Acta Pharmaceutica Hungarica 71. 270–279. 2001.

Gyógyszerészi kémia a gyógyszertári gyakorlatban

HANKÓ BALÁZS ÉS IAKÁCSNÉ NOVÁK KRISZTINA*

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 9. – 1092

Summary

Hankó, B. and Iakács-Novák, K.: ***Pharmaceutical chemistry in pharmacy practice***

The authors examine the utility and application of pharmaceutical chemistry is taught at the Faculty of Pharmacy, Semmelweis University, in the everyday pharmacy practice. Selected examples of the professional chemical knowledge necessary in different activities of pharmacists (as in drug quality control, storage of medicines, preparation of drugs in pharmacy and their issue (expenditure) to the patient etc.) are reviewed. Their experimental work on determination of expiry of an "ex tempore" prepared medicine demonstrates that it is possible to meet the principles of Good Pharmacy Practice (GPP). The paper is based on certain chapters of diploma work of H. B., tutor T. N. K.

Összefoglalás

A szerzők a gyógyszerészi kémia szaktárgy budapesti karon oktatott anyagának alkalmazását, hasznosulását vizsgálják a mindennapi gyógyszertári gyakorlatban, végig kísérve a gyógyszer útját a patikába kerüléstől az expediálásig. Az egyes gyógyszerészi tevékenységek, – mint a gyógyszer-ellenőrzés, raktározás, magisztrális gyógyszerkészítés és expediálás – során előfordulló, kémiai szaktudást igénylő feladatokra hoznak szemléletes példákat. Saját kísérleti munkájukkal bizonyítják, hogy a Helyes Gyógyszertári Gyakorlat (GPP) követelményeinek, például az "ex tempore", egyedi recept alapján készítendő gyógyszer felhasználási idejének megállapításával eleget lehet tenni patikai körülmények között is. A dolgozat alapjául H. B. diplomamunkájának egyes fejezetei szolgáltak, témavezető T. N. K.

Bevezetés

Az egyetemi oktatás alapvető célkitűzése, hogy a tudomány legújabb ismereteit felhasználva felkészítse a hallgatót választott hivatása magas szintű művelésére. Ez a cél megköveteli, hogy a tanszékek időről időre megvizsgálják az oktatott tárgyak anyagának korszerűségét, gyakorlati hasznosulását, elemezzék a szakma megváltozott igényeit és ennek alapján folyamatosan fejlesszék a tárgyak elméleti és gyakorlati oktatási tematikáját.

A gyógyszerészképzésben a *gyógyszerészi kémia* szaktárgy, mely integrálva a kémiai alaptárgyak (általános és szervetlen kémia, szerves kémia, kolloidika, fizikai-kémia, analitika) ismeretanyagát, oktatja mindazon szakmai kémiai ismereteket, melyek alkalmassá teszik a gyógyszerészt igen sokféle munkakör betöltésére. Ezen gyógyszerkémiai és gyógyszer-analitikai tudás szükségessége nyilvánvaló olyan területeken, mint a gyógyszerkutatás; minőségbiztosítás; gyógyszervizsgáló és ellenőrző laboratóriumok stb., de nem ennyire magától értetődő a gyógyszerész szakma elsődleges helyszínén: a mindennapi patikai gyakorlatban.

Célul tűztük ki, hogy egy szakdolgozat keretében megvizsgáljuk: a budapesti karon jelenleg 360 órában (elmélet + gyakorlat) oktatott gyógyszerészi kémia, hogyan hasznosul, vagy hogyan lehetne jobban hasznosítani az egyre inkább betegorientálttá váló gyógyszertári munka során. Meg kívántuk mutatni, hogy a gyógyszertári munka minden fázisában mennyire jelen van a kémiai ismeretanyag akkor is, ha jelenléte nem feltétlenül tudatosul.

A szakdolgozat készítésének 1,5 éves ideje alatt két gyógyszertárban („**A**" kis forgalmú, falusi patika; „**B**" nagy forgalmú, városi gyógyszertár) vizsgáltuk a kémiai ismeretek alkalmazását a gyógyszerészi munkafolyamatokban. E mellett kérdőíveket is küldtünk a gyógyszerészeknek. A kérdőíves felmérés tapasztalatait, azok elsődlege-

*Levelező szerző

sen szakmapolitikai aspektusait a „Gyógyszerészet" szaklapban közöljük [2]

Jelen munkában néhány kiragadott példán keresztül kívánjuk bemutatni a gyógyszerészi kémiai ismeretek fontosságát a gyógyszertári gyakorlatban, végigkísérve a gyógyszer útját a patikába való érkezéstől az expediálásig Szeretnénk rávilágítani arra, hogy egyebek között ez a kémiai szemlélet különbözteti meg a gyógyszerészt a többi egészségügyi szakembertől és adja meg a gyógyszerészet specifitását

Gyógyszerellenőrzés

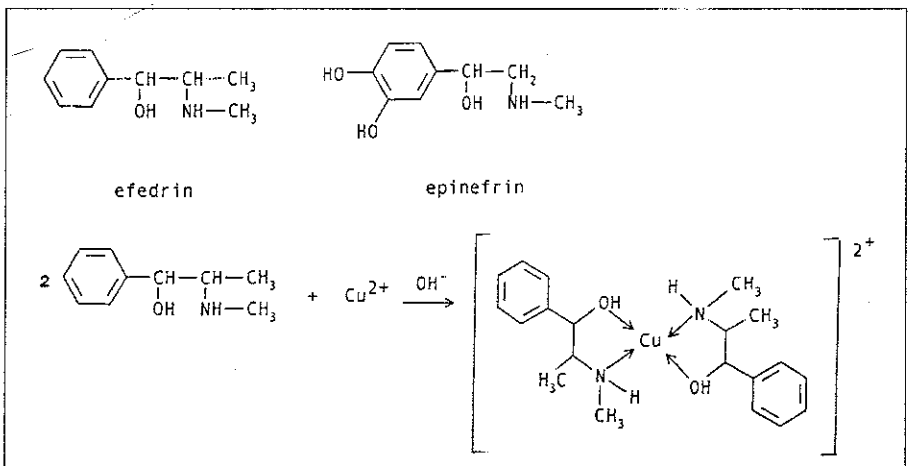
A gyógyszerészi kémiai ismeretek közvetlen alkalmazására – magától értetődően – a gyógyszertári gyógyszerellenőrzés során kerül sor. Ez a tevékenység magában foglalja a beérkezett gyógyszeranyagok bevizsgálását, valamint a patikában készített gyógyszerek ellenőrzését, ezzel is biztosítva a GPP (Good Pharmacy Practice, Helyes Gyógyszertári Gyakorlat) irányelveinek megfelelő, jó minőségű, biztonságos és hatékony gyógyszerellátást [3]

