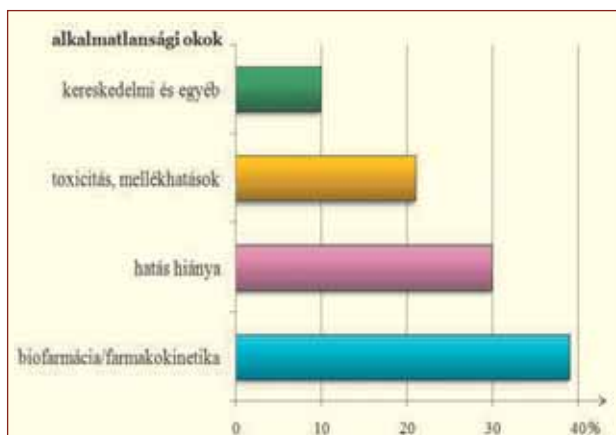


Biogógyszerészet ma és holnap II. rész

Dr. Dévay Attila

A közlemény előző részében [Gyógyszerészet, 52. 14-22. (2008)] összefoglaltam azokat a főbb ismérveket, amelyekkel a biofarmácia képes a gyógyszerkutatást és -fejlesztést elősegíteni. Megállapíthattuk, hogy a biogógyszerészet sajátos szemléletmódjával fontos szerepet tölt be, összefüggéseket keres a gyógyszerformában hordozott hatóanyag fizikai, kémiai tulajdonságai és az alkalmazását követő farmakológiai, toxikológiai, illetve klinikai válasz között.



1. ábra: Gyógyszerek forgalomba hozatali alkalmatlanságának gyakoribb okai

A biofarmácia növekvő jelentőségét alátámasztja az is, hogy a nemzetközi tapasztalatok szerint a potenciális gyógyszerkészítmények közel 40%-a biofarmáciai illetve farmakokinetikai okok miatt nem felel meg a gyógyszerekkel szembeni általános követelményeknek és nem kerülhetnek forgalomba (1. ábra).

1. Ipari gyártás és minősítés

A gyárthatóság és a gyógyszerbiztonság egyik fontos követelményrendszere a készítmény törzskönyvezése és ebben a biogógyszerészeti szempontok is igen jelentős szerephez jutnak. A törzskönyvezés célja annak biztosítása, hogy a gyógyításra felhasználni szándékozott készítmény

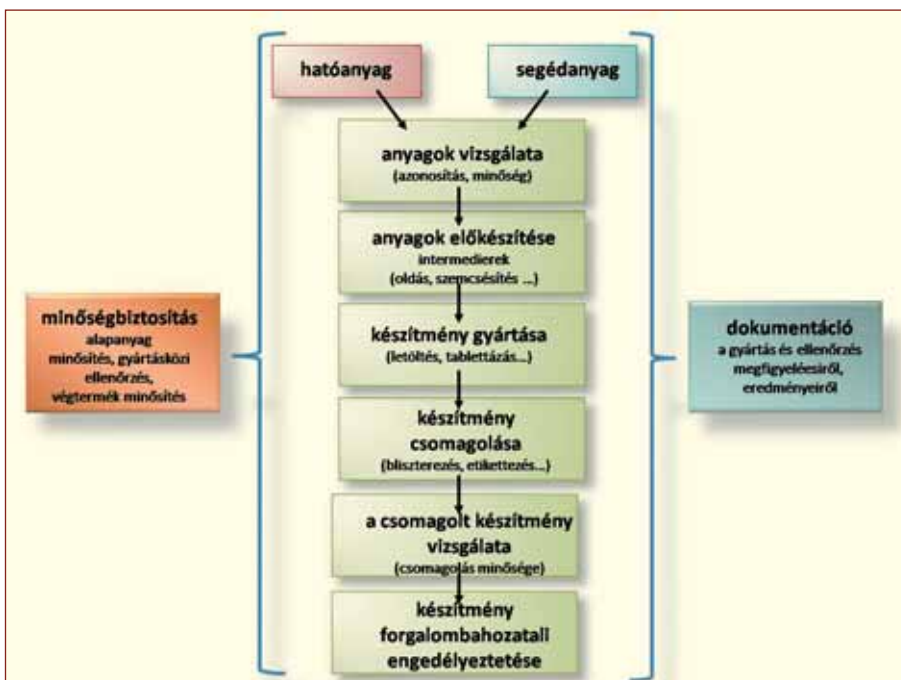
**Dr. Nyiredy Szabolcs professzor,
akadémikus emlékére**

- minősége (*quality*) állandó, azaz megbízható és ellenőrizhető,
- biztonságos (*safety*), azaz az általa okozott kockázat kisebb, mint a terápiás haszna, vagyis relatíve ártalmatlan és
- hatékonysága (*efficacy*) megfelelő, azaz alkalmas meghatározott betegség gyógyítására.

