

# Gyógyszerészettörténeti közlemények

Gyógyszerészet 33. 541–544. 1989.

## A gyógyszerellenőrzés fejlődése a gyógyszerkönyveinkben

DR. RÁDÓCZY GYULA

A Magyarországon elsőként hivatalossá tett gyógyszerkönyvtől, az 1729-ben megjelent DISPENSATORIUM VIENNENSE-től napjainkig kíséri végig a szerző a Magyarországon hivatalos gyógyszerkönyvekben a gyógyszer ellenőrzésének fejlődését. Megállapítja, hogy az 1812-ben (!) megjelent PHARMACOPOEA AUSTRIACA-ban már kvantitatív vizsgálat (acidimetriás titrálás) szerepelt. Ennek 1855-ben megjelent V. kiadásában pedig az ott már gyakorivá vált azonossági és szennyezésvizsgálatok között lángfestési próba és olvadáspont meghatározás is szerepel. Az önálló Magyar Gyógyszerkönyv I. kiadása hatalmas lépéssel haladt előre a gyógyszerek vizsgálata terén és az V. Magyar Gyógyszerkönyvben található gyógyszerellenőrző módszerek már a közép- és nagyüzemi gyógyszergyártásra nézve is kötelező érvényűek.

A kötelező érvényre emelt gyógyszerkönyvek, szabványgyűjtemények az állam beavatkozását jelentik az egészségügybe annak érdekében, hogy az államhatalom ezúton biztosítsa állampolgárai számára a gyógyszerellátást, mindenkor azonos összetételben és minőségben. Tehát a gyógyszerkönyveken keresztül garantálja a gyógyszerek készítési módját, hatáserősségét és tisztasági fokát. Ezért a gyógyszerkönyveinket eleinte uralkodói pátenssel, később belügyminiszteri, ma pedig egészségügyminiszteri rendelettel emelték kötelező érvényre.

Magyarország területeire vonatkozóan elsőként hivatalos rangra emelt gyógyszerkönyv a DISPENSATORIUM VIENNENSE volt, amely 3 kiadást ért meg és 1729-től 1780-ig volt érvényben. Ezt követte a PHARMACOPOEA AUSTRIACO-PROVINCIALIS 4 kiadása, amely 1774-től 1820-ig volt hivatalos. Sajátos, hogy az első két kiadásával párhuzamosan még a DISPENSATORIUM VIENNENSE utolsó kiadása is érvényben volt, a IV. kiadása pedig a következő gyógyszerkönyvsorozat, a PHARMACOPOEA AUSTRIACA első két kiadásával maradt párhuzamosan érvényben. Ez utóbbinak Magyarországon csak az első 5 kiadása volt kötelező érvényű, beleértve természetesen a IV. kiadásnak az 1836-ban kibocsájtott EMENDATUM-át és ehhez 1843-ban kiadott ADDITAMENTUM-ot is. Így a PHARMACOPOEA AUSTRIACA különböző kiadásai 1812-től 1872-ig voltak Magyarországon hivatalosak. Az önálló magyar gyógyszerkönyv, a PHARMACOPOEA HUNGARICA 1872-ben lépett érvénybe, ami azt eredményezte, hogy érdekes módon az Osztrák Gyógyszerkönyv V. kiadása két évvel tovább volt érvényben Magyarországon, mint Ausztriában. A PHARMACOPOEA HUNGARICA-nak eddig 7 kiadása jelent meg és mint tudjuk, három kiadáshoz ADDENDUM-ot is bocsájtottak ki [1]. A következők során ezekben a gyógyszerkönyvekben szereplő gyógyszervizsgálatok fejlődését tekintjük át.

A tárgyalt témakört három — egymástól jól elkülönülő — időszakra oszthatjuk fel:

1. Az organoleptikus vizsgálatok időszaka. (A PHARMACOPOEA AUSTRIACA megjelenése, tehát 1812 előtti idők.)
2. Az egzakt vizsgálatok fejlődésének időszaka. (PHARMACOPOEA AUSTRIACA I. kiadásának megjelenésétől a PHARMACOPOEA HUNGARICA V. kiadásának megjelenéséig, tehát 1812-től 1954-ig tartó időszak.)
3. A gyógyszeriparra is kötelező érvényű kémiai analitikai és fizikai-kémiai vizsgálati módszerek időszaka (A PHARMACOPOEA HUNGARICA V. kiadásának megjelenésétől, 1954-től napjainkig tartó időszak.)