A *bevizsgálás* a magisztrális gyógyszerkészítéshez használt valamennyi gyógyszeranyag esetében kötelező A nagykereskedőtől minőségi bizonylattal érkező anyagok esetében a gyógyszerész a VII. Magyar Gyógyszerkönyv tájékoztató vizsgálatával azonosítja az abban hivatalos anyagokat, majd a vizsgálat eredményét a Vizsgálati Naplóban dokumentálja Az V, VI és VII Magyar Gyógyszerkönyvekben világviszonylatban egyedülállóan alkalmazott tájékoztató (gyors)vizsgálatok során az anyag jellemző fizikai-kémiai sajátságait organoleptikusan ellenőrizzük, majd egy vagy néhány, az anyagra jellemző kémiai reakciót végzünk. Sok esetben e vizsgálatok nemcsak az azonosítást szolgálják, hanem az anyag minőségére is információt adnak (pl tisztaság, hasonló vegyülettől való megkülönböztetés, stb.). A gyógyszerész a szakszerű kivitelezésen túl, a reakciók értelmezéséhez szükséges elméleti tudást a gyógyszerészi kémiai stúdiumban szerzi meg Példaként az „A" és „B" gyógyszertár magisztrális recepturájában legtöbbször szereplő, tehát legnagyobb mennyiségben rendelt és bevizsgált gyógyszeranyag, az *Ephedrinium chloratum* tájékoztató vizsgálatát és annak elméleti hátterét mutatjuk be [4, 5]

1 A vizsgálat első része az anyag makroszkópos jellemzőit írja le, miszerint az efedriniumklorid fehér tűkristályok vagy por, szagtalan, íze jellemzően keserű.

2 Az efedrin sósavas sója vízben bőségesen oldódik, ezért 0,10 g vizsgálandó anyagnak 2,0 ml vízben maradék nélkül és tisztán kell oldódnia Ez utóbbi kitétellel a tisztasági vizsgálatoknál előírt *„oldhatatlan és színező anyagok"*-ra jellemző ellenőrzés is megtörténik

3 Ezt követi az efedrin azonosítása az ún. *Chen-Kao* reakcióval Ebben lúgos közegben réz(II)-szulfát hatására ibolyaszínződés keletkezik, a reakcióelegyet egyenlő térfogatú butanollal összerázva, a szerves fázis vörösibolya színű lesz. A reakcióban az aminoalkohol szerkezetű efedrin, egymáshoz térközelben levő elektrondonor oxigén és nitrogén atomjai révén a Cu^{2+} ionokkal, 2:1 arányú ibolyaszínű komplexet képez A komplex butanolba átrázásával a *Chen-Kao* reakció alkalmas a szintén ibolyaszínnel reagáló – és szintén szimpatomimetikus – epinefrintől (adrenalintől) való megkülönböztetésre is. Epinefrinnél ugyanis a vizes fázis ibolya színe megmarad de a szerves fázis színtelen lesz, mivel az epinefrin fenolos hidroxil csoportjai révén a komplex a lúgos közegben poláris fenolát formában van jelen, mely nem oldódik át a butanolos fázisba *(1 ábra)* [6]. A Gyógyszerkönyv nem említi, de a gyógyszerész, kémiai ismeretei alapján tudja, hogy a reakcióban világoskék $Cu(OH)_2$ csapadék is válik ki az oldatból, ami gyorsan ülepszik, így a kiértékelést nem zavarja



1. ábra Fenilalkilaminok Chen-Kao reakciója

4. A tájékoztató vizsgálat utolsó része az efedrin-só haloid komponensének kimutatása ezüst-klorid formájában. A képződő dús fehér csapadék ammóniában komplex formájában színtelenül oldódik.

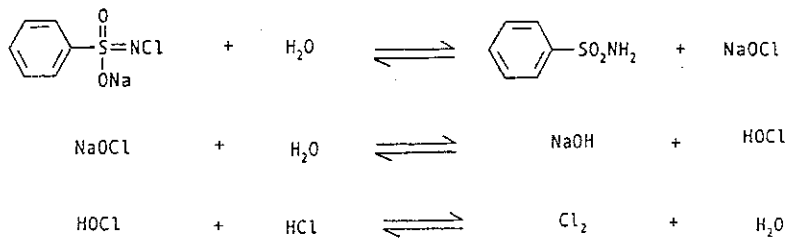
Egyes gyógyszeranyagok tájékoztató vizsgálatában, az azonossági reakciókon kívül, *tartalmi meghatározás* is előírt. Például a 30%-os tömény *hidrogénperoxid* esetében is indokolt a tartalmi ellenőrzés, hiszen a H_2O_2 oldata bomlékony. Változatlan formában csak teljesen tisztán, vagy savak (pl. kénsav, oxálsav, szalicilsav, rezorcin stb.) segítségével tartható el. Bomlását, ami oxigénfejlődéssel és hőfelszabadulással jár, nehézfémek és hidroxid ionok katalizálják.

$$2\ H_2O_2 = 2\ H_2O + O_2 + 197{,}8\ KJ$$

Tartalmi ellenőrzésre a Gyógyszerkönyv 0,1M kénsavval savanyított közegben 0,1n kálium-permanganát mérőoldattal végbemenő oxido-reduktometriás meghatározást ír elő.

$$5\ H_2O_2 + 2\ KMnO_4 + 3\ H_2SO_4 = 5\ O_2 + 2\ MnSO_4 + K_2SO_4 + 8\ H_2O$$

A gyógyszerellenőrzés másik fontos területe a gyógyszertárban készített és kiadott magisztrális készítmények minőségének ellenőrzése. Ennek része a recepturában használt bizonyos, évenként ellenőrizendő gyógyszeranyagok (*Chlorogenium, Pancreatinum, Pepsinum* stb.) valamint tinktúrák illetve drogok *hatóanyag tartalmának vizsgálata*. Ezek közül példaként a klorogén tartalmi meghatározásának folyamatát elemezzük. A fertőtlenítő hatású, oxidáló tulajdonságú klorogén fehér vagy csaknem fehér kristályos por, szaga klórra emlékeztető, íze keserű, maró. A vegyület levegőn klórt veszítve bomlik, amit a szubsztancia megsárgulása is jelez. Ez a hidrolitikus bomlás az alapja egyben a fertőtlenítő hatásának is, ugyanis vízzel reagálva benzolszulfonamid és nátrium-hipoklorit keletkezik belőle, ez utóbbi pedig nátrium-hidroxiddá és erős oxidáló tulajdonságú hipoklórossavvá alakul. A hipoklórossavból savak hatására klór gáz fejlődik (*2 ábra*). Az évenként kötelezően elvégzendő tartalmi meghatározás alapja is a fent említett folyamat. Savanyításra 2M sósavat ír elő a



2 ábra A klorogén reakciója sósavval

Gyógyszerkönyv, a keletkező Cl_2-t pedig jodometriásan határoztatja meg. A kapott elemi klór %-osan kifejezett mennyisége az *aktív klórtartalom*, melynek minimálisan 24,0%-nak kell lennie (elméleti érték: 26,5%).

