Miethke M, et al. Amidochelocardin overcomes resistance mechanisms exerted on tetracyclines and natural chelocardin. *Antibiotics*(Basel). 2020;9:619

KI

Vérnyomáscsökkentőtől az antibiotikumig

Az antibiotikumrezisztens kórokozók számának növekedése okozza az egyik legnagyobb kihívást az egészségügy számára. A meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) vonalnak már olyan mutációi is léteznek, amik az utolsó mentsvárnak számító vankomicinnek is ellenállnak. Egyre nagyobb számban fordul elő multidrog rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* is. Éppen ezért nagyon sürgető új hatásmechanizmusú antibiotikumok kifejlesztése. Az egyik nagyon vonzó és még kevésbé körüljárt célpont a diaminopimelát-epimeráz (DapE) enzim. Ez a minden Gram-negatív és a legtöbb Gram-pozitív baktériumban megtalálható enzim kulcsszerepet játszik a lizin bioszintézisében. Mind a lizin, mind pedig a belőle keletkező mezo-diaminopimelát (*m*-DAP) nélkülözhetetlen a sejtfalszintézisben. A DapE gén törlése végzetes volt a *Helicobacter pylori* és *Mycobacterium smegmatis* tenyészetekre, mely bizonyította az enzim megkérdőjelezhetetlen szükségességét a baktériumok túlélésében és patogenezisében. Ráadásul ehhez hasonló enzimátikus útvonal nem létezik az emberi szervezetben, így a DapE kitűnő célpontnak tűnik egy baktérium specifikus antibiotikum kifejlesztéséhez.

Röntgenkristallográfiás vizsgálatokkal 2005-ben megfejtették a cink nélküli apo-DapE szerkezetét, majd további kutatás eredményeként mono- és di-Zn formák szerkezetét határozták meg. A Loyola Egyetem kutatói korábban egy kisebb molekulakönyvtárat vizsgáltak át és a DapE mikromólos kompetitív inhibitornak ($IC_{50} = 3,30 \mu M$) találták az ACE-gátló kaptopril.

Ezt követően nagy áteresztőképességű szűrővizsgálattal két hasonló szerkezetű indolinszulfonamid származékot találtak, mely a keresési feltételeknek

megfelelően gátolta a DapE-t. Ezt követően szerkezet-módosító reakciókat hajtottak végre, hogy felderítsék a vegyületcsalád szerkezet-hatás összefüggéseit. A vegyületnek mindenképpen 6-szulfonamidnak kell lennie. A vízdoldhatóságuk sajnos alacsonynak mutatkozott, viszont a bróm atom cseréje klórra majdnem minden esetben javított ezen, vonzóbbá téve ezeket a származékokat. Ráadásul a legtöbb klór-származék legalább 5-ször hatékonyabbnak mutatkozott a bróm-származékokhoz képest. Noha számos módon változtatták a szulfonamid oldalláncot, még további vizsgálatok szükségesek határozott következtetések levonásához. Az eredmények kecsegtetők, és további származékok előállításával szeretnék optimalizálni a jövőbeni DapE-inhibitorokat.

Reidl CT, Heath TK, et al. Indoline-6-sulfonamide inhibitors of the bacterial enzyme DapE. *Antibiotics*(Basel). 2020;9:595

KI

Prednizon cluster-típusú fejfájásra

A cluster-típusú fejfájással küzdők $\frac{3}{4}$ -e férfi. Náluk a fejfájásos panaszok rohamszerűen, nagy intenzitással lépnek fel a *nervus trigeminus* területén az arcon, jellemzően az egyik oldalra fókuszálva. A rohamok 15-180 percesek, és egy cluster-epizódon belül naponta akár 8 roham is lehetséges. A cluster-fejfájásos rohamok heteken vagy hónapokon át fennállhatnak, majd következik egy fájdalommentes periódus, aminek a hossza egy negyedévtől kezdve akár több éven át is tarthat. A panaszok kezelésében az OTC-fájdalomcsillapítók adása nem vezet eredményre.

