

Gyógyszerészet

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZETI TÁRSASÁG LAPJA

Szerkesztők: DR. BRANINER ANIÁI, DR. ISSEKUIZ LIVIA, DR. LÁNG BÉLA felelős szerkesztő, DR. MOHR TAMÁS
és DR. VINCZE ZOLTÁN

18. évfolyam

Technikai szerkesztő: LÁNG MIKLÓS, stíluszerkesztő: NAGY IMRE

1974. február

2. SZÁM

Gyógyszerészet 18. 46—49. 1974.

A GYÓGYSZERKÖNYVI MUNKABIZOTTSÁG ANALITIKAI FELADATAI¹

DR. VÉGH ANTAL

A gyógyszer-ellenőrzés feladatköre egyre bővül. A „klasszikus” értelemben vett gyógyszer-analitika mellett mind nagyobb teret kapnak a műszeres és a biológiai, mikrobiológiai módszerek, a gyógyszerformák ellenőrzésében pedig mind több fizikai, kémiai, ill. kolloidkémiai metodikát alkalmaznak. A gyógyszerkönyveknek, — a közegészségügyi érdekek szem előtt tartása mellett — mérlegelniük kell egyéb szempontokat, így a gyógyszergyárak gazdasági érdekeit is, mivel az egészségügy és a gazdaságosság helyes egyensúlyban tartása — a gyógyszervizsgálat, a standardizálás terén — lényegében a gyógyszerkönyvek feladata.

A gyógyszerkönyvek egységesítésére az erőfeszítések közösek, a „nemzetközivé tétel” folyamatában vagyunk, a nemzeti gyógyszerkönyvek sajátos feladatainak meghagyása mellett.

*

A gyógyszerkönyveket joggal tekintjük a szabványgondolat első letéteményeseinek, a szabványok örökifjú őseinek, melyek az évszázadok folyamán — a fejlődés során, a kor követelményeinek megfelelően — újból és újból megfiatalodtak. Ebben a többnyire fokozatosan végbemenő változásban azonban mindig akadtak fordulópontok, amikor a gyógyszerkönyveknek nemcsak tartalma, hanem a felépítése, szemlélete is kicserélődött. Mondhatjuk úgy is, hogy a gyógyszerkönyvek alá vannak vetve annak a törvényszerűségnek, amely szerint a mennyiségi változás, ha megérett rá az idő, minőségi változásba megy át.

A vezérmotívuma ezeknek az inkább hosszabb, mint rövidebb idő alatt végbemenő változásoknak közös: a mindenkori szükséglet kielégítése, amelylyel biztosítható az adott korban a gyógyszerelés, a gyógyszerellátás egységessége valamely tartomány, nemzet, birodalom vagy állam területén. Az elmúlt századokban, amikor a gyógyszer-előállítás még egyértelmű volt s kielégítette azt a gyógyszerügyi laboratórium mai kifejezőmóddal kisüzemi ténykedése, erre a célra elegendő volt

egy-egy előállítás előiratának közlése, vagy némely művelet egyes fázisainak rögzítése. Amint azonban tért hódított az alapanyagok gyári előállítása, ez a receptszerűség már csak a galenusi készítmények előállítására szorítkozott, a gyógyszerkönyvekben ennek helyébe viszont az egyre konkrétabb makroszkópos leírások, az alapanyag külső sajátosságainak jellemzései tűntek fel, ami a kémiai analízis fejlődésével nemsokára konkrét, egységesen alkalmazandó azonossági, majd tisztasági, végül mennyiségi módszerek leírásában, ill. előírásába ment át. Ha ezek az előiratok nélkülöztek is mai mentalitásunknak már elengedhetetlen teljes egyértelműségét, mégis már a szabványvizsgálat célját szolgálták.

Ha nem is mindig jó hangzású az az elv, sőt mellékgondolatot ébreszt, hogy „a cél szentesíti az eszközt”, a gyógyszerkönyvek esetében mégis a maga tiszta értelmében érvényesül. A gyógyszerkönyvnek ugyanis célja az, hogy minden olyan eszközt megragadjon, legyen kémiai analitikai módszer vagy fizikai-kémiai, sőt terjedjen az ki manapság esetleg a biológia vagy a mikrobiológia területére is, a cél maga, az változatlan, vagyis annak minden úton módon való megállapítása, hogy valamely anyag minősége alkalmas-e annak gyógyszerként való alkalmazására. E feladat szer-teágazódása egyenesen következik abból a definícióból — gyógyszerkönyvünkben is így található —, hogy „... gyógyszernek tekintünk minden olyan anyagot, amelyet az élő szervezet befolyásolására gyógyászati célra alkalmazunk”.

Logikus, hogy ha gyógyszerként minden gyógyító hatású, akár az élő, akár a holt világból származó, izolálással vagy szintézissel készült, egyszóval természetes vagy mesterséges eredetű anyag felhasználható, akkor mindezek ellenőrzési, vizsgálati területe se kisebb rádiuszú. A gyógyszer-analitika feladatának határait azonban nemcsak a gyógyszerként alkalmazott anyagok természete, hanem az azok vizsgálatára kialakult vagy kialakított módszerek fejlődése is tágítja.