### Az organoleptikus vizsgálatok időszaka

A PHARMACOPOEA AUSTRIACA I. kiadásának megjelenése (1812) előtt a gyógyszerekkel kapcsolatos minőségi követelmények általában két úton igyekeztek biztosítani.

1. A drágább, fontosabb összetett készítmények (Theriaca, Mithridatum stb.) esetében, egy részint szakemberekből (megyei vagy városi fizikus), részint laikusokból (a városi magisztrátus tisztségviselői) álló bizottság előtt kellett a gyógyszerésznek nyilvánosan elkészítenie az illető gyógyszert. E bizottság által ellenőrzött összetett és technológiát tekintették garanciának az elkészült gyógyszer minőségére vonatkozóan.
2. A másik módszer az elvileg (hangsúlyozom: elvileg!) évenként megtartott patikavizsgálatok alkalmával, a patika gyógyszerkészletének az organoleptikus módon történt átvizsgálása volt. Ezt a vizsgálatot — helytől függően — az egyetem orvosprofesszorai, vagy a megyei-, esetleg a városi fizikusok (tisztifőorvosok) tartották. Ezeket az évenkénti patikavizsgálatokat még 1552-ben I. Ferdinánd (1526—1564) rendelte el birodalma területén, [2] azonban mint a levéltárakban fellelhető patikavizsgálati jegyzőkönyvek is bizonyítják, erre minden évben nem került sor, sőt sok esetben csak igen nagy időközökben tartottak patikavizsgálatokat.

Meg kell jegyezni, hogy a kémiai és fizikai vizsgálati módszerek mellett, az organoleptikus vizsgálatok az idők során később is létjogosultságot kaptak a gyógyszerkönyveinkben. Az egyes cikkelyekben szereplő szín, szag, íz, állomány és a drogok esetében a morfológiai leírás ellenőrzése, ma is az első lépését jelentik a gyógyszerek vizsgálatának.

*Az egzakt analitikai vizsgálatok fejlődésének időszaka*

A PHARMACOPOEA AUSTRIACA már az I. kiadásától kezdődően az egyes gyógyszerek vizsgálatához szükséges kémszerek és indikátorok kötelező készletben tartását is előírta. Ezek azóta is külön felsorolásban szerepelnek a gyógyszerkönyveinkben. A PHARMACOPOEA AUSTRIACA I. kiadásában 26 kémszert és 3 indikátort sorol fel, amelyek közül a 3 indikátor és 5 kémszer a gyógyszerkönyvi cikkelyek közé besoroltan is megtalálható [3].

Ekkor még az egyes gyógyszerkönyvi cikkelyek keretein belül nem írták le részletesen a vizsgálatokat, csupán utaltak arra, hogy az illető anyag mivel *ne* legyen szennyezve. Arra hagytak, hogy a kötelezően készletben tartandó kémszerekkel — az akkor már kötelező egyetemi tanulmányai alapján — a gyógyszerész önállóan is el tudja végezni a szükséges vizsgálatokat. Ehhez természetesen nagy segítséget nyújtottak a XIX. század elejétől már mind gyakoribbá váló gyógyszerkönyv-kommentárok (Trommsdorff, Ehrmann, Schneider), sőt 1842-ben Mannó Alajos, 1847-ben pedig Szennert K. János gyógyszerészek tollából már magyar nyelven is jelentek meg gyógyszerészeti kémiai egyetemi tankönyvek [4].

Az első kvantitatív vizsgálat, amely gyógyszerkönyvi cikkely keretén belül jelent meg, a PHARMACOPOEA AUSTRIACA 1812. évi I. kiadásának „ACETUM” cikkelyében található. Ez Kalium carbonicum siccummal 6%-osra állíttatja be az acetumot [5].

A kémiai vizsgálatok mellett a fizikai vizsgálatok közül a fajsúlymérést szintén a PHARMACOPOEA AUSTRIACA I. kiadása írta elő, bár egyelőre még csak folyékony halmazállapotú gyógyszerek esetében, Ettől kezdve a gyógyszerek alaposabb meghatározásának, elősegítésére, a megfelelő gyógyszerkönyvi cikkelyek végén szerepelnek az illető folyadékra vonatkozó fajsúlyértékhatarok.