Németországi kutatók tudományos eredményei alapján úgy tűnik, hogy a prednizon adagolása a rohamgyakoriság szignifikáns csökkenéséhez vezet. 116 beteg kezelt (n=57) és kontroll csoportba (n=59) randomizálása után a kezelték 5 napon át naponta 100 mg prednizont kaptak, majd a dózist háromnaponta adagolt 20 mg-ra redukálták. Ezzel szemben, a kontroll-csoportba tartozók nem részesültek szteroid-kezelésben. Ugyanakkor, mindkét csoport esetén megkapták a betegek a bázisprofilaxisnak minősülő, verapamilos kezelést (napi 3×40 mg kezdődózis, napi 3×120 mg-ra emelve). A vizsgálat 28 napon át tartott, és annak primer végpontjául az első kezelési héten tapasztalt clusteres-rohamok száma szolgált.

A vizsgálat eredményei rámutattak arra, hogy a prednizon-kezelés jelentősen csökkentette a rohamgyakoriságot. Míg a kezelt csoportban átlagosan 7,1 roham/hét történt, addig ez a szám a kontroll-ágon 9,5 volt. A

szteroiddal kezelték egyharmadánál egy hét elteltével teljesen abbamaradtak a fejfájásos rohamok, míg a páciensek felénél a rohamgyakoriság a felére csökkent. 4 hét elteltével a két csoport között még kimutatható volt kis különbség. Összességében elmondható, hogy a szteroidok alkalmazása hatásos és biztonságos terápiát kínálhat a cluster-fejfájásos betegek számára, noha ennek a megállapításnak az evidencia-alapú alátámasztása még további klinikai vizsgálatokat igényel.

Prednison sinnvoll bei Clusterkopfschmerz (2020.12.20.)

www.aerzteblatt.de

BM

Mediterrán diéta erektilis diszfunkció ellen

Azoknál a férfiaknál, akik egészségesen táplálkoznak, idős korban ritkábban jelentkezik merevedési zavar – derül ki egy prospektív vizsgálat eredményeiből. Azonban nem csak a mediterrán diéta, de az USA-ban ajánlott *Alternative Healthy Eating Index*-nek (AHEI-2010) való megfelelés is segíthet az erektilis diszfunkció kockázatának a redukálásában.

Mára már bebizonyosodott, hogy az erektilis zavar ugyanazokra a patológiás folyamatokra vezethető vissza, mint amikre a szív- és érrendszeri kóros elváltozások. A dohányzás, a zsírmáj, a mozgáshiány, a diabétesz, a magas vérnyomás, a hiperlipidémia és a metabolikus szindróma mind-mind rizikófaktoroknak számítanak. Nem meglepő tehát, hogy azok a tényezők, amik az említett rizikófaktorok ellen hatnak, az erektilis diszfunkció prevenciójában is szerepet kaphatnak. Nemrégiben ezt tudományosan is bizonyították. A vizsgálatba 21 469 férfit vontak be (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén 62 év), és az átlagos nyomon követési idő 10,8 év volt. Ez alatt az időintervallum alatt 9464 férfinél jelentkezett erektilis diszfunkció. Megállapítható azonban, hogy azok a férfiak, akik a mediterrán diéta vagy az AHEI-2010 elveit követve étkeztek, ritkábban szembesültek erektilis diszfunkcióval.

A mediterrán diéta elsősorban a zöldségek, gyümölcsök, diófélék, gabonafélék, halak fogyasztásán nyugszik, és a vörös húsok kerülésére és a mérsékelt alkohol-fogyasztásra buzdít. Az AHEI-2010 ehhez hasonló elveken alapul, és – többek között – a cukros üdítők, a fokozott nátrium-, illetve transz-zsír-bevitel elkerülésére szólít fel. A 60 év alatti férfiaknál a mediterrán diéta szerinti táplálkozás 22%-kal csökkenti a merevedési zavarok gyakoriságát. A 60 és 69 év közöttiekénél a kockázatsökkenés 18%-os, miközben a 70 év felettiéknél 7%-os rizikócsökkenés érhető el. Hasonlóképpen, az



AHEI-2010 szerint táplálkozók felső ötödénél (felső ötödbe tartozó AHEI-2010 score), 22%-kal ritkábban fordul elő erektilis diszfunkció, mint a többiekénél. A protektív hatás idősebb korban ugyan kevésbé kifejezett, de jelen van. Azoknál a 70 év fölötti férfiaknál, akik az AHEI-2010 szerint táplálkoznak, 11%-kal kisebb az erektilis zavarok előfordulási gyakorisága.