A magisztrálisan készített gyógyszerek biztonságos felhasználását hivatott szolgálni a *lejárati idő meghatározása*. Ezt a GPP az „ex tempore" készítésű gyógyszerek minőségbiztosítására vonatkozó irányelveiben szerepelteti is [7]. Egyedi receptúra alapján készülő gyógyszereknél a lejárati idő nem ismert, a gyakorlat szerint egy hasonló összetételű, FoNo-ban vagy Gyógyszerkönyvben megtalálható készítmény felhasználási idejét lehet alapul venni. Igazi, szép feladatot jelenthet a gyógyszerész számára egy-egy gyakran készített egyedi receptúrájú készítmény felhasználhatósági idejének meghatározása. Példaként álljon itt az „A" gyógyszertárban megfázásos időszakban igen gyakran rendelt expectoráns hatású, egyedi receptúrájú kanalas orvosság (a továbbiakban „M-kanalas") lejárati idejének általunk kidolgozott meghatározása.

Az „M-kanalas" összetétele:

Ephedrinium chloratum	0,1 g
Papaverinium chloratum	0,1 g
Inf. ipecac. pro parvul.	100 g
Elix. thymi comp.	50 g

A két fő hatóanyag, az efedrin- és papaverin-só tartalmi meghatározására egyszerű, patikai körülmények között is kivitelezhető eljárást dolgoztunk ki. A módszer alapja, hogy a két alkaloid só oldékonyságbeli különbségük alapján egymástól elválasztható, majd bázicitásuk nemvizes közegű acidimetriás eljárással mérhető.

A meghatározás előírata:

Rázótölcsérbe mért 50,00 ml készítmény pH-ját 2M sósav hozzáadásával, univerzál indikátor papír mellett, pH = 2-re állítjuk be. Az oldatot 3 x 10 ml kloroformmal kirázzuk, majd a kloroformos fázisokat izzított nátriumszulfáton átengedve egye-

sítjük Az így vízmentesített kloroformos fázishoz 5,0 ml jégecetes higany(II)-acetát oldatot adunk és 3 csepp tropeolin indikátor mellett 0,05n perklórsavval halvány rózsaszínig titráljuk.

(1,00 ml 0,05n perklórsav 0,0188 g papaverinium-kloridot mér)

A rázótölcsérben maradt vizes fázis pH-ját 2M ammónia-oldattal, univerzál indikátor papír mellett, pH = 10-re állítjuk be, majd a kloroformos kirázást a fenti módon megismételjük. A víztelenített kloroformos fázist tropeolin indikátor mellett 0,05n perklórsavval titráljuk

(1,00 ml 0,05n perklórsav 0,01005 g efedrinium-kloridot mér.)

A módszer kihasználja a papaverinium-klorid kivételesen jó oldódását kloroformban, mely lehetőséget biztosít az elválasztásra A szerves fázisba került papaverin-só haloid tartalmának zavaró hatását higany(II)-acetát hozzáadásával küszöböljük ki, majd a papaverin bázicitását perklórsavval titráljuk Az eljárás második részében a vizes fázisban maradt efedrinium-kloridból lúgosítással felszabadítjuk az efedrin bázist, majd kvantitative kloroformba átrázva bázicitása alapján perklórsavval mérjük Megjegyezzük, hogy a készítmény *Inf ipec.* és *Elix. thymi* komponenseiben lévő szervetlen (nátrium-bromid), szerves (szorbinsav stb.) és növényi anyagok (terpenoidok, aldehidek stb.) nem zavarják a meghatározást, mivel nem mérődnek, az egyéb alkaloidok (pl emetin) összes mennyisége pedig nem haladja meg az egy dózisban lévő fő hatóanyag egyenkénti 0,1 g-jának 2%-át

A felhasználhatósági idő meghatározása céljából az „M-kanalas" magisztrális készítmény két, egyidőben készített dózisának tartalmi meghatározását végeztük el készítéskor, illetve gyógyszeres üvegben hűtőszekrényben történt tárolás során Minden alkalommal dózisonként 3–3 párhuzamos titrálást végeztünk. Az eredményeket az *I. táblázatban* foglaltuk össze E szerint két hét tárolás után a papaverin és efedrin tartalom 2,9 illetve 1,3%-kal csökkent, négy hét tárolás hatására pedig a hatóanyagok több, mint 10%-os bomlást mutattak.

Így megállapítottuk, hogy megfelelő, hűvös helyen történő tárolás mellett a kanalas két hetes felhasználási ideje kémiai stabilitás szempontjából nem kifogásolható Mivel a gyógyszerben egyéb, organoleptikusan észlelhető romlásra utaló jelet (pl. penészedés stb.) sem tapasztaltunk, ezért annak expediálásakor a helyes tárolásra való figyelmeztetés mellett, a két héten belüli felhasználhatóságot tartjuk indokoltnak közölni

I táblázat

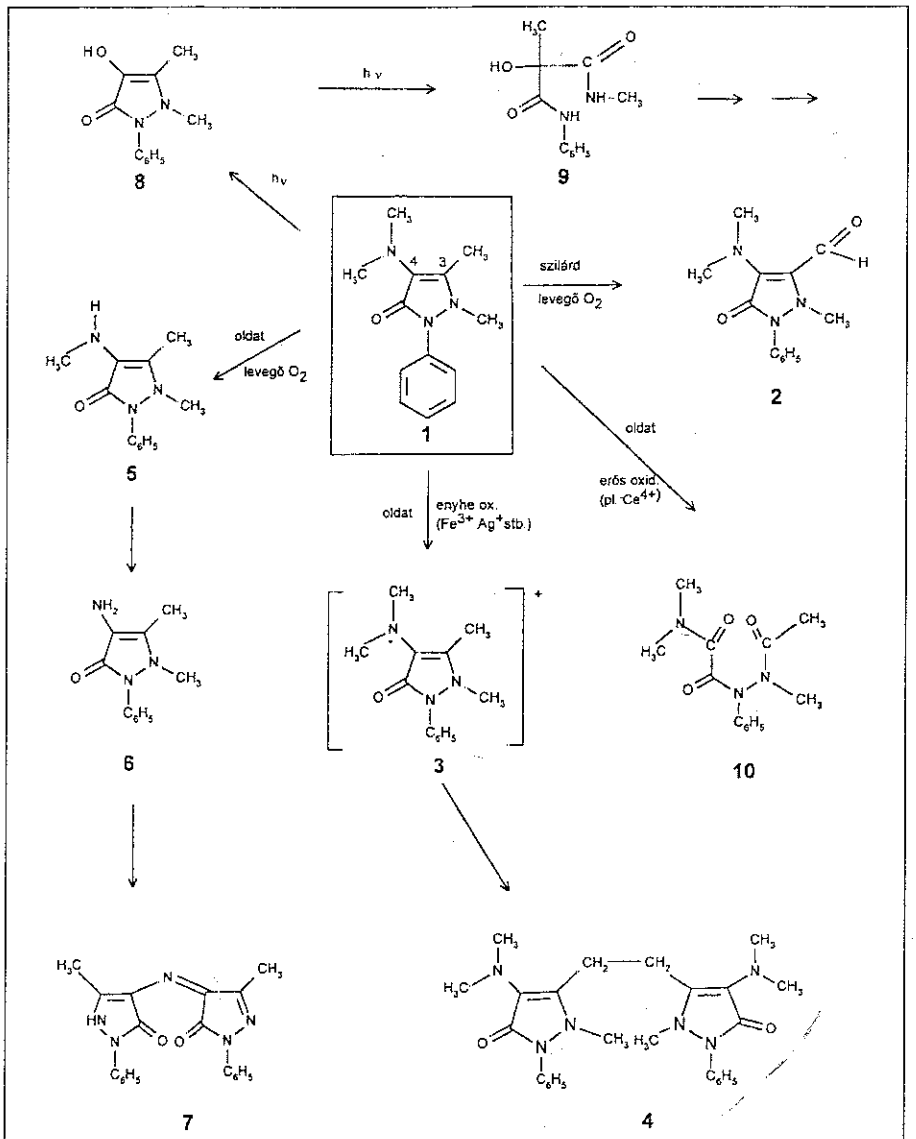
Az „M kanalas", egyedi magisztrális készítmény hatóanyagtartalmának ellenőrzése készítéskor és hűtőszekrényben történő tárolás során.