A kutatási, fejlesztési eredmények alapján válhat lehetővé a gyártási feltételek és minőségellenőrzés mellett a készítmény ipari szintű gyárthatósága illetve forgalomba hozatala (2. ábra).

A gyógyszerekre előírt szigorú minőségi, reprodukálhatósági követelmények érvényesek a ható- és segédanyagokra, a készítmény teljes gyártására.

Az informatika fejlődésével az ipari gyártás keretein belül is a korábbi tapasztalati, kísérleti alapokon nyugvó szabályozás helyett ma már egyre inkább a természettudományos, rendszertechnikai eredményeket felhasználó szabályozás érvényesül. Ennek eredményeképpen, az irányítási hálózatok kialakításával, a mérési, gyártási, ellenőrzési és raktározási folyamatok



2. ábra: Gyógyszerkészítmények ipari gyártása



3. ábra: Hatóanyag-kioldódását befolyásoló főbb paraméterek

automatizálásával, a szubjektív hibaforrások kiküszöbölésével javítható a termék minősége és reprodukálhatósága.

A vállalati információs rendszer (Management Information System – MIS) a vállalatvezetést látja el

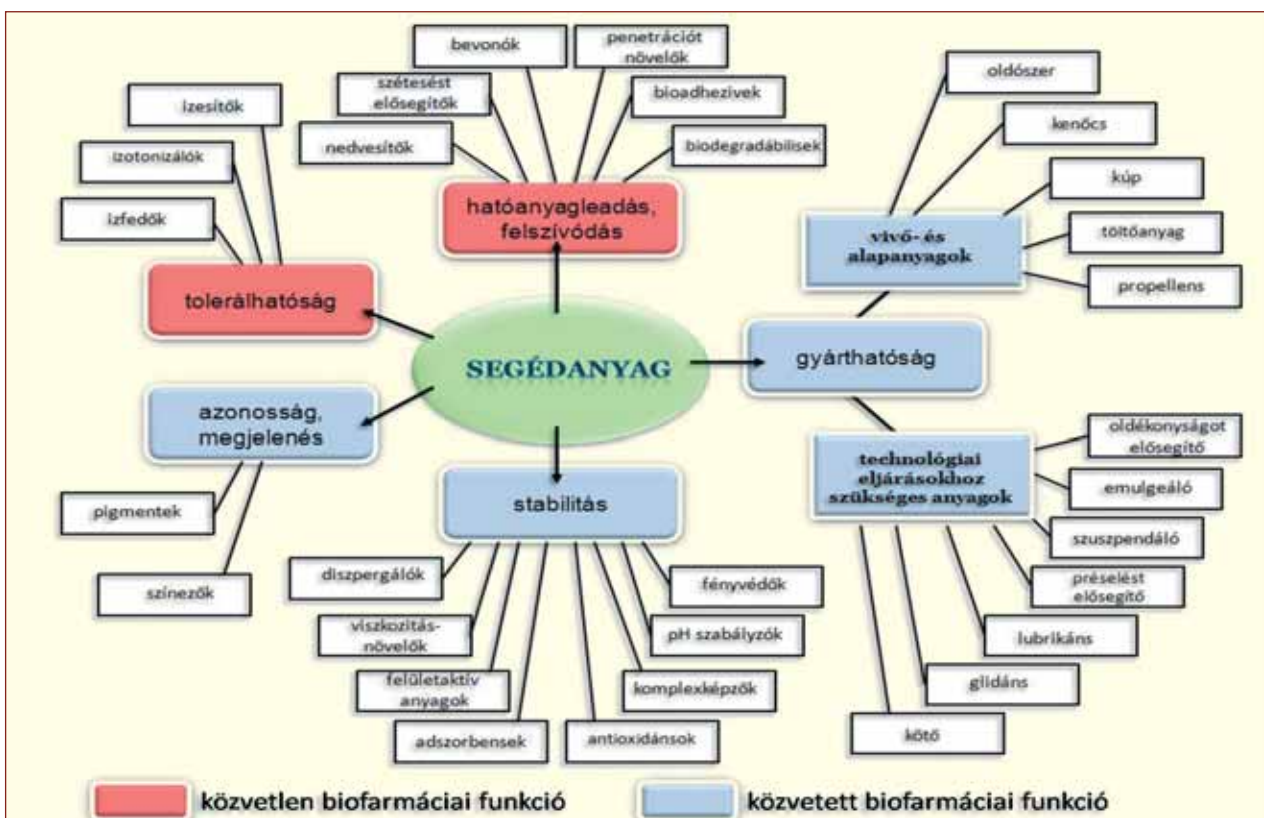
a döntésekhez szükséges információkkal, a készítmény és a gyártás tervezését a célszerűen kialakított számítógépes szakértői rendszerek, a *Computer Aided Design (CAD)*, a *Computer Aided Process Planning (CAPP)* segíthetik. A számítógéppel vezérelt és kontrollált termelés (*Computer Integrated Manufacturing – CIM* és *Computer Aided Manufacturing – CAM*) a gyártási folyamatokat hangolja össze.