Studie: *Mediterrane Ernährung kann erektiler Dysfunktion vorbeugen* (2020.12.20.) www.aerzteblatt.de
BM

COVID-19: a bélflóra egyensúlyát is megbontja

Annak ellenére, hogy a COVID-19 elsősorban légúti infekció, a koronavírus a bélnyálkahártya sejtjei is megfertőzheti, aminek a bélflórára is hatása lehet. Egy vizsgálat eredményei alapján úgy tűnik, hogy a COVID-19 súlyosabb lefolyása a bélflóra kifejezettebb változásaival köthető össze.

Kínai kutatók 100, az új típusú koronavírus pandémia első hullámában a betegségen átesett, és kórházban ápolott beteg székletmintáit hasonlították össze olyan székletmintákkal (n=78), amiket még a pandémia előtti időszakban vettek. A székletben található baktériumok minőségi és mennyiségi meghatározása DNS-szekvenálást követően történt. A vizsgálatok a COVID-19-en átesett személyek és a kontroll-személyek bélflórája között jelentős különbségeket tártak fel. A szekvenálás során felszínre került különbségek egy része arra vezethető vissza, hogy a koronavírussal fertőzött betegek egy része antibiotikumos kezelésben is részesült. Figyelemre méltó azonban, hogy azoknál a betegeknél is a bélflóra jelentős eltéréseit mutatták ki, akik nem részesültek antibiotikum-kezelésben.

A COVID-19 következtében a bélflórában jóval nagyobb arányban volt képviselve a *Ruminococcus gnavus*, a *Ruminococcus torques* és a különféle *Bacteroides* fajok. Ezzel szemben a *Bifidobacterium adolescentis*, a *Faecalibacterium prausnitzii* és az *Eubacterium rectale* jóval kisebb számban fordultak elő a fertőzésen átesetteknél. Kimutatták azt is, hogy akiknél a *Bifidobacterium adolescentis* és a *Faecalibacterium prausnitzii* különösen alacsony számban volt jelen, azoknál az infekció lefolyása súlyosabb volt. A bélflóra összetétele a különféle gyulladásos markerek (pl. IL-10, TNF-alfa) szintjével is korrelált, csakúgy, mint a C-reaktív protein- (CRP-), a laktát-dehidrogenáz- (LDH-) és a májenzim-szintekkel.

A vizsgált esetszám alacsonynak tekinthető ahhoz, hogy ok-okozati összefüggés megfogalmazható le-

gyen. Ennek ellenére odafigyelést érdemelhet a bélflóra egészsége, ha a COVID-19 megelőzéséről/kezeléséről van szó.

COVID-19: *Patienten haben häufig Störung der Darmflora*
(2021.01.12.) www.aerzteblatt.de
BM

Aki neurodermitisz, az nagy eséllyel autoimmun beteg is lesz

Az atópiás dermatitiszes (neurodermitisz) betegeknél – az átlagpopulációval összehasonlítva – fokozott az autoimmun betegségek kialakulásának a kockázata. Egy 2020-as eset-kontroll vizsgálat eredményei rámutatnak arra, hogy az atópiás dermatitiszes betegeknél mintegy kétszer magasabb a kockázata a különféle autoimmun betegségek megjelenésének. Az atópiás dermatitiszről már korábban ismert volt, hogy fokozza a különféle allergiás megbetegedésekkel szembeni fogékonyságot. Az azonban nem volt tudott, hogy a neurodermitisz diagnózisa a különféle autoimmun megbetegedésekkel szembeni rizikót is emeli-e.

A Karolinska Intézet munkatársai a svédországi betegregiszter adatain alapulva annak jártak utána, hogy az atópiás dermatitisz miként befolyásolja a különféle autoimmun kórképek kockázatát. Több mint 104 ezer atópiás dermatitisz diagnózisú felnőtt, és tízszer ennyi – korban és nemben egyező – kontroll-személy adatainak az elemzése alapján jutottak arra, hogy az autoimmun megbetegedések rizikója ténylegesen emelkedett a bőrbetegségben érintetteknél.