Ezeket a kémiai és fizikai vizsgálatokat tekintjük a gyógyszerkönyveink fejlődésében az első lépésnek az egzakt gyógyszervizsgálatok bevezetéséhez. Voltaképpen a PHARMACOPOEA AUSTRIACA V. kiadásának megjelenéséig (1855) nem is történt e téren változás. A gyógyszervizsgálatok terén a következő nagy lépést a PHARMACOPOEA AUSTRIACA V. kiadása tette meg. Tulajdonképpen ettől kezdenek a gyógyszerkönyveink a gyógyszerek előállításának szabványkönyveiből, a gyógyszerek vizsgálatának a szabványkönyveivé is válni. Emiatt itt már a kötelezően készletben tartandó kémszerek száma is 31-re emelkedett, bár az indikátorok száma továbbra is ugyanaz a három maradt. Mindezekon kívül ez a kiadás már kötelezővé tette a vizsgálatok elvégzéséhez szükséges 7 féle laboratóriumi eszköz készletben tartását is.

Ettől a kiadástól kezdve jelentek meg a gyógyszerkönyvi cikkelyek végén az illető gyógyszerre vonatkozó vizsgálatok leírásai is, elsősorban azoknál a gyógyszereknél, amelyek már nem feltétlenül a gyógyszerárban készültek. Ugyanis az akkortájt meginduló ipari gyógyszergyártás eredményeként, a gyógyszerkönyvek ez a kiadása már nem feltétlenül a gyógyszerárban készítette el a gyógyszerkönyvekben szereplő hivatalos gyógyszereket, hanem elfogadott gyári készítésű főként kémiai eredetű gyógyszerkönyvi készítményeket

is, de ezek megfelelő minőségéért még mindig a gyógyszerészt tette felelőssé. Nagyobbreszt azonban még csak megadta a cikkelyek végén, hogy mivel *ne* legyen szennyezve az illető gyógyszer, vagy hány százalék hatóanyagtartalmú legyen az, de a vonatkozó vizsgálatokat többnyire még mindig nem írta le. Ezen kívül általában megadta az anyag oldódását hideg és forró vízben, valamint alkoholban, sőt némely esetben még egyéb szerves oldószerben is. Savak és lúgok esetében általában végeztet már tartalmi meghatározást is.

A szennyezés- és a kvantitatív azonosság vizsgálatok mellett itt kezdtek megjelenni a kvalitatív azonosság vizsgálatok *leírásai* is. Általában az erőhatású szerek (higanyvegyületek) azonosság vizsgálatait már leírta (pl. a Hydrargyrum bichloratum ammoniatum, Kalium hydroxyddal sárga színű és ammonia szagú lesz, vagy a Hydrargyrum chloratum mite ammoniával feketévé válik). De leírja az Acidum gallicum kékesfekete színreakcióját is ferri sóval, vagy az Acidum phosphoricum sárga csapadékát ammóniás ezüstnitráttal is.

A fizikai vizsgálatok közül itt jelent meg első ízben száraz anyag (bizmut) fajsúlymérése (mai nevén térfo-gattömeg), lángfestési próba (bórsav), valamint olvadáspontmérés. Ez utóbbi nemcsak kristályos anyagok esetében (borostyánkősav, atropin), hanem viaszálló-mányú anyag (cetaceum) esetében is.

Az önálló Magyar Gyógyszerkönyv I. kiadása (1871) a gyógyszervizsgálatok terén is határozott kémiaili főlényt árult el a vele egyidejűleg Ausztriában érvényben lévő Osztrák Gyógyszerkönyv VI. kiadásával szemben, ami egyértelműen Than Károly, a PHARMACOPOEA HUNGARICA I. kiadásának szerkesztőbizottsági elnöke személyének volt köszönhető. A kvantitatív vizsgálatok emelkedő számának vonzataként itt jelentek meg először a kötelezően készletben tartandó kémszerek között a mérőoldatok is és szörványosan találkozhatunk már itt a növényi eredetű drogok (gyanták, balzsamok) vizsgálatával is. Néhol már előírja a mikroszkópos vizsgálatot nemcsak drogok esetében (amylum), de kémiai anyagok porvizsgálatához is (Stibium sulfuratum rubrum). Illóolajoknak a jóddal szembeni viselkedését minden esetben vizsgál-tatja.