A minőség biztosítását a *Computer Aided Quality (CAQ)*, a termelés-szervezést és -ütemezést a *Production Planning System (PPS)* rendszer végezheti.

A fenti bonyolultnak, vagy túlbiztosítottak tűnő rendszerek bevezetése mindenképpen indokolt az ipari gyakorlatban, különösen, ha figyelembe vesszük a hatóanyag-leadó rendszerek biofarmáciai paramétereit befolyásoló főbb paramétereket (3. ábra).

A hatóanyag-kioldódást befolyásoló paraméterek a 3. ábrán bemutatottnál valójában sokkal bonyolultabb összefüggésrendszerben vannak egymással: bármelyik fő csoportot tekintjük, azok további részekre bonthatók. Például a segédanyagok szerepe is jelentősen megnövekedett, számos modern segédanyag alkalmas arra, hogy a korábbiaknál nagyobb biztonsággal és hatékonysággal adható új hatóanyagrendszereket tervezzünk és gyártsunk (4. ábra).

A biofarmáciai szempontok az originális készítmények kutatása, fejlesztése mellett a generikus gyógy-



4. ábra: Segédanyagok szerepe a gyárthatóságban, stabilitásban, azonosíthatóságban, tolerálhatóságban és a hatóanyag-leadásban

szerek gyárthatóságában, forgalomba hozatalában is meghatározó szerepet töltenek be. A generikus gyógyszerek kétségtelen előnye az originális készítményekkel szemben, hogy a kisebb kutatási ráfordítás miatt jelentősen olcsóbbak, csökkenthetik a gyógyszerkiadást. Ezek a készítmények azonban nem helyettesíthetik az originális gyógyszerek kutatását, amelyek egyre hatékonyabb készítmények kifejlesztését teszik lehetővé, korszerűbb terápiás lehetőségeket nyújtanak az újonnan megjelenő kórokozók ellen és az eddig gyógyíthatatlan betegségek esetén is (5. ábra).

Készítmények hatóanyag felszabadulásának összehasonlításakor általában a görbék nevezetes pontjait hasonlítjuk össze (pl. késleltetési idő, 50%-os kioldódás, közepes kioldódási idő, az egyensúly eléréséhez szükséges idő).

A közepes kioldódási idő (*Mean Dissolution Time, MDT*) az alábbi összefüggéssel számolható ki:

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{t}_i \Delta M_i}{\sum_{i=1}^n \Delta M_i} \quad (1)$$

$$\hat{t}_i = \frac{t_{i-1} + t_i}{2} \quad (2)$$

ahol

i = a minta száma,

n = a mintavételi időpontok száma,

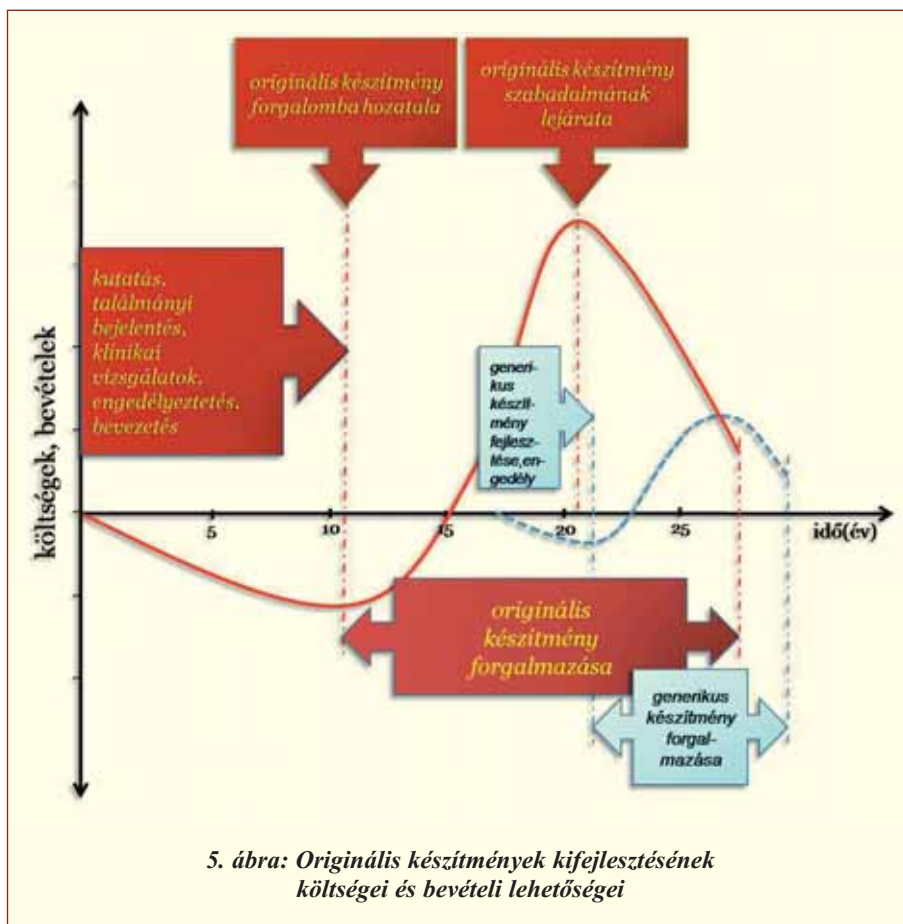
$\hat{t}_i$ = a t_i és t_{i-1} közötti időpont átlaga