Általánosságban véve közel kétszeres (OR= 1,97; 95% CI 1,93–2,10) az autoimmun megbetegedések rizikója azoknál, akik neurodermitiszek. A neurodermitiszes személyeknél mintegy 10-szer gyakrabban fordul elő dermatitisz herpetiformis, emellett körülbelül ötször gyakoribb a foltos hajhullás (alopecia areata) és a krónikus urticaria gyakorisága, mint a kontroll-személyeknél. A gyomor- és bélrendszeret érintő autoimmun kórképek (cöliákia, Crohn-betegség, colitis ulcerosa) is gyakoribbak azoknál, akiknél neurodermitist diagnosztizáltak. Hasonlóképpen, a szisztémás lupus erythematosus, a Bechterew-kór és a reumatoid arthritis kockázata is magasabb az atópiás dermatitiszben érintetteknél. Érdekes módon az 1-es típusú cukorbetegséggel csak az atópiás dermatitiszes férfiak esetében lehetett asszociációt kimutatni, a nőknél nem.

Studie: *Neurodermitis erhöht Risiko auf Autoimmunerkrankungen*
(2021.01.12.) www.aerzteblatt.de
BM

Antiepileptikum intranazálisan

Első ránézésre a gondolat is furcsának tűnhet, hogy egy epilepszia elleni szert orron át juttassunk a szervezetbe, ám kutatók nemrégiben bebizonyították, hogy ez nemcsak lehetséges, de komoly előnyökkel is járhat. Az általuk tanulmányozott lakozamid egy olyan antikonvulzív szer epilepszia kezelésére, mely emellett antinociceptív és neuroprotektív hatással is bír – ezeknek köszönhetően alkalmazzák migrén terápiában is. Széles körű alkalmazásának oka a kedvező kettős hatásmechanizmus, a kevés mellékhatás, illetve az alacsony toxicitás. Jelenleg orális tabletta vagy oldat, illetve intravénás infúzió formájában érhető el. Utóbbit sürgősségi esetben, rohamok esetén alkalmazzák – ehhez szükséges azonban a kórházi környezet és a hozzáértő szakemberek. Felmerülhet tehát az igény egy olyan formuláció fejlesztésére, amely roham esetén biztonságosan alkalmazható az előbb említett kritériumok hiányában is. Ez terelte a kutatók figyelmét egy intranazális gél kifejlesztésének lehetősége felé. Készítményükhöz olyan gélalapot választottak, melynek alapja egy termoreverzibilis kopolimer (Pluronic F-127): szobahőmérsékleten folyékony, az orrnyálkahártya hőmérsékletén azonban gélesedik. További előnye, hogy egyes tanulmányok szerint gátolja a P-glikoproteint (P-gp), ami kedvező a lakozamid hatásának szempontjából, mivel a hatóanyag P-gp szubsztrát. Ezután vizsgálták a gél hatását a sejtek életképességére, illetve *in vivo* vizsgálatokat végeztek egereken. Eredményeik igen kedvezőnek bizonyultak. A gél a sejtek életképességét nem csökkentette a kísérletek során 85% alá. A készítmény farmakokinetikáját vizsgálva kiderült, hogy igen hasonló az intravénás adagoláshoz: a maximális plazmakoncentrációt mindkét esetben 15 perccel a beadás után észlelték, azonban ez az érték az intranazális készítmény esetén alacsonyabb volt. Az eddigiek alapján hasonló perifériás hatást feltételeztek a két készítmény esetén, azonban orron keresztüli adagolás esetén kisebb volt a vesében felhalmozódó gyógyszerkoncentráció. Ennek veseproblémákkal küzdő páciensek esetén lehet szerepe, akiknél a lakozamid terápia emiatt problémát jelent.

A fentiek alapján elmondható, hogy egy igen ígéretes, könnyen alkalmazható készítmény fejlesztésére nyílt lehetőség, amely sok epilepsziás beteg kezelését megkönnyíthetné és csökkenthetné a kórházi beavatkozások számát rohamok esetén.

Gonçalves J, Alves G, et al. Is intranasal administration an opportunity for direct brain delivery of lacosamide? *Eur J Pharm Sci.* 2021;157:105632.