Tárolási idő	*Papaverinium chloratum* hatóanyagtartalom	*Ephedrinium chloratum* hatóanyagtartalom
0 hét (készítéskor)	104,2% ± 0,01 n = 3	100,6% ± 0,01 n = 3
2 hét	101,3% ± 0,02 n = 3	99,3% ± 0,02 n = 3
4 hét	81,1% ± 0,05 n = 3	85,9% ± 0,03 n = 3

A gyógyszeranyagok kémiai sajátságainak ismerete nagyon fontos a *tárolás* során bekövetkező változások felismeréséhez is. Bizonyos gyógyszeranyagok szabályok szerinti, szakszerű tárolás esetén is, fény, hő, nedvesség, idegen szennyező anyagok stb hatására bomlást szenvedhetnek A gyakorlott gyógyszerész ezeket az anyagokat fokozott figyelemmel és óvatossággal kezeli, amivel a csökkent hatóértékű gyógyszeranyagok felhasználása kiszűrhető Csak két jól ismert példát említünk Az *acetilszalicilsav,* mint fenolészter típusú vegyület, nedvesség hatására könnyen hidrolizál szalicilsavra és ecetsavra. A gyógyszerkönyvi minőségű anyag „csaknem szagtalan vagy legfeljebb gyengén ecetsav szagú" lehet (lásd: Ph Hg VII *Acidum acetylsalicylicum* cikkely, *Sajátságok* címszó alatt) Erős ecetsavszag jelentősebb bomlásra utal, amit könnyen ellenőrizhetünk a (tájékoztató vizsgálatban is előírt) vas(III)kloridos reakcióval. Az acetilszalicilsav ugyanis Fe^{3+} ionokkal közvetlenül nem reagál (hiszen fenolos OH csoportja észterré van alakítva), a belőle bomlás során keletkező szalicilsav viszont jellegzetes sötétibolya színű komplexet képez. A megengedett szabad szalicilsav maximális mennyisége 0,05% lehet (cikkely 7 pontja)

Egy másik könnyen bomló vegyület – a nálunk még mindig hivatalos és használt – *aminofenazon,* mely oxidációra igen érzékeny anyag E tulajdonság a gyűrűn kívüli N atom magános elektronpárja és a pirazolon gyűrű π elektronrendszere között kialakuló konjugációs kölcsönhatás következménye Számos oxidációs termék, köztük több színes vegyület képződik a reakció körülményeitől függően A 3. *ábra* foglalja össze az aminofenazon (**1**) bomlási folyamatait szilárd illetve oldatfázisban, különböző oxidáló ágensek hatására.

Enyhe körülmények között pl a levegő oxigénje hatására a C_3 metilcsoport aldehiddé oxidálódik, a keletkezett formil származék (**2**) sárga színe jelzi a tárolás közbeni bomlást a szubsztanciánál



3. ábra. Az aminofenazon bomlása különböző körülmények között

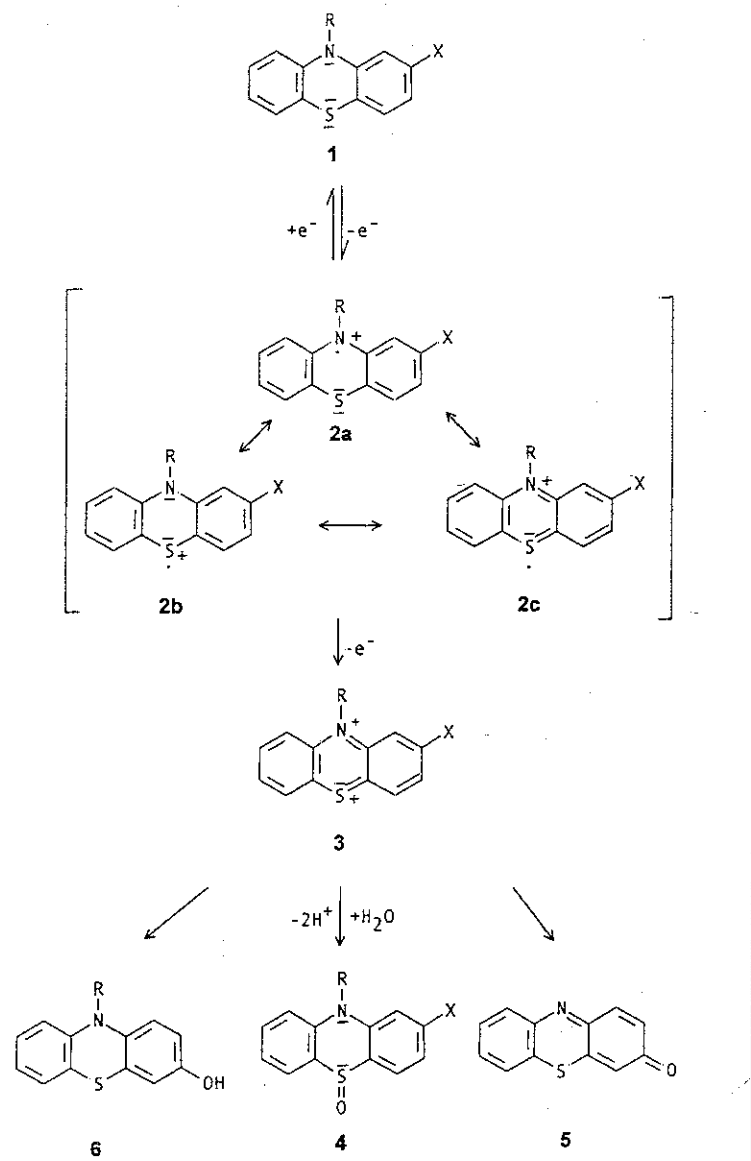
és szilárd (pl. tabletta) gyógyszerformában. A molekula biotranszformációjában hasonló oxidációs termékek keletkezhetnek, mint oldatban fény vagy levegő oxigén hatására (**4**, **6**, **10**), kis mennyiségben rubazonsav (**7**) is képződik, mely intenzív színe folytán a vizeletet vörösre festi [5a].