A gyógyszerkönyvi cikkelyek keretein belül általánosabbá váltak a szennyezésvizsgálatok és a kvantitatív-kvantitatív azonosság vizsgálatok leírásai is. Érdekes azonban, hogy a korábbi Osztrák Gyógyszerkönyvekkel szemben a Magyar Gyógyszerkönyv I. kiadása már éppen azt *nem* írja le, hogy milyen szennyezésre vizsgálg, hanem csupán a vizsgálat menetét közli.

A kémiai analízis történetében a legelső térfogatos analitikai módszerek közé tartozott a Gay-Lussac által végzett hipoklorit mérés, amelynek során indikátorként indigót alkalmazott. A Magyar Gyógyszerkönyv I. kiadása a Calcium hypochlorosum aktív klórtalmának vizsgálatában is ezt a módszert követte. Nagyon érdekes még a sók, vagy sószerű vegyületek (könnyű fémek halogén sói, Chininum sulfuricum, Morphinum hydrochloricum) esetében követett eljárás is. E szerint a halogenidek esetében ezüstnitrát, a szulfátsók esetében báriumklorid mérőoldatot alkalmazva, mind a vizsgálandó anyag, mind pedig a mérőoldat stöchiometrikan meghatározott mennyiségével oldhatatlan csapadékot hoz létre, amelyet leszűrve, a szüredék sem

az aniont, sem a kationt tartalmazó oldattal nem (vagy csak alig reagálhat).

A Magyar Gyógyszerkönyv II. kiadásának már a bevezető részében, az „Alapelvek” 6. és 7. pontja is foglalkozik mind a kvalitatív, mind a kvantitatív azonossági és szennyezésvizsgálatokkal. Jelentős újítása a II. kiadásnak, hogy a vizsgálandó anyagot úgy méreti be, hogy a mérőoldatból fogyott  $\text{cm}^3$ -ek száma (vagy annak egész számú többszöröse) közvetlenül adja meg a mérendő anyag %-os tartalmát.

Itt jelent meg először a szerves anyagok (klorálhidrát, koffein, morfin, szalicilsav) tisztasági vizsgálatában, az azóta széles körben alkalmazott tömény kénsavas próba, a kvantitatív vizsgálati módszerek között pedig a gravimetria (a Liquor ferri oxychlorati vastartalmát ammóniával leválasztva ferrioxidként, az ópium morfintartalmát morfinbázisként méreti). Ebben a kiadásban jelent meg először a zsíros olajok kémiai vizsgálata, nevezetesen a salétromsavas — rézreszelékes elaidin reakció is.

Nem érdektelen talán megemlíteni, hogy a Theobrominum natrium salicylicum vizsgálatához ez a kiadás Vulpius heidelbergi professzor eljárását vette át. Ez az érték meghatározás azonban hibás számításra alapult, amire Sztankay Aba báti gyógyszerész jött rá és közölte is szaklapban az észrevételét. Vulpius, a módszer kidolgozója elismerte a tévedését és a következő kiadás már korrigálta is azt.

Mint ahogy a Magyar Gyógyszerkönyv első kiadására Than Károly személye nyomta rá a bélyegét, a III. és IV. kiadás Winkler Lajos szellemét tükrözi. A III. kiadás bevezető részében részletesen foglalkozik a gyógyszerkönyv vizsgálati módszereivel. A zsirakékok és viaszfélek vizsgálatához bevezeti a savszám és az észterszám meghatározást, valamint a jód-brómszám fogalmát. A fizikai és kémiai azonossági és szennyezésvizsgálatok fontosságát az „Előszó” 6. pontja külön is hangsúlyozza.

A zsirakékok és viaszfélek vizsgálatában a szappanszám (észterszám) meghatározása a IV. kiadású gyógyszerkönyvünkben jelenik meg. Szellemes gyakorlati újítása e kiadásnak, hogy a kénhidrogén, ill. a kénhidrogénes víz helyett, a nehézfémzennyezés vizsgálatát a könyvben elkészíthető és stabilabb glicerines nátrium-szulfiddal végezteti. A növényi eredetű drogok esetében már a mikroszkópos vizsgálatok általánossá váltak. Vizsgálhatja a drogok hamu tartalmának százalékát is.