CsD

Illatos hüvelykúp

A félreértések elkerülése végett a címben szereplő jelző kapcsán ne egy kozmetikai termékre gondoljunk, mely esetlegesen a kellemetlen szagok elfedésére szolgál. Épp ellenkezőleg, egy potenciálisan hatékony gyógyszerkészítményről van szó, melyet már klinikai vizsgálatokban is teszteltek. Az illatot pedig a kömény illóolajának köszönhetjük, melynek monoterpén hatóanyagai bizonyítottan antifungális hatásúak. Ennek köszönhetően alkalmas lehet a *Candida albicans* okozta hüvelyi fertőzés kezelésére, mely számtalan nő életét keseríti meg, a növekvő rezisztencia miatt pedig egyre problémásabb a kezelése. A készítmény fejlesztésének első lépése a minimálisan hatékony koncentráció megállapítása volt, ezt követte a formuláció kidolgozása. Mivel a hatóanyag egy illóolaj, emiatt fennáll annak a veszélye, hogy állás során az anyag egy része eltávozik a készítményből, befolyásolva annak hatását. Ennek kiküszöbölésére különböző polietilén-glikol (PEG) bevonatokkal látták el a hüvelykúpokat, melyek megakadályozták a párolgást. Ezek közül a PEG 4000 bizonyult a legmegfelelőbbnek.

A megfelelő stabilitási, valamint sejtvonalas és állatkísérletes biokompatibilitási vizsgálatokat követően pedig sor kerülhetett a humán vizsgálatokra is. A vizsgálatban 32 önkéntes vett részt. A fertőzés fő tüneteit – viszketés, égő érzés, hüvelyi folyás – a készítmény hatékonyan enyhítette a betegek bevallása alapján. Ezt alátámasztja az is, hogy a kezelés végén 21 betegnél egyáltalán nem volt kimutatható *Candida sp.* a hüvelyváladékból. A páciensek továbbá csak néhány esetben számoltak be mellékhatásról, melyek enyhék voltak: néhányan az illóolaj zavaró szagára, míg ketten enyhébb allergiás reakcióra panaszkodtak. A vizsgálat gyenge pontja a kontroll csoport hiánya – a kutatók éppen ezért mindenképp szeretnék kiterjeszteni vizsgálataikat a készítmény hatékonyságának igazolására. Mindenesetre napjainkban, amikor egyre nő az igény a különböző természetes gyógymódokra, nagy érdeklődésre számíthat egy illóolaj tartalmú kúp, amely hatékony lehet hüvelyi gombás fertőzések kezelésére.

Abd Allah NH, Shaltout AS, et al. Vaginal suppositories of cumin seeds essential oil for treatment of vaginal candidiasis: Formulation, in vitro, in vivo, and clinical evaluation. *Eur J Pharm Sci.* 2021;157:105602.

CsD



DDR 2021 Conference

Budapest, Margaret Island, Hungary
November 15–17, 2021



International Conference on
Advances in Pharmaceutical Drug Development,
Quality Control and Regulatory Sciences

A Semmelweis Egyetem 250 éves jubileumi tudományos rendezvényei között kiemelt helyet foglal el a 2021. november 15-17 között Budapesten, a Margitszigeten megrendezésre kerülő DDRS 2021 Nemzetközi Gyógyszerkutatási Konferencia.

Az Európában egyedülálló nemzetközi konferencián a gyógyszerkutatásban, gyógyszerfejlesztésben résztvevő összes partner képviselteti magát: a gyógyszeripari szakemberek mellett a kutatóhelyek, egyetemek kutatói, valamint a gyógyszerügyi szabályozás (gyógyszerfelügyelet) hazai, európai, amerikai, ausztráliai felsővezetői vesznek részt meghívott előadóként.

A neves külföldi előadókkal fémjelzett nemzetközi konferencia céljait tűztük ki a gyógyszeripar, az akadémiai kutatás és a szabályozó hatóságok közötti párbeszéd eredményességének javítását a legmagasabb szintű K+F tevékenység megtartása érdekében. A gyógyszerek és az orvostechnikai eszközök kutatása-fejlesztése szempontjából is elengedhetetlen a szabályozási környezet elvárásainak pontos ismerete és az azoknak való megfelelés. Jelen rendezvény felvonultatja a világszerte elismert hatóságok (EMA, FDA, WHO) jeles képviselőit, akik a biológiai és nembiológiai komplex vegyületek, gyógyszer- és orvostechnikai eszköz-kombinációk szabályozási kérdéseiről, a bio- és nanotechnológiai kutatások, a vakcinák új irányairól nyújtanak áttekintést. Külön szekció foglalkozik a korszerű bioanalitikai módszerek, a bioekvivalencia, a bioszimiláris gyógyszerek, az *in vitro* kioldódás, a farmakovigilancia és a betegközpontú gyógyszerfejlesztés aktuális kérdéseivel.