Raktározás

A gyógyszerek mennyiségi és minőségi átvétel után a gyógyszertárban raktározásra kerülnek. A helyes eltartás szabályait gyógyszeranyagok és gyógyszerkönyvi galenikumok esetében a Gyógyszerkönyv és a FoNo írják elő. A megfelelő eltartási körülményeket a gyógyszerek fizikai, kémiai és mikrobiológiai stabilitása alapján határozzák meg. A gyógyszerész feladata és felelőssége a tárolásra vonatkozó szabályok betartása, a tárolási körülmények (fény, nedvesség, hőmérséklet stb.) időnkénti ellenőrzése. Ez megtalálható a GPP irányelvei között is [3, 7]. A gyógyszerész szakmai tekintélyét növeli az a kémiai tudás, mely ezen tárolási előírások hátterében lévő okokat értelmezi, vagyis azt, hogy a vegyületek kémiai szerkezetéből milyen kölcsönhatási készség, reaktivitás, bomlási folyamatok stb. erednek.

Néhány példa. A különböző fehérjéket tartalmazó gyógyszerek, azok bomlékonysága miatt hideg helyen (2–5 °C) tartandók, így az összes injekciós *inzulin* készítmény, vagy a β-galaktozidáz tartalmú enzimkészítmény a *Galactose* por csak hűtőszekrényben tárolható. Oldatfázisban gyorsabban végbemenő bomlási folyamatok miatt gyakran ugyanazon hatóanyag tartalmú tablettát szobahőmérsékleten, az oldatos készítményt viszont hűvös helyen (5–15 °C) kell tartani (pl. *Cataflam* tabletta és cseppek). Szintén az oldatban fény és hő hatására bekövetkező bomlás miatt az *Ergam* cseppeket és injekciót fénytől védve és hűvös helyen kell eltartani. Ezek hatóanyaga, az *ergotamin tartarát* C_9=C_{10} kettős kötésén, magasabb hőmérsékleten fény hatására vizet addicionál és hatástalan *lumiergotamin* (C_9–C_{10} telített, C_{10}-hidroxi származék) keletkezik.

A fényvédelem igen sok gyári készítménynél és a gyógyszerkönyvi anyagok közel felénél előírás [8]. Fokozott fényérzékenységükről ismertek a *fenotiazinok*. Az ok itt is a gyűrűrendszer oxidálódásra való hajlamára vezethető vissza. E reakció során egy elektronvesztéssel vörös színű gyökkation (**2a-c**) *(4. ábra)* keletkezik, majd további elektronleadással fenaztiónium ion (**3**) alakul ki. Innen többféle reakcióúton történhet a stabilizálódás, leggyakrabban szulfoxid (**4**) képződik de kimutattak



4 ábra. A fenotiazinok oxidációja

fenotiazont (5) és hidroxi származékot (6) is [5b] E fényérzékenység következménye a fenotiazin típusú triciklusos neuroleptikumok fotoszenzibilizáló mellékhatása is (lásd később, *6. ábra*).

A nedvesség okozta hidrolítikus bomlásokról az észter típusú gyógyszerek pl. az acetilszalicilsav esetében már szóltunk. Különleges eltartást – exszikkátorban való tárolást – igényel az *Extractum belladonnae siccum* nedvszívó tulajdonsága és a kivonatban hatóanyagként jelenlévő atropin észterkötésének hidroliziskészsége miatt Az exszikkátor hatásosságára a gyógyszerész a szervetlen kémiai ismeretei alapján következtethet. A vízelvonásra szolgáló szilikagélt kobalt(II)klorid oldattal színezik. Ez vízmentes állapotban kék színű, míg víz megkötésével hexaaqua kobaltionná alakul, amit rózsaszín színe jelez. A jó exszikkátorban tehát a töltetnek mindig kék színűnek kell lennie [9]

Magisztrális gyógyszerkészítés

Bár kétségtelen, hogy az utóbbi évtizedben a gyógyszertári gyógyszerkészítés jelentősen csökkent, de hazánkban ma még – a nyugat-európai országoktól eltérően – jelen van a patikai gyakorlatban Egy 1998-as felmérés szerint az összes vényforgalom 7,8%-a volt magisztrális. Megjegyzendő, hogy ezek fele galenusi készítmény volt, tehát nem feltétlenül a patikában készült [10]

Az „A" és „B" gyógyszertárban, a gyakorlati munka során szerzett tapasztalataink szerint, a receptúrai és laborációs gyógyszerkészítés az „A" kisforgalmú falúsi patikában volt gyakoribb (5,5%) *(II táblázat)*

Az 1999-es év egy nyári (július) és egy késő őszi (november) hónapjában a magisztrálisan készített gyógyszerek összetételét elemeztük. Kigyűjtöttük, hogy melyek a leggyakrabban (legnagyobb dózisszámban) felhasznált szubsztanciák. Megállapítottuk, hogy a két patikában a lista élén ugyanaz a három gyógyszeranyag áll: (1) *Ephedrinium chloratum*, (2) *Aluminium aceticum tartaricum solutum*, (3) *Tetracainium chloratum*, és a többi gyakran használt – összesen 84 féle – szubsztancia között is igen nagy volt az átfedés Arra is kíváncsiak voltunk, hogy ezen gyógyszeranyagokkal találkozik-e a hallgató a gyógyszerészi kémiai gyakorlatokon, ahol az elméleti tudáson (az anyagok fizikai-kémiai sajátságai, reaktivitása, azonossági és tisztasági vizsgálatai, tartalmi meghatározása stb) túl az anyagismeret megszerzése is cél. Úgy gondoljuk, jó aránynak mondható, hogy a patikai gyógyszerkészítéskor előforduló szubsztanciák nagy része (76,2%) szerepel a gyakorlati tematikában, azonban van néhány vegyület (pl. metronidazol, merbromin, nisztatin stb), melyet célszerű volna felvenni a gyakorlaton vizsgálandó anyagok közé

II. táblázat

Magisztrális gyógyszerkészítés statisztikai adatai egy kisforgalmú („A") és egy nagy forgalmú („B") gyógyszertár adatai alapján.