A gyári készítmények minőségéért már nem egyértelműen az azt expedáló gyógyszerészt teszi felelőssé, hanem megosztja a felelősséget a gyártó és a tára melletti gyógyszerész között.

A gyógyszerkönyvünknek ez a IV. kiadása a kötet végén még az orvos-laboratóriumi vizsgálatokhoz szükséges kémszereket is felsorolja, bár nem tette kötelezővé a készletben tartásukat. Ezek, a kémszerek azóta az V. és a VI. kiadásban is szerepelnek a gyógyszerkönyveinkben.

#### *A gyógyszeriparra is kötelező érvényű kémiai analitikai és fizikai-kémiai műszeres vizsgálati módszerek időszaka*

Az eddigi gyógyszerkönyveink előírásai csupán a gyógyszerterek számára voltak kötelező érvényűek, a

PHARMACOPOEA HUNGARICA V. kiadásától kezdve azonban a galenusi laboratóriumok, és a gyógyszergyárak számára is kötelező érvényűek lettek.

A korábbi gyógyszerkönyveinkben leírt vizsgálatokat kivétel nélkül el lehetett, sőt el is kellett végezni a gyógyszertárak laboratóriumaiban, ezért költséges műszereket igénylő vizsgálatokat nem írtak elő az eddigi gyógyszerkönyveink. Az ipari gyógyszerkészítés és a galenusi laboratóriumokban előállított gyógyszerek vizsgálatához már nem feleltek meg a csak gyógyszer-tári körülményeket figyelembe vevő módszerek. Ezért a Magyar Gyógyszerkönyv V. kiadása már sok olyan műszeres vizsgálatot is bevezetett, amelyek a gyógyszertárak laboratóriumaiban már nem végezhetőek el, csak intézetek vagy gyógyszertárak magasszintű ellenőrző laboratóriumaiban. Ennek ellensúlyozására és a gyógyszertárban történő gyógyszervizsgálatok lehetővé tételének érdekében ez a kiadás vezette be a külföldön is figyelmet keltő „Tájékoztató gyorsvizsgálat”-ot, amely már a gyógyszertárak laboratóriumaiban is elvégezhető vizsgálatokat ír le és a gyógyszertárakba beérkező anyag megítélését illetően pedig tökéletes biztonságot nyújt.

A szennyezések vizsgálatában, a korábban sok vitára jogosító szubjektivitásokat kizárta, a szennyezésmértékoldatok és a szín-mértékoldatok bevezetésével. De talán a legjelentősebb újítása ennek a kiadásnak, az a triviálisan csak „halálpáragrafus”-ként emlegetett rendelkezés, amelynek lényege, hogy a gyógyszerkönyvi cikkelyekben nem említett, de az egészségre vagy az illető gyógyszer stabilitására nézve káros anyag jelenléte miatt is lehet kifogást emelni a készítmény ellen. Ezt a rendelkezést azóta számos külföldi gyógyszerkönyv is átvette és alkalmazza.

A fizikai vizsgálatok közül: fokozott szerephez jutott a forgatóképesség, a törésmutató és a fényabszorpció mérése. Ez utóbbival a gyógyszerkönyveinkben először nyitott utat a spektrofotometriának.

A növényi eredetű drogok vizsgálatában az egyszerű mikroszkópos vizsgálat mellett megjelenik a hidrogénperoxiddal derített levél vizsgálata, valamint a mikro-szublimációval nyert szublimátum kémiai és kristálytani vizsgálata is.

Itt jelentek meg első ízben a gyógyszerkönyvi vizsgálatok sorában a biológiai és mikrobiológiai vizsgálatok. A gyógyszerkönyveinkben itt vezették be először a csomagolóanyagok, nevezetesen az ampullák, üvegek és tubusok vizsgálatát.

