

Válasz Dr. Hódi Klára egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Nagyon köszönöm, hogy Professzor Asszony elvállalta akadémiai doktori értekezésem opponensi teendőit és időt szakított munkám alapos áttanulmányozására. Nagyra értékelem, hogy elmélyedt dolgozatom eredményeinek áttekintésében és hálás vagyok méltató véleményéért. A feltett kérdéseire, az alábbiakban adom meg válaszaimat

Kérdések

4. Oldal. Meg kell jegyezni azonban, hogy manapság nanotechnológiával előállított szemcséket tartalmazó szilárd gyógyszerformák (tabletták, kapszulák) is forgalomban vannak. Számolni kell azzal, hogy a szabadalmi védettség lejártja után szintén felmerülhet az igény egyszerűsített törzskönyvezésre. A nanonizált termékek szemcsemérete általában 100-1000 nm. Az ilyen méretű szemcsék oldódása igen gyors, és a molekuláris méretű részecskék a sejtfalon is átjutnak. Ezeknél a készítményeknél tehát a felszívódással is számolni kell. Fontos szerepe van a technológiának az előállításban, hiszen a szemcseméretet szűk határok között kell tartani. Tehát nagyon is jogos a Jelölt kijelentése, mi szerint a hatósági követelmények pontos kidolgozása szükséges. Kérdésem az, hogy szándékozik-e a Jelölt ebben részt venni, és az előzmények alapján van-e elképzelése a folytatásra.

A nanotechnológia esetleges gyógyszerész alkalmazásáról az első közlemény több mint 40 éve jelent meg (1) e ennek ellenére az EU-ban 2018 –g mindössze 28 készítményt törzskönyvezték (2) amely ebbe kategóriába sorolható. A készítmények nagyobb része parenterális adagolású készítmény. Ide tartoznak például liposzómába csomagolt doxorubicin és amphotericin B-t tartalmazó készítmények. Egy másik igen fontos csoport az intravénás vas-komplexek. Technológiai szempontból az orálisan adható nanogyógyszerek lehetnek nanoemulziók (a legfontosabb példa a ciklosporin tartalmazó emulziók) illetve a kérdésben szereplő nanokristály. Nanokristály struktúrára példák a fenofibrátot, sirolimust és aprepritant tartalmú tabletták illetve kapszulák. A 2000-es évektől kezdődően a fentiek között számos hatóanyag szabadalma lejárt és a generikus cégek megjelentek az EU és USA hatóságok előtt azon igényükkel, hogy készítményüket a generikus gyógyszerekre jellemző egyszerűsített úton törzskönyvezzék. Az messze menően nem volt egyértelmű hogy a generikus út a nanogyógyszerek esetén is alkalmazható és a kérdés megválaszolásra az EU-s gyógyszerhatóság egy szakértői munkacsoportot ('European Medicines Agency Nanomedicines Drafting Group') hozott létre, aminek tagja voltam (3). A munka eredményeképpen két termék specifikus útmutató született (5,6). Technológiai és minőségbiztosítási szempontból az útmutatók jellegzetességei, hogy nagyon részletes minőségi összehasonlító vizsgálatokat követlenek meg a referens készítményhez képest. Például össze kell hasonlítani a generikus és az originális a liposzóma felületi töltését, hatóanyag eloszlását a liposzóma membránjában illetve belsejében és a sor hosszasan folytatható. A nanokészítmény útmutatókban (5,6) a stratégia nagyon hasonló a biohasonló készítmények útmutatóihoz. A hangsúly az analitikai – minőségi összehasonlításra tevődik át, a farmakokinetikai összehasonlítás csak kiegészítő jellegű. Azonban az nem a világos hogy hogyan lehet az ekvivalencia koncepciót nagyon különböző (bináris , rendezhető, folytonos) erősen korrelált adatokra használni. Számos kezdeményezés van (7- 9) , de egyik sincs általánosan elfogadva. Szerintem elméleti, de még inkább gyakorlati okokból az eddigi

ajánlott módszerek nem megfelelők. Ezért terveim szerint ezt a gyógyszeripar és a biztonságos gyógyszerellátás szempontjából fontos problémát szeretném vizsgálni.