1999. 07. és 11. hónapjában	Gyógyszertár „A"	Gyógyszertár „B"
laborált készítmények száma	169	278
ehhez használt szubsztancia féleségek	49	53
készült dózisok száma	1866	7668
egyedi receptúra alapján készült gyógyszerek száma	213	452
összes vényforgalom	7000	21 000
magisztrális készítmények %-a	5,5	3,5

Nem igényel alaposabb indoklást, hogy a magisztrális gyógyszerkészítés során gyógyszerészi kémiai ismereteit is használja a gyógyszerész Már a recept kézhezvételekor ellenőriznie kell az esetleg fennálló *inkompatibilitásokat*, nem kívánt interakciókat Szükség esetén (az orvossal megbeszélve) felülbírálhatja a megadott összetételt és javaslatot tehet a változtatásokra A leggyakoribb példa a *papaverinium-klorid* és *fenobarbitál-nátrium* együtt rendelése oldatban. Itt az alkotórészek arányától függően változik az oldat pH-ja és ettől függ, hogy melyik alkotórész csapódik ki az oldatból. Ha a papaverinium-klorid tartalom a nagyobb, akkor ennek savas hidrolízise miatt, a savanyú oldatból fenobarbitál válik ki Fordított aránynál pedig a fenobarbitál-nátrium lúgos hidrolízise miatt emelkedik a pH, ami a papaverin bázis kicsapódásához vezet Ezen inkompatibilitás elkerülésére a két hatóanyagot két külön oldatban kell elkészíteni [11]

A recepturában gyakran fordulnak elő oldhatósági problémák. A hatóanyag oldékonysági tulajdonságának ismerete segít ezek megoldásában A *bórsav* és nátrium sója, a *borax* vízben és alkoholban nehezen, glicerinben viszont bőségesen oldódik Vizes illetve szeszes–vizes oldatoknál (pl. *Sol acidi borici 3%, Otogutta borici*) ezért a teljes oldódást melegítéssel kell elősegíteni, ami viszont a *Glycerinum boraxatum* készítésénél nem szükséges A *Solutio hexachloropheni 0,5%* (FoNo VI.) elkészítésekor is a hatóanyag oldhatóságát kell ismernünk A hexaklorofén hidrofób sajátságú anyag lévén vízben nem oldódik, ezért első lépésben a hexaklorofént 96%-os alkoholban kell oldani, majd 5%-os nátrium-hidroxid oldat segítségével pH = 8–9-re beállított, szolubilizáló szerként nátrium-laurilszulfátot is tartalmazó vízben a hexaklorofén már fenolátképzéssel oldatba vihető.

Bizonyos szubsztanciákat tartalmazó magisztrális gyógyszereknél különösen ügyelni kell arra, hogy a készítéshez milyen eszközöket használunk és milyen csomagolóanyagban kerülnek expediálásra. Például az *Ung haemorrhoidale* kliokinol (szervesen kötött jód) és az *Ung argenti nitrici* ezüstion tartalma miatt a készítés során fémeszközöket nem szabad használni és a kenőcsöket műanyag tégelyben kell kiszerelni. Ennek oka, hogy a jódtartalmú kliokinol, az ezüstionok, valamint a fémek között redox reakció játszódhat le, megbontva ezáltal mind a készítmény, mind a csomagolóanyag stabilitását. Ugyancsak a redox reakció veszélye miatt nem szabad az igen erélyes redukáló tulajdonságú *aszkorbinsavat* tartalmazó poroknál fémkanállal dolgozni

Végül bemutatjuk, hogy egy, az „A" és „B" gyógyszertárakban egyaránt gyakran laborált csecsemő-popsikenőcs készítésénél a technológia milyen kémiai ismeretekre alapoz

A készítmény egy dózisának összetétele:

Natrium tetraboricum	2,0 g
Oleum jecoris	5,0 g
Zincum oxydatum	5,0 g
Cera lanae	29,3 g
Glycerinum	29,3 g
Vaselinum flavum	29,3 g

A készítmény egy összetett, szuszpenziós emulziós kenőcs, mivel a cink-oxid sem a glicerines, sem az olajos fázisban, a glicerines fázis pedig az olajos közegben nem oldódik. Először a boraxot oldjuk a glicerinben, majd ezzel szuszpendáljuk a cink-oxidot. A következő lépésben az olajos (gyapjúviaszt, sárga vazelint tartalmazó) fázist lágyulásig, kb. 50–55 °C-ig melegítjük és ebben emulgeáljuk az ugyanilyen hőmérsékletre hevített glicerines fázist A kenőcsöt közel teljes kihűlésig keverjük és csak ekkor adjuk hozzá az *Oleum jecoris*t, mert a csukamáj olaj A- és D-vitamin tartalma a magasabb hőmérsékleten könnyen bomlást szenvedne.

Expediálás

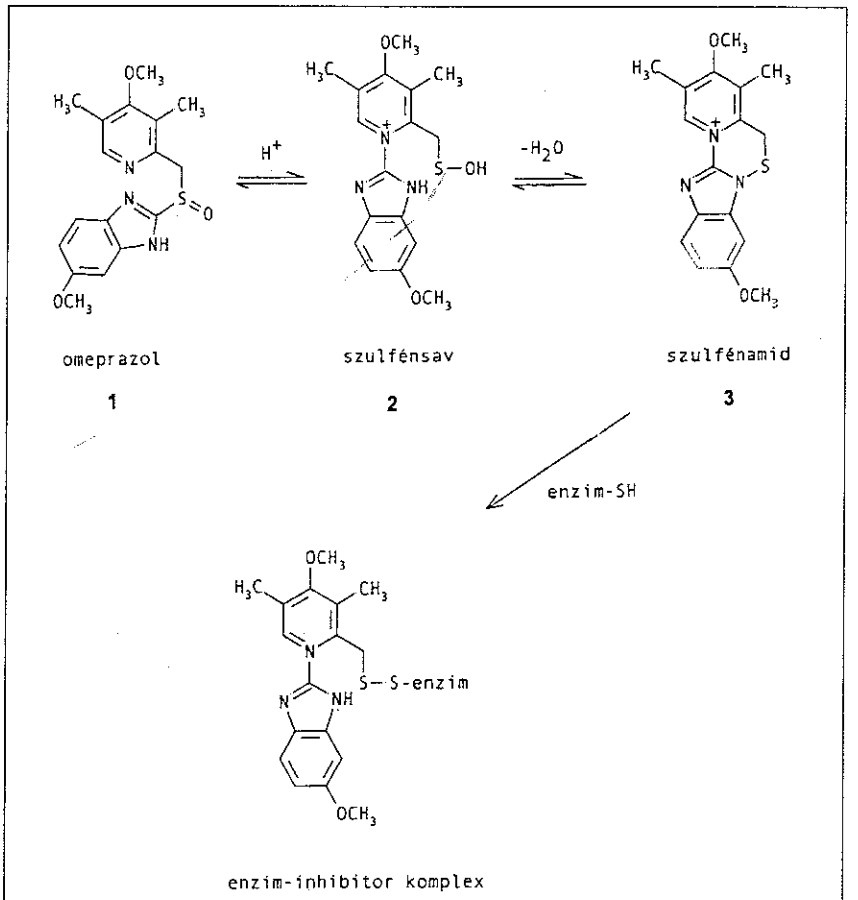
A gyógyszerexpediálás a patikai gyógyszerészet legfontosabb tevékenysége, mely a gyógyszer biztonságos kiszolgáltatásán túl a – törvényben is előírt – megfelelő betegtájékoztatást is magában foglalja A GPP is nagy terjedelemben foglalkozik a *gyógyszerészi gondozás* elveivel [12] és a *gyógyszerészi tanácsadással* [13], mely tevékenységekkel a gyógyszerész már nem csak az „utolsó láncszem" (s ezzel a gyógyszerbiztonság őre) a gyógyszerel-

látásban, hanem cselekvő részese a kor igényeinek megfelelő, hatékony ellátásnak E kihívásnak megfelelni a gyógyszerész csak igen komplex, multidiszciplináris tudás birtokában képes, melyben fontos helye van a gyógyszerészi kémiai ismereteknek is. A gyógyszerek hatásmechanizmusának, mellékhatásainak, farmakokinetikai tulajdonságainak értelmezéséhez a kémiai háttér nélkülözhetetlen. Az alábbiakban erre csak néhány (a saját gyakorlati munka során előfordult) példát említünk.