Schulek Elemér — mint a Magyar Gyógyszerkönyv V. kiadásának szerkesztőbizottsági elnöke — itt váltotta valóra azokat a gyógyszerek vizsgálatával kapcsolatos elképzeléseit, amelyeket az Országos Közegészségügyi Intézetben és az egyetemi tanszéken szerzett többéves tapasztalatai alapján alakított ki és amelyek a Magyar Gyógyszerkönyv V. kiadását annak megjelenésekor, Európa legmodernebb gyógyszerkönyvévé tették. A gyógyszerkönyvünk V. és VI. kiadása is az ő szellemét tükrözi.

Ennek a kiadásnak az ADDENDUM-a — tovább víve az V. kiadás szellemét — a vizsgálati sorába a nem vizes közegben történő perklórsavas titrálásokat, valamint a polarográfiát is felvette.

A VI. kiadás többek között az infravörös spektroszkópiát iktatta be a vizsgálati sorába, amely némely bonyolult szerves vegyület azonosításához ma már nélkül-

lőzhetetlen. Széles körben alkalmazta a papír- és vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat is. A radioaktív izotópoknak a gyógyszerkönyveinkben való megjelenése természetesen maga után vonta a radioaktív sugárzások mérésének a leírását is a gyógyszerkönyvi vizsgálatok sorában. Úgyszintén a gyógyszerkönyveinkben hivatalossá vált gáznemű anyagok szükségessé tették a gázok vizsgálatának részletes leírását.

Gyógyszerkönyvünknek a nemrég megjelent VII. kiadása ismét nagy lépéssel vitte előre a gyógyszerellenőrzés ügyét. Számos eddig nem alkalmazott, további gyógyszervizsgálati módszer mellett kötelezővé tette az egységes nemzetközi mértékrendszer (SI) használatát is. Nem lehet célunk, hogy itt most részletesebben foglalkozzunk a Magyar Gyógyszerkönyv VII. kiadásával és az általa bevezetett új gyógyszervizsgálati eljárásokkal, hiszen ez már a jelen és nem a múlt, de minden esetre meg kell említeni ezek közül is néhányat. Például a nagyfelbontású mágneses magrezonancia-spektrometriás vizsgálatokat, az atomabszorpciós színképelemző vizsgálatokat, a röntgendiffrakciós vizsgálatokat, a konduktometriás-, a potenciometriás- az amperometriás- és a biampometriás titrálásokat. Így folytathatnánk még az újonnan bevezetett kémiai, fizikai, biológiai módszerek sorát, a drogok vagy a radioaktív anyagok vizsgálatához bevezetett új ellenőrző módszerekkel is, amelyek mind azt a hatalmas fejlődést igazol-

ják, amelyet a hazánkban hivatalos gyógyszerkönyvek közel három évszázad alatt befutottak a gyógyszerek ellenőrzése terén is.

#### IRODALOM

1. Rádóczy Gy.: Gyógyszerészet 25, (10) 385; (1981) — 2. Ordo Politiac. In *Linzbauer X. F.*: Codex sanitario-medicinalis Hungariae. (Buda, 1852—1856.) I. köt. 166. old. 301. sz. — 3. Rádóczy Gy.: Gyógyszerészet 27, (11), 422. (1983). — 4. Mannó A.: Orvosgyógyászati vegytan. (Pest, 1842.) *Szennert K. J.*: Elemi vegytan kezdő orvosok és gyógyszerészek használatára segéd kézi könyvül. (Buda, 1847.). — 5. Pharmacopoea Austriaca. (Vindobonae, MDCCCXII.) 3—4. old.

G. Rádóczy: *The development of drug controlling in the Hungarian pharmacopaeas.*

A survey is given on the development of drug controlling according to the Hungarian Pharmacopaeas from the first pharmacopaea the „Dispensatorium Viennense” published in 1729, — and being official in Hungary too, — until the present time. It turned out, that in the Pharmacopaea Austriaca, published in 1812 there is to be found a quantitative examination, an acidimetric titration. In the fifth edition of it, published in 1855, there were already flame-test and determination of melting point among the identifying reactions and purity tests..

The publication of the first independent Hungarian Pharmacopaea has been a great step forward in the field of drug examination and the drug controlling methods described in the Pharmacopaea Hungarica V. became obligatory for the large-scale and middle-scale pharmaceutical factories too. That publication has been the modernest pharmacopaea of the contemporary Europe.

(*Semmelweis Orvostörténeti Múzeum 1013 Budapest, Apród u. 1—3.*)

Érkezett: 1989. III. 30.