ΔM = a t_i és t_{i-1} időköz alatt kioldódott hatóanyag-mennyiség.

Az *illeszkedési faktorokon (fit factors)* alapuló vizsgálat során a referens készítmény különböző időpontban mért százalékos kioldódás értékeinek eltéréseit, illetve hasonlóságait tanulmányozzuk.

A különbözőségi faktor (f_1)

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |T_i - R_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100 \quad (3)$$



5. ábra: Originális készítmények kifejlesztésének költségei és bevételi lehetőségei

A hasonlósági faktor (f_2):

$$f_2 = 50 \log_{10} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n w_i (T_i - R_i)^2}{n}}} \right] \quad (4)$$

ahol:

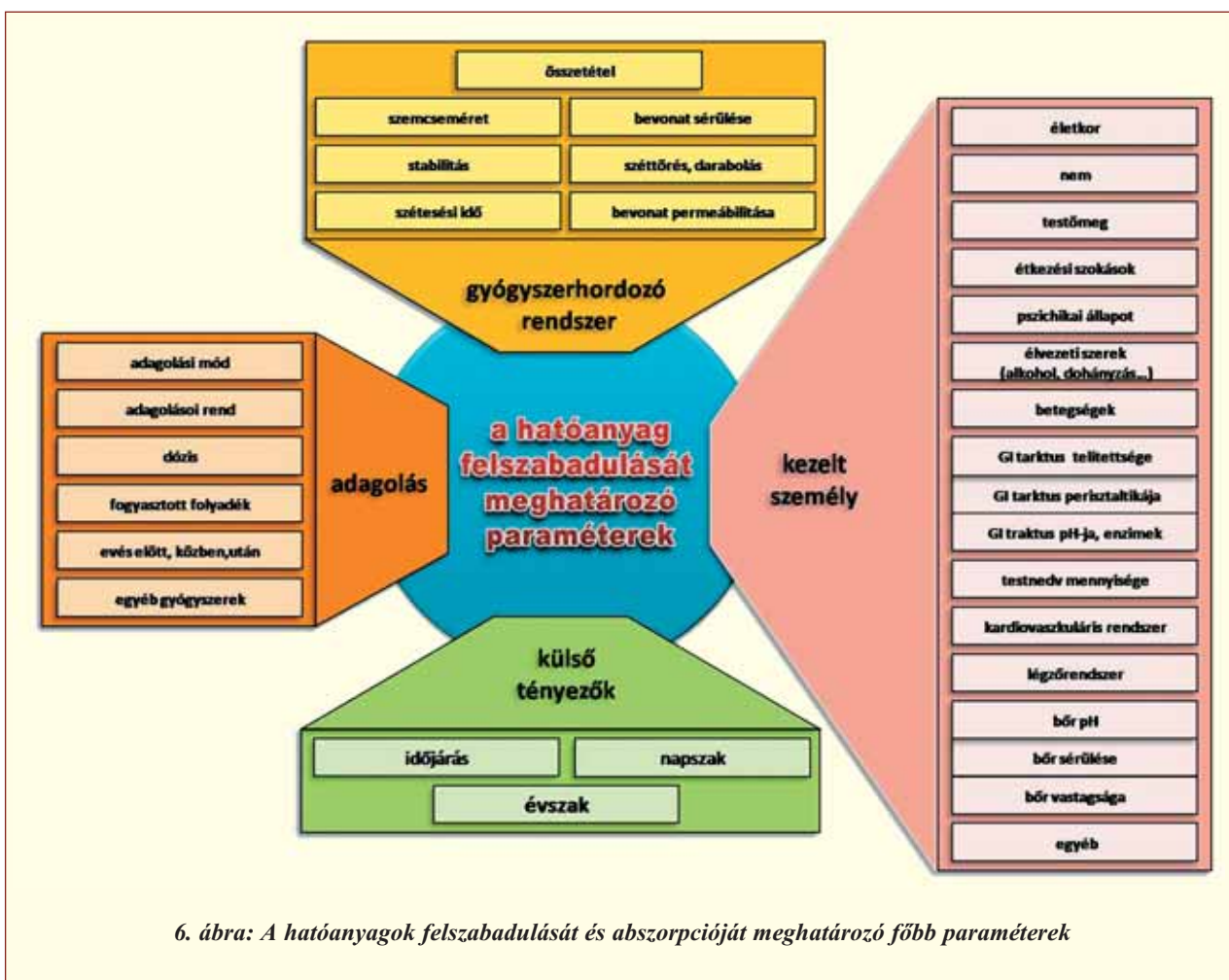
n = a mintavételi időpontok száma,

R_i = a referens készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve,

T_i = a vizsgálati készítményből (változtatott összetételű vagy tárolt) az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve.

A törzkönyvezési folyamat részeként, a hatósági vizsgálat során ellenőrzik a készítmények bioegyenértékűségét és engedélyezik a bioekvivalensnek bizonyult gyógyszerek helyettesíthetőségét. Készítmények biológiai egyenértékűségét betegen vagy egészséges önként jelentkezőn vizsgálhatjuk, a termék és a kontrollkészítmény hatóanyag-felszabadulási és vérszint görbéinek biofarmáciai összehasonlítása alapján. A referens és a vizsgált készítmény plazma koncentráció-idő függvényei közötti különbség a bioekvivalencia index alkalmazásával jellemezhető.