Többek között a Semmelweis Egyetem különböző gyógyszerészeti szakterületein kutató nemzetközi hírű díszdoktorai (Doctor Honoris Causa), továbbá amerikai és európai gyógyszerésztudományi társaságok elnökei (AAPS, EUPFES), a Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (FIP) elnöke, valamint a WHO főigazgató-helyettese is plenáris előadást fog tartani.

A COVID-19 miatt 2020. márciusáról 2021. novemberére halasztott konferencia Európa legjelentősebb gyógyszerkutatási konferenciája lesz, melyet 11 korszerű témakörben szervezünk. Rendezvényünkre eddig 5 kontinens 48 országából jelentkeztek a résztvevők.

A hazai gyógyszerfejlesztés versenyképességének megtartása érdekében a rendezvény további célja a földrészek közötti gyógyszer-engedélyezési eljárások harmonizációjának elősegítése, a hatósági szabályozás különbözőségének megismertetése, amely jelentősen hozzájárul a gyógyszeripari export növeléséhez.

Az akkreditált Konferencián való részvétel orvosoknak és gyógyszerészeknek 40 továbbképzési pont szerzésével jár (OFTEX: SE-TK/2021.II/00001, GYOFTEX: SE-GYTK/2021.II/00001), mellyel szeretnénk arra motiválni a gyakorló szakembereket, hogy jöjjenek, és ismerjék meg a legújabb kutatási eredményeket, valamint a legfrissebb szabályozási környezetet.

A Konferencia hivatalos nyelve az angol.

A tematikusan 12 szekcióra osztott 3 napos program során közel 35 keynote és plenáris előadás hangzik el, amelyek mellett poszterprezentációkra is lehetőség nyílik. A délelőtti és délutáni szekciókat követően, két moderátor segítségével az előadók, a felkért hozzászólók és a hallgatóság között interaktív „Panel Discussion” teremtsz semleges platformot a mindennapi gyógyszerkutatási és regisztrációs kérdések megválaszolására.

Mindez elősegíti a gyakorló orvosok és a gyógyszerészek új terápiás ismereteit is. A tudományos rendezvényen a szakterület hazai és nemzetközi kiállítói és CRO-i is jelen lesznek.

A Konferencia honlapja tájékoztatást nyújt a regisztrációról és a részletes programról:

www.ddrs2021.hu

Minden érdeklődőt szeretettel vár a Szervezőbizottság.

Prof. Klebóvich Imre

A DDRS 2021 Konferencia Szervezőbizottságának elnöke

klebovich.imre@pharma.semmelweis-univ.hu

POSTGRADUATION INFORMATION

Laszlovszky I: Drugs acting on dopamine D ₃ receptors: Clinical studies and therapeutic profiles	579
Pauliny Zs: Licensing and quality control of immunobiological products (vaccines) in the European Union and Hungary	589

PRAXIS

Budai L: Intimate hygiene – with focus on vaginal microbiome	596
--	-----

HISTORY OF PHARMACY

Kalydi Gy: Alajos Mannó and the Medical-Pharmaceutical Chemistry – The neogolist pharmacist was born 205 years ago and died 175 years ago.	599
--	-----

BRANTNER ANTAL YOUTH AWARD FOR EXCELLENCE COMPETITION

Szűcs Zs, Dobay O: Antibiotic developments over the last few years	605
--	-----

CURRENT PAGES

Yearbook of new graduate pharmacists – part IV. – University of Pécs	613
HuPSA call for mentor programme	619

NEWS

	621
--	-----

IN MEMORIAM

	631
--	-----

KALEIDOSCOPE

	633
--	-----

GLEANNING IN THE PROFESSIONAL PHARMACEUTICAL LITERATURE

	635
--	-----

MGYTávoktatás – 2021. október



Laszlovszky István: Dopamin D₃-receptoron ható vegyületek: Klinikai vizsgálatok és terápiás profil

A pramipexol

- a) D₃-receptort preferáló agonista hatóanyag..... ☐
- b) a parkinson-kór motoros tüneteinek kezelésében hatásos szer..... ☐
- c) mindkét fenti állítás igaz. ☐