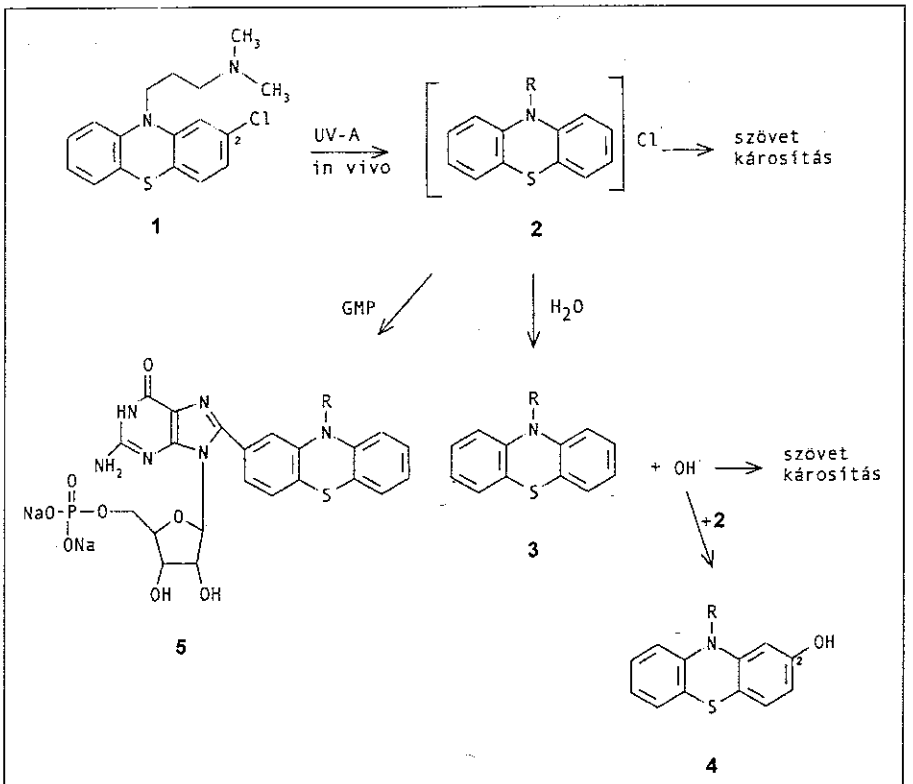
Hatásmechanizmus: Egyes, hatástalan *„prodrug"* formában alkalmazott gyógyszerekből a szervezetben kémiai átalakulás során jön létre az aktív metabolit. A gyomorfekély legkorszerűbb terápiáját jelentő *protonpumpa-gátló benzimidazol származékok (Omeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol)* a vér pH-ján lipoidoldékony, nemionizált formában vannak, ezért könnyen bejutnak a gyomorsav termelődéséért felelős parietális sejtek szekretórikus csatornáiba. Az itt uralkodó savas (pH~3) közeg hatására protonálódnak, így poláris, ionizált állapotba jutva a sejtben rekednek. A protonált formából vízkilépéssel keletkezik a hatásos metabolit szulfénamid, (**3**), mely a H^+/K^+-ATP-áz enzim aktív helyén lévő szulfhidril csoporthoz kötődve irreverzibilisen bénítja azt *(5 ábra)* [14, 15a] A gyógyszerhatásban általában ritka, irreverzibilis gyógyszer-receptor kapcsolat miatt az enzimaktivitás csak újabb H^+/K^+-ATP-áz képződésével áll helyre. Ez az oka ezen gyógyszerek tartós hatásának, ami lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást.

Mellékhatás: Számos gyógyszer (pl. fenotiazinok, fluorokinolonok, tetraciklinek, egyes antihisztaminok stb.) *fotoszenzibilizáló* tulajdonsága miatt elváltozásokat (fotodermatózist) okozhat a bőrön, ha azt napfény behatás éri. A vegyület kémiai szerkezetétől függően a színtelen (vagy színes) molekula UV (illetve látható) tartományban fényt abszorbeál, ennek hatására gerjesztett (többnyire ún triplett) állapotba kerül. Az így nyert energiatöbbletet ütközés közben könnyen más, például O_2 molekulának adja át, amiből igen reakcióképes szingulett oxigén keletkezik, mely citotoxikus, szövetkárosító hatású. Ilyen, a szervezetben lejátszódó fotokémiai reakcióban számos más agresszív szabad gyök is létrejöhet, melyek szintén szövetkárosítóak. A *6 ábrán* egy fenotiazin vázas neuroleptikum, a *klórpromazin* (**1**) fotoszenzibilizáló hatásának molekuláris folyamatait foglaltuk össze. UV-A fény hatására a C_2–Cl kötés hasadásával promazinil szabad gyök (**2**) és klór atom (gyök) keletkezik. A promazinil gyök többféle úton stabilizálódhat, így promazin (**3**), majd hidroxi-promazin (**4**) képződésén keresztül. De ez a nagy reakcióképességű speciesz biomolekulákkal is reagálhat, például – bizonyítottan – guanozinmonofoszfáttal (GMP) és kovalens kötés létrehozásával (**5**) károsíthatja a sejtalkotókat [8]. A fotoszenzibilizáló tulajdonságú gyógyszerek expediálásakor fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a gyógyszer szedésének ideje alatt tartózkodjék a közvetlen napfénytől és ne szoláriumozzon.

Toxicitás: Igen nagy veszélyt rejt magába a vény nélkül kapható, különböző nevű, de azonos hatóanyagtartalmú gyógyszerek esetleges párhu-



5 ábra A benzimidazol szerkezetű protonpumpa-gátló szerek hatásmechanizmusa



6. ábra. A klórpromazin fotoszenzibilizáló mellékhatásának mechanizmusa

zamos szedéséből eredő túladagolás. A nagyon gyakran használt OTC láz és fájdalomcsillapító szerek közül a *paracetamol* ma 13 különböző specialitás-néven kapható a patikában. További 11 gyógyszernek pedig egyik hatóanyaga. Túladagoláskor 24–48 óra után súlyos tünetek jelentkezhetnek. Ennek oka, hogy a máj metabolizáló enzimjei, a két vízoldékony és a vizelettel ürülő metabolit *(7. ábra)* (2, 3) mellett, egyre nagyobb mértékben képeznek hepatotoxikus N-acetil-para-benzokinonimint (4) is [15b]. Ezt kezdetben még a májsejtek, glutationjukat felhasználva, semlegesíteni képesek, de a raktárak kimerülése után, az egyéb májfehérjék szabad SH csoportjait lekötve, ez a toxikus vegyület a májsejtek pusztulását okozza. A gyógyszerész kötelessége a beteget tájékoztatni az azonos hatóanyagtartalmú, de eltérő nevű gyógyszerek egyidejű alkalmazásának veszélyéről.