4. Oldal. A tabletták szerkezete, a textúrája is változhat, ami befolyásolhatja a hatóanyag kioldódását in vitro és in vivo egyaránt. Bármennyire is igyekszik a generikus-gyártó az eredeti összetételt követni, az originátor sokszor korlátozza egyik vagy másik segédanyag alkalmazását, vagy műveletet, esetleg vizsgálatot. Kérdésem, hogy történt-e ezzel kapcsolatban vizsgálat, vagy tervezi-e a jövőben ilyen statisztikai elemzés elvégzését?

Szakmai tapasztalatom messzemenően alátámasztják a bíráló megállapítását- Szabadalmi okokból vagy csak azért mert a generikus gyártóknak nincs pontosan olyan gyártósora mint az originálisnak számtalan aprónak tűnő jellegzetességben eltérhet a generikus az originálistól. Vannak kicsi, de bosszantó eltérések. A szubkután injekció jobban csíp, mert az injekció pH-ja kicsit alacsonyabb. Az ok: a generikus gyártó szabadalmi okokból nem használhatott egy segédanyagot. Viszont lehet, hogy a generikus tabletták az ami éppen törhető és így a segít betegnek lenyelni. Nemcsak a laktóz, hanem a szorbitol és a mannitol is (gyakori segédanyagok) okoznak hasmenést (10). Elvileg, ha búza vagy rizskeményítőt használnak burgonyából kivont keményítő helyett akkor annak glutén tartalma okozhat problémát (11). De arra nincs evidencia hogy ez valós probléma lenne. A generikus gyógyszer alakja, formája szabadalmi vagy más okokból eltér az originálistól. Ennek egyfelől következménye az hogy a beteg szedi a „régit” meg az „új” gyógyszerét. Egy norvég vizsgálatban a betegek 5% szedte a ugyanazt a hatóanyagot tartalmazó gyógyszert dupla dózisban ezen okból (12). Ugyanez a munkacsoport 100 nővér kérdezett meg arról, hogy előfordult, hogy generikus helyettesítés következtében rossz gyógyszert adott a betegnek. A nővérek 42%-ban válaszoltak igennel. Úgy gondolom a generikus gyógyszerellátás okozta téves gyógyszerelés mértékéről és okairól, aránylag kevés az ismeretünk, különösen hazai viszonylatban. Ezért tervezem, elsősorban a graduális gyógyszerképzésben résztvevő gyógyszerészhallgatók segítségével, hogy a kérdésről hazai adatokat gyűjtsünk, és azokat statisztikailag feldolgozzuk.

Még egyszer köszönöm Professzor Asszony fáradozását, munkám elolvasására fordított idejét és kérem, hogy fogadja el válaszaimat.

Tisztelettel:

Budapest, 2020. 07. 23.

Tóthfalusi László Ph.D.

Irodalom

1. Marty JJ, Oppenheim RC, Speiser P. Nanoparticles – a new colloidal drug delivery system. *Pharm Acta Helv.* 1978;53(1):17–23.
2. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: Principles, Properties, and Regulatory Issues. *Front. Chem.* 2018; 6:360
3. Ehmman F, Sakai-Kato K, Duncan R, de la Ossa DHP, Pita R, Vidal JM, Kohli A, Tothfalusi L, Sanh A, Tinton S, Robert JL, Lima BS, Amati MP. Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine.* 2013;8(5):849-856
4. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
5. European Medicines Agency. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105048.pdf
6. European Medicines Agency. Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf
7. Wu K, Pan H, Li C, Zhao Q, Wang L, Xia J. An evaluation roadmap for critical quality attributes from tier 1 in analytical similarity assessment. *PLoS One.* 2018;13(12)
8. Quiroz J, Montes R, Shi H, Roychoudhury S. A comparative study of confidence intervals to assess biosimilarity from analytical data. *Pharm Stat.* 2019;18(3):316-328.
9. Son S, Oh M, Choo M, Chow SC, Lee SJ. Some thoughts on the QR method for analytical similarity evaluation. *J Biopharm Stat.* 2020;30(3):521-536.
10. Johnston KR, Govel LA, Andritz MH. Gastrointestinal effects of sorbitol as an additive in liquid medications. *Am J Med.* 1994;97(2):185-191.
11. Shah AV, Serajuddin ATM, Mangione RA. Making All Medications Gluten Free. *J Pharm Sci.* 2018;107(5):1263-1268.
12. Håkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients?. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2515-2521.
13. Håkonsen H, Hopen HS, Abelsen L, Ek B, Toverud EL. Generic substitution: a potential risk factor for medication errors in hospitals. *Adv Ther.* 2010;27(2):118-126.