Ha például a generikus készítményt gyártó cég esetleg más, az eredetétől eltérő terápiás alkalmazást is tervez, akkor további klinikai vizsgálatokra van szükség.



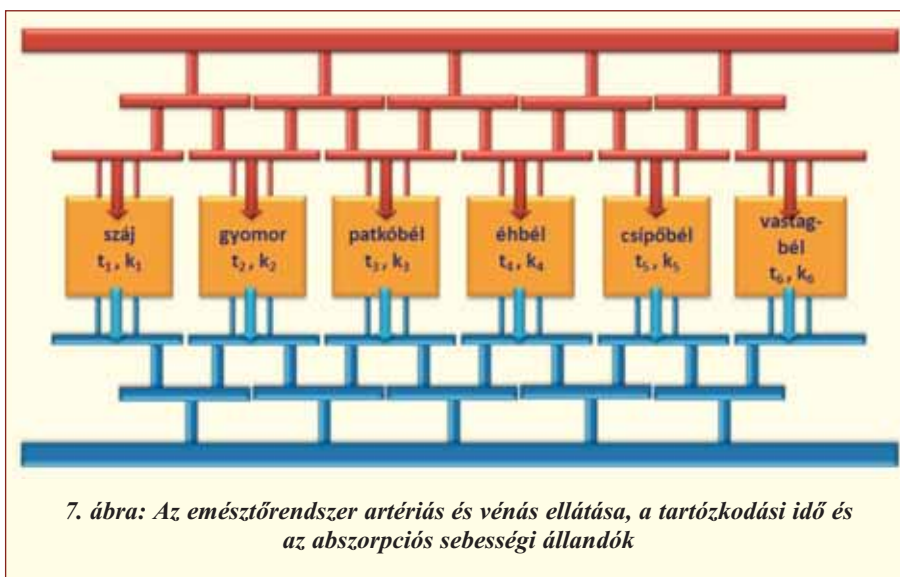
2. Gyógyszerellátás

A gyógyszerkutatás, -fejlesztés eredményeképpen ma már igen nagyszámú gyógyszerkészítmény áll rendelkezésre és a betegségek egyre hatékonyabb módon gyógyíthatók. A biofarmácia legfőbb jelentősége, hogy ráirányítja a figyelmet arra, hogy a hatóanyag-leadó

rendszernek *in vivo* körülmények között kell működnie („élnie”), egyebek mellett javítania kell a tolerálhatóságot, a célszervek kezelését, egyszóval a terápiás hatás tökéletesítését kell szolgálnia.

Azonos hatóanyag és dózis esetén is jelentős különbségek lehetnek a hatóanyag leadásában, felszívódásában, a hatás kialakulásában, erősségében, a melékhatások gyakoriságában, ennek következtében a készítmény terápiás alkalmazhatóságában. Az orvosi és a gyógyszerészeti szemléletbe sokkal határozottabban kell beépülnie, tudatosulnia annak, hogy *a betegnek nem hatóanyagot adunk, hanem a hatóanyagot tartalmazó készítményt.*

A terápiás hatás kialakulása és lefutása függ a kezelt személytől, külső tényezőktől, az adagolás módjától és a hatóanyag-leadó rendszer biofarmáciai jellemzőitől, illetve az azokat befolyásoló paraméterektől (6. ábra).