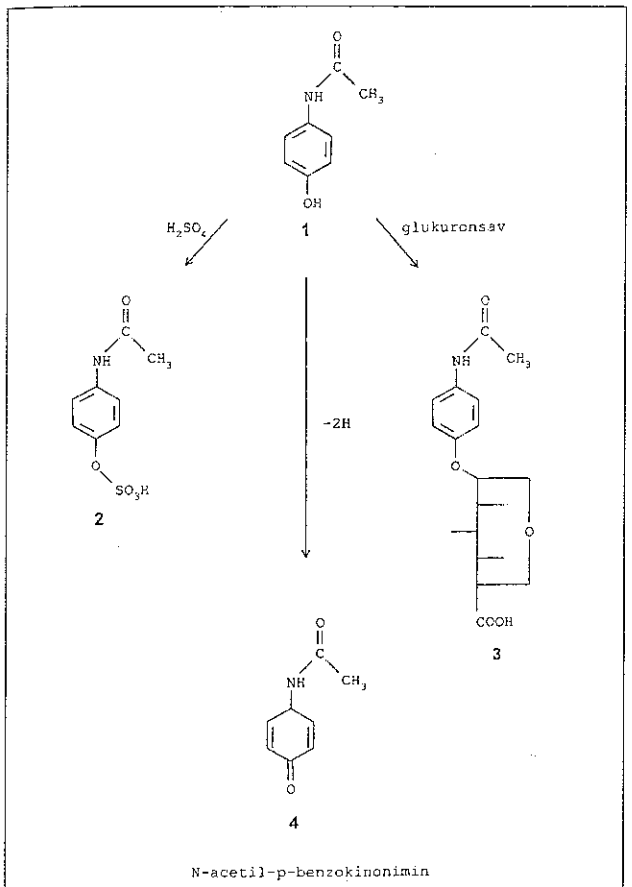
Interakció: A megnövekedett gyógyszerfogyasztással együtt jár az interakciók gyakoriságának növekedése is. Ezek egy része ún. *farmakokinetikai interakció,* mely kellő odafigyeléssel kivédhető. Például az antacidok a gyomor pH-ját emelik, ami csökkenti az egyidejűleg adott savas karakterű vegyületek (pl. szalicilátok, nitrofurantoin, nalidixsav, egyes szulfonamidok stb.) felszívódását. Ugyancsak az antacidok, de más, vas vagy kalcium pótlásra használt szerek, valamint a tej és tejtermékek kalcium, vas, magnézium stb. ionjai is egyes gyógyszerekkel komplexeket képeznek, ami felszívódási zavarokhoz vezethet. Ilyen, szerkezeténél fogva komplexképzésre alkalmas gyógyszercsoport a *tetraciklin* antibiotikumok és a *fluorokinolon* kemoterapeutikumok csoportja. Alkalmazásuknál célszerű felhívni a beteg figyelmét, hogy a komplexképződésben résztvevő gyógyszerek bevétele között minimum két óra teljen el, illetve ne tejjel vagy tejtermékkel vegye be ezeket a gyógyszereket.

Természetesen az expediáláskor, még számos, a gyógyszer tárolására, helyes alkalmazására, életmód és étrendi megkötésekre vonatkozó információt kell(ene) közölni a beteggel, melyekre ezen írás keretében nincs módunk kitérni.

Összegzés

Dolgozatunkban – a mindennapi gyógyszertári gyakorlat munkafolyamatait elemezve – példákkal illusztráltuk a gyógyszerészi kémiai ismeretek alkalmazását és hasznosulását. Megállapítottuk, hogy ezen ismeretek közvetlenül (gyógyszerellenőrzés) vagy technológiai (gyógyszerkészítés), hatástani és klinikai gyógyszerészeti (gyógyszerexpediálás) tudásanyaggal egybeépülve járulnak hozzá, hogy a gyógyszerész olyan *gyógyszerszakértő* legyen, aki nemcsak a gyógyszerek hatását, mellékhatását, ellenjavallatait stb. ismeri, hanem ezeknek a kémiai összefüggéseit is és ezt a tudást felhasználja a beteg érdekében a gyógyszerészi szolgálatban.

Az oktatás felé megfogalmazható következtetésünk az, hogy az elméleti előadásokon és laboratóriumi gyakorlatokon jobban rá kell mutatni az elméleti ismeretek gyakorlati alkalmazására, konkrét példákat idézve. Fokozni kell továbbá a hallgató kreativitására épülő ún. „problémamegoldás alapú tanulás" (problem based learning) – külföldön már alkalmazott – gyakorlatát.



7 ábra A paracetamol biotranszformációja

IRODALOM

1. *Hankó B.*: Gyógyszerészi kémiai ismeretek a mindennapi gyógyszertári gyakorlatban. Szakdolgozat. Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest, 2001.
2. *Hankó B., Takácsné Novák K.*: Gyógyszerészi kémia patikus szemmel. Gyógyszerészet, (közlésre benyújtva)
3. *Török I.*: Követelmények, irányelvek és javaslatok a Helyes Gyógyszertári Gyakorlat témakörben. Gyógyszerészet *44*, 211–213 (2000)
4. VII. Magyar Gyógyszerkönyv, I–IV. kötet Budapest, 1986
5. *Szász Gy., Takács M., Végh A.*: Gyógyszerészi kémia I. és II. (és az ott hivatkozott irodalom) Medicina, Budapest, 1990. [5a] 637 oldal, [5b] 676 oldal
6. *Eger, K., Troschütz, R., Roth, H. J.*: Arzneistoff-analyse. Dtsch. Apoth. Verlagsges., Stuttgart, 1999
7. Helyes Gyógyszertári Gyakorlat. A Congressus Pharmaceuticus Hungaricus Kiadványa, Siófok, 1999. Gyógyszerészet *44*, 213–219 (2000)
8. *Takács M.*: Gyógyszerek fényérzékenysége és annak vizsgálata. Gyógyszerészet *34*, 563–573 (1990) – és az ott idézett irodalom
9. *Barcza L.*: A minőségi kémiai analízis alapjai. Medicina, Budapest, 1989.
10. *Stájer G.*: Gyógyszerészi gondoskodás – stratégia és gyakorlat. Gyógyszerészet *43*, 67–69 (1999)
11. *Vajdáné*: Vénykészítéstan. Egyetemi jegyzet, Semmelweis Kiadó, Budapest, 1996.
12. *Hepler, C. D., Strand, L. M.*: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Amer. J. Hosp. Pharm. *47*, 533–543 (1990)
13. *Mezey G.*: A klinikai gyógyszerészet fejlődése és változásai I. Klinikai gyógyszerészet és betegtanácsadás. Gyógyszerészet *41*, 554–560 (1997)
14. *Fürst Zs.*: Gyógyszertan. Medicina, Budapest, 1998. 622 oldal.
15. *Roth, H. J., Fenner, H.*: Arzneistoffe. Dtsch. Apoth. Verlagsges. Stuttgart, 2000. [15a] 563. oldal, [15b] 332 oldal.

[Érkezett: 2001. szeptember 20.]