A közleményben bemutatott klinikai vizsgálatok eredményei szerint az alábbi D₃-preferáló hatóanyagok alkalmazhatók sikerrel

Parkinson-kór tüneteinek mérséklésére:

- a) pramipexol, ropinirol, rotigotin. ☐
- b) bifeprunox, kariprazin. ☐
- c) egyik sem a fentiek közül. ☐

A kariprazin az alábbi indikációkban bizonyult eddig hatásosnak:

- a) szkizofrénia (beleértve annak predomináns negatív tüneteit). ☐
- b) bipoláris mánia; bipoláris depresszió; illetve major depresszió (adjuváns terápiaként). ☐
- c) mindkettő fenti felsorolás igaz. ☐

Budai Livia: Intim higiénia – Középpontban az egészséges hüvelyflóra

Az egészséges hüvelyflóra felnőtt nőknél

- a) meglehetősen állandóságot mutat mind összetételben, mind csíraszámában. ☐
- b) csak *Lactobacillus* fajokat tartalmazhat. ☐
- c) különféle *Lactobacillus* fajok dominanciájával jellemezhető. ☐

A kórokozókkal szembeni természetes hüvelyi védelem legfontosabb tényezője az alábbiak közül

- a) a savas kémhatás. ☐
- b) a *Lactobacillus*ok által termelt H₂O₂. ☐
- c) a *Lactobacillus*ok által termelt tejsav. ☐

A savas hüvelyi kémhatást kedvezőtlen irányba tolhatja

- a) indokolatlanul gyakori hüvelyi irrigálás. ☐
- b) óvszerhasználat..... ☐
- c) probiotikus joghurtok fogyasztása. ☐

MYCOSID

LEVESZI A LÁBÁRÓL...

**...a lábgombát, mielőtt
bárki észrevenné!**

A gombás bőrfertőzés
mindenki számára jól látható,
nehezen kezelhető, makacs betegség,
a MYCOSID külsőleges porral
azonban könnyedén megelőzhető!



A MYCOSID külsőleges por vény
nélkül kapható nátrium paraklór-
benzoát hatóanyagú gyógyszer
(VN). Alkalmazási előírás dátuma:
2010.06.28. Forgalomba hozatali
engedély száma: OGYI-T-2901/01

 **MAGYAR**
 **GYÓGYSZER**

Gyártó: **MEDITOP** Gyógyszeripari Kft. | Telefon: +36 26 336 400
2097 Pilisborosjenő, Ady Endre u. 1. | info@meditop.hu | www.meditop.hu


meditop

A KOCKÁZATOKRÓL ÉS MELLÉKHATÁSOKRÓL OLVASSA EL A BETEGTÁJÉKOZTATÓT,
VAGY KÉRDEZZE MEG KEZELŐORVOSÁT, GYÓGYSZERÉSZÉT!

TELEFONOS ÜGYFÉLSZOLGÁLAT SZERZŐDÖTT PARTNEREINKNEK

Ingyenesen hívható zöld szám:

06 (80) 50 50 50

1-es gomb: Rendelésfelvétel

2-es gomb: Vevőszolgálat

3-as gomb: Akciós rendelés

- **Kedvezménygyár** akciós ajánlat
- Akciók **ALMA franchise** partnereknek
- Akciók **Gyöngy Prémium** partnereknek
- Egyéb aktuális ajánlatok

4-es gomb: Egyedi Import Center

5-ös gomb:

HPH fejlesztési program ajánlatok

- **Alma Franchise** és **referencia patika** program
- **Gyöngy Prémium** és **referencia patika** program
- **Gyöngy partner** program
- **QB-Pharma** hardware és software fejlesztési program
- **daxa** hardware és software fejlesztési program
- **Érintésmentes** árukezelés

6-os gomb: Call Center

7-es gomb: Kontakt Center

Munkatársaink a **06 (1) 429 9100**-ás
vezetékes számon és a **06 (80) 50 50 50**
ingyenesen hívható zöld számon várják hívását!

Ügyfélszolgálat munkanapokon: 8:00 – 20:00
Call Center, Egyedi Import Center, Kontakt Center
munkanapokon: 8:00 – 16:30

Partnereinket telefonszámuk alapján azonosítjuk
munkanapokon, nyitvatartási időn kívül érkezett
megkeresés esetén visszahívást kérhet!



HPH
HUNGAROPHARMA