I. táblázat

A gyógyszeres kezelés főbb szempontjai és a gyakoribb hibalehetőségek

Kezelt személy

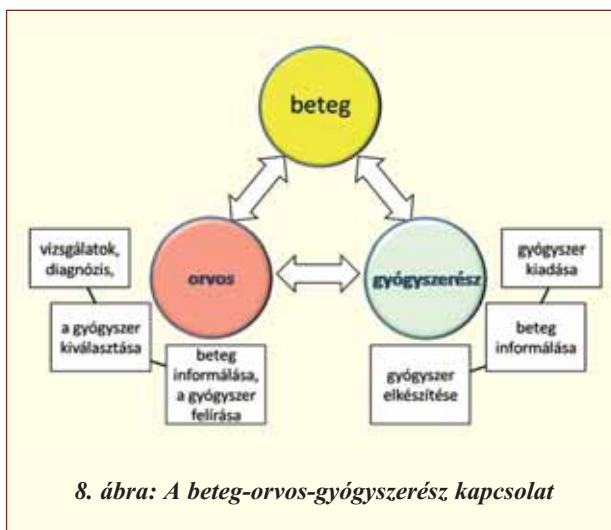
betegségei
testhelyzete
pszichikai állapota
nyálkahártyája
az adás helyének állapota
bőr
pH-ja, sérülése
cardiovascularis rendszer
vénák, artériák, a keringés állapota
száj, garat, nyelőcső
nyelési képesség
GI traktus
pH, enzimek, gyomortelítettség, perisztaltika, tartózkodási idő
tüdő
légzési felület nagysága

Gyógyszeres kezelés

dózisa
módja
ideje
helye
adás sebessége
rendje, gyakorisága
más gyógyszerekkel együtt
szabálytalansága (pl. előzetes szétörés, darabolás, eltérés az előírt adagolási módtól)
étkezés alatt, előtt, után; bevitt folyadék mennyisége; elfogyasztott ételek, italok jellemzői

Hatóanyag-leadó rendszer

azonossága (pl. gyógyszercserre)
esetleges gyártási hibája
lejárati ideje (pl. lejárt készítmény)
szétesése
a bevonat sérülése
halmazállapot változása
átkristályosodása
kiválása, szétválása,
reológiai tulajdonságai
hatóanyag-leadása
minősége (pl. nem ellenőrzött, szabálytalanul tárolt készítmény)



8. ábra: A beteg-orvos-gyógyszerész kapcsolat

Gyógyszeradásnál a szakembernek ismerni kell a szervezet felépítését, élettani funkcióit, a biológiai törvényszerűségeket, a bonyolult fizikai, kémiai és biokémiai folyamatokat.

A biofarmácia és a farmakokinetika segíti a folyamatok megértését, tervezését, összességében a gyógyszeres terápia hatékonyságát, biztonságát növeli. Például perorálisan adott készítmény esetén a felszívódás folyamatát elsősorban az emésztőrendszer különböző szakaszainak eltérő pH viszonyai, rendelkezésre álló enzim- és baktériumkészlete, aktivitása, artériás és vénás ellátottsága, a tartózkodási idő és az abszorpció sebességi állandók jellemzik (7. ábra).

A gyógyszerek helyettesíthetőségének megállapításához ezért elkerülhetetlenül fontos a különböző készítmények hatástani és biofarmáciai tulajdonságainak (hatóanyag-leadás, biológiai egyenértékűség) ismerete, mivel ugyanazt a kémiai összetételű hatóanyagot számos, gyakran eltérő összetételű, felépítésű készítmény tartalmazhatja. A gyógyszerek rendelése, kiadása tehát számos ismeretet, körülményt, gyakorlatot igényel és komoly szakmai feladat elé állítja a szakembereket (I. táblázat).

II. táblázat

Gyakoribb mellékhatások főbb csoportjai

Mellékhatás	Főbb jellemzők
irritáló	a bőr és a mukózus membrán irritációját, gyulladását okozza
korrozív	sejt- és szövetroncsoló hatású
aszfixiás	a szöveti oxigénellátást csökkentő
anesztétikus	a központi idegrendszert depressziáló, pl. alkohol, halogénezett szénhidrogének
hepatotoxikus	májkárosító
nefrotoxikus	vesekárosító, pl. kloroform, higany, dimetil-szulfát
neurotoxikus	idegrendszert károsító
hematopoietikus toxin	a vér alakos elemeit károsító
pulmonáris toxin	tüdőt irritáló, károsító
reprodukciós szervek toxinja	férfinaknál impotenciát, nőknél sterilítást okozó
karcinogén	rákkeltő, pl. azbeszt, éter, benzol
mutagén	a sejt genetikai állományát károsító
teratogén	magzatkárosító, pl. ólom, thalidomid

ták, szakmai aggodalmak kísérik az ellátás túlzott liberalizációját, az orvosi és gyógyszerészeti szakmai tudás, tapasztalat, az ellenőrzés lehetőségének kikerülését, az öngyógyszerezést, a gyógyszerek szabad kereskedelmi forgalmazását (pl. az internetes gyógyszerrendelést, gyógyszerháron kívüli értékesítést), mivel a beteg nyilvánvalóan nem rendelkezhet a biztonság garantálásához szükséges felkészültséggel, megfelelő anatómiai, hatástani és biofarmáciai ismeretekkel (9. ábra).

A helyes szakmai döntések meghozatalához, az orvosoknak és a gyógyszerészeknek korrekt, objektív, tudományos információkra van szükségük. Annak ellenére, hogy a gyógyszerek reklámozása az egyes országokban erősen korlátozott vagy tilos, a gyógyszerellátás szakembereinek nagy mennyiségű információ között kell eligazodniuk, amelyek között téves információk is előfordulhatnak. A gyártók között verseny van, készítményeikkel minél nagyobb piaci részesedést szeretnének elérni. Információikkal az orvosokat, gyógyszerészeket, és lehetőség szerint a betegeket is szeretnék meggyőzni készítményeik alkalmazásának farmakológiai, biofarmáciai előnyeiről. Ez nem jelent feltétlenül tudatos félrevezetést, pusztán arról van szó, hogy az információkat esetleg ennek megfelelően válogatják, hangsúlyozzák.

Az ellátás szolgálatában világszerte bevezetésre kerül, az ún. *Evidence Based Medicine (EBM)*, ami a tudományos bizonyítékokon alapuló gyógyszerellátás biztos szakmai alapját segíti megteremteni. *Sackett* szerint az *EBM* a legújabb és legjobb adatok tudatos, nyílt, kritikus alkalmazása konkrét helyzetekben, a mindennapi terápiás gyakorlatban. Az elsődleges cél ezeknek az ismereteknek gyakorlati alkalmazásával az egészségügyi ellátás színvonalának, minőségének javítása. Ennek elősegítésére szigorú és objektív szakmai ellenőrzés mellett építenek fel olyan adatbázisokat, amelyek garantált adatokat tartalmaznak és a szakemberek számára interneten, adathordozókon hozzáférhetők.

3. Oktatás, továbbképzés

A biofarmácia ma már jelen van a gyógyszerészeti tudományok csaknem minden területén, a hatóanyag-kutatástól a készítményfejlesztésen és minőségbiztosításon át a gyógyszerrendelésig és a gyógyszerházi munkáig. A színvonalas gyógyszerellátás a szakemberek sokoldalú ismereteire, tapasztalataira, gyakorlatára épül, és ebben fontos szerepet kap a megfelelő szintű tájékoztatás, az orvos, a gyógyszerész és a beteg együttműködése. A nemzetközi tapasztalatokkal összhangban a gyógyszerkutatással, -fejlesztéssel, -gyártással, -ellenőrzéssel, -forgalmazással és -alkalmazással foglalkozó szakemberek számára ma már a biofarmáciai ismeretek nélkülözhetetlenek, ezért vált szükségsszerűvé a tárgy bevezetése az egyetemi oktatásba, a szak- és továbbképzésbe. (10. ábra)

A gyógyszerészeti gyakorlatban, a tudomány fejlődésében, a gyógyszerészek képzésében, a továbbképzésben a biofarmácia tehát egyre meghatározóbb módon játszik szerepet azáltal, hogy az általános természettudományi területek (fizika, kémia, analitika, anatómia, élettan, mikrobiológia, hatástan, matematika, közgazdaságtan, technológia, szervezéstan) a gyógyszerészetben az eredeti tárggyal részben azonosak, részben sajátos gyógyszerészeti szemlélettel egészülnek ki, és így válnak önálló gyógyszerészeti diszciplínává. Egyre fontosabb helyük van az ún. biológiai tudományterületeknek, farmakológiának, a klinikai tárgyaknak, különösen a terápiának, továbbá az immunológiának, genetikának, génsebészetnek, molekuláris biológiának is, amelyek az előbbiekhöz hasonló módon módosulnak és válnak a korszerű gyógyszerészeti szemlélet részévé is.

A biofarmácia tehát nem elválasztja, hanem éppen ellenkezőleg, összeköti a gyógyszerkutatásban, -iparban, gyógyszerellátásban, oktatásban résztvevőket. Meghatározó tudományág, szemléletformáló, fontos ismeretanyag, egységes, közös nyelv lehet mindannyiunk, gyógyszerészek és nem gyógyszerészek számára.

* * *

Közleményem célja volt ezzel a rövid áttekintéssel a szakmán belüli és szakmán kívüli, szükséges és elkerülhetetlen párbeszéd folytatásának elősegítése is, amihez segítséget nyújthat a gyógyszerészeti biofarmácia újszerű megközelítése. Remélhetőleg kellő megvilágítást kapott az is, hogy a gyógyszerkutatás, -ellenőrzés, gyógyszerellátás igen gyorsan fejlődő, magas tudományos igényességű ágazat szerte a világon, amely nem mérhető össze pl. a vasalógyártással és -értékesítéssel, ahogy az nemrégiben egy a szakmát súlyosan érintő, döntéshozó indokként elhangzott.

A társadalom és a döntéshozók felé a cáfolat egyetlen komoly lehetősége a tudatos, magas szintű, felelősségteljes szakmai munka. Egy nem eléggé kiegyensúlyozott, változó feltételrendszerben, különösen akkor, ha számos, a szakmát érintő, gyakran indokolatlan, igaztalan, vagy egyenesen sértő megállapítás hangzik el, sokkal nehezebb a gyógyszerészet egyre sürgetőbb belső reformjának céljait, fő irányait meghatározni és elfogadtatni.

Meggyőződésem, hogy tudásuk, képzettségük alapján a gyógyszerészek sokkal többre is képesek és erre a szellemi tartalékra a jövő érdekében nagy szükség van.

Fontos azt is megjegyezni, hogy a szakmai megújulás, az elkövetkező évtizedek fejlődésének megalapozása nem lehet a gyógyszerészképzés kizárólagos feladata, hanem ez minden szakterületnek, fiatalabb és idősebb generációhoz tartozó gyógyszerésznek közös felelőssége.

IRODALOM

1. *Gibaldi M.*: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea & Febiger, Philadelphia, 1971. – 2. *A. Kennedy*: Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discovery Today* 2. 436–444. 1997. – 3. *Wang, J. Urban, L.*: The impact of early ADME profiling on drug discovery and development strategy. *Drug Discovery World*, Fall, 73–86. 2004. – 4. *Ritschel, W.A.*: Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2nd edition, Drug Intelligent Publications, Hamilton, USA, 1982. – 5. *Sackett D. L. et al.*: Evidence-Based Medicine: What it is and What it isn't. *BMJ*, 312. 71–72. 1996. – 7. *Betleri L.*: Evidence-based medicine from the viewpoint of the clinician. *Orv. Hetil.* 140.50. 2813–2815, 1999. – 8. *Hagymasi K, Feher J.*: Evidence based reevaluation of primary screening tests. *Orv. Hetil.* 140.52. 2899–2905, 1999. – 9. *Elstein A.S.*: On the origins and development of evidence-based medicine and medical decision making. *Inflamm. Res.* 53 Suppl 2.184–9. 2004. – 10. *Nándori B, Vizsy B, Bódis A, Klebovich I, Antal I.*: Módosított hatóanyagleadású (MR) szilárd gyógyszerformák a korszerű terápia szolgálatában. *Gyógyszerészet* 50. 155–161. 2006.

A. D é v a y: *Biopharmacy today and tomorrow. Part II.*

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

A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara felvételt hirdet

a 2007/2008. tanévre a 280/2007. (X. 25.) Korm. rendelettel módosított 125/1999. (VIII. 6.) Korm. rendelet alapján **költségtérítéses** szakgyógyszerész-képzésre az egészségügyi miniszter által meghatározott 119 fő keretszámon az alapszakképesítések megszerzésére.

A szakképzés időtartama 36 hónap, amely 24 hónap időtartamú törzsképzési és 12 hónap időtartamú speciális képzési programot foglal magába.

A költségtérítés díja: 25.000 Ft/hó

A jelentkezési lapok postára adásának határideje: 2008. február 29.
Postai cím: Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Dékáni Hivatal Szak- és Továbbképzési Csoport,
1085 Budapest Üllői út 26. II. em. 28.

A jelentkezés feltételei:

1. *Gyógyszerészi diploma*
2. *Jelentkezési lap határidőre történő benyújtása*
A jelentkezési laphoz az alábbi dokumentumokat kell mellékelni.
 - ✦ gyógyszerészi oklevél fénymásolata 2 pld-ban,
 - ✦ 2003. év előtt végzett gyógyszerészek esetében a graduális képzésben folytatott tanulmányokról kiállított leckeönyv fénymásolata 1 pld-ban,
 - ✦ önéletrajz,
 - ✦ saját névre megcímezett, felbélyegzett kis alakú válaszborték.

Tájékoztatjuk az érdeklődőket, hogy az 52/2003. (VIII. 22.) ESzCsM rendelet 5. §-a szerint aki a továbbképzési időszak alatt szakképesítést szerez, annak a szakképzés megszerzéséhez szükséges, külön jogszabályban meghatározott időre évente 50 továbbképzési pontot – továbbképzési program teljesítése nélkül – el kell ismerni.