Ez a fejlődés manapság viszont éppen úgy felgyorsult, mint egész civilizációnk fejlődése a technika és a kutatás hallatlan mértékű előretörésével,

¹Az V. Gyógyszeranalitikai Konferencia (Szeged, 1973. május 26—28.) megnyitó előadása.

s ami hasonlóképp súlyos problémát okoz a gyógyszerkönyvek összeállításában, miként az élet más olyan fontos területein is, mint amilyen mondjuk a nevelés vagy oktatás. Az újonnan készülő gyógyszerkönyvek is keresik a sok új mindennek a saját megfelelő helyét, s ezen belül a beilleszthetőség legalkalmasabb módját, amivel azután biztos lépésekkel közeledünk megint egy olyan ponthoz, amikor a gyógyszerkönyv-szerkesztési feladat a sok mennyiségi változásból egy új minőségi változásba fog majd átesapni.

Az elmúlt évszázadokban többnyire merő empiriából, vagyis tapasztalatból és nem utolsósorban népi tapasztalatból derült az ki, hogy mely anyag használható gyógyszerként. Ezek között a növényi drogok, valamint a belőlük — mai szemmel nézve, talán még kissé kezdetleges izolációs technikával készült — infúziók, dekoktumok, tinktúrák és extraktumok domináltak; akadt még jó egy-néhány anorganikus eredetű gyógyszer is. A múlt század fordulójáig tartott ez a helyzet. Alig valamivel több mint 100 évvel ezelőtt megkezdődött azonban a szerves kémia fejlődésével párhuzamosan a szintetikus gyógyszerek bevonulása gyógyszerkincsünkbe, ahonnan azután csaknem teljesen kiszorultak a természetes eredetű gyógyszerek, ha csak nem tudták a maguk használhatóságát a népi tradíciókon túlmenően farmakológiai bizonyítékokkal igazolni, mint ahogy az pl. a digitális, az anyarozs esetében és még néhány, ha nem is olyan sok, droggal történt.

Bár valamely vegyület gyógyszerkénti alkalmazásának megállapítása nem a gyógyszer-analitikus feladata, de annál inkább a kémiai és fizikai sajátságok meghatározása, ezekből minőségi paraméterek felállítása, melyek ellenőrzése révén biztosítható, vajon a vizsgált minta minősége megfelel-e annak, hogy gyógyszerként alkalmazható legyen. Ez a két tényező, vagyis egyrészt a gyógyszerzatba újonnan bevezetett anyagok mint kémiai vegyületek egyre fokozódó változatosága, bonyolultsága, másrészt pedig a vizsgálati módszerek fokozódó finomodása egyre jobban bonyolítja feladatunkat. Bár első szóra paradoxonnak tűnik, hogy a finomodás bizonyos mértékig nehezíti feladatunkat, közelebbről tekintve, ez nem ellentmondás. Minél finomabb részeibe hatolunk be egy módszerrel az anyagba abból a célból, hogy minőségét — értve ezen az azonossági, tisztasági és mennyiségi kritériumok összességét — megállapíthassuk, annál nehezebb lesz ezen paraméterek szabványjellegű felállítása. Ezért is hozzák a farmakológusok az általuk terápiás hatásúnak talált új vegyülettel — mert annak molekulája eladdig teljesen ismeretlen volt — nagyon sokszor zavarba a gyógyszer-analitikust, és bizony nemegyszer sok időt vesz igénybe, míg egy új molekula vizsgálata annyira kialakul, hogy olyan paramétereket tud szolgáltatni, melyekkel a vizsgálat már szabványosítható, vagyis „gyógyszerkönyvérett” lett.

A gyógyszer-analitikus tehát gályarab a farmakológus kormányozta hajón. Néha azonban megtörténik, legalább is az az érzésem, olyan eset, amire *Winkler Lajos* következő szellemes, de mélyértelmű tréfája alkalmazható:

A Trefort-szoborra nézett az intézetben munkahelyem ablaka (mikor kezdő disszertáns voltam) ahonnan látni lehetett az orvoskari élettani intézetet. *Winkler* professzor ott szivarozgatott mellett s figyelte munkámat. Látva törekvésemet, hogy mindent elkövetek a büretta helyes leolvására, a parallaxishibát elkerülve és az utánfolyási időt betartva, egyszer csak megszólal: „Kegyed persze most azt hiszi, hogy pontosan dolgozik. Téved; a mi pontosságunk meg se közelíti azt, amit azok ott, odaát — s rámutatott az Élettani Intézet biokémiai szárnyára — elérnek. Bürettájukat a berlini Reichsanstalt hitelesítette, nem olyan közönséges, mint a mienk és még 0,001 köbcéntit is leolvasnak, eredményüket pedig a % 5—6 tizedeséig számolják. Rengeteget vitatkoznak azon, ha a 3. vagy 4. tizedesük nem egyezik, de éppen ezért aztán néha észre sem veszik, amikor az egész számuk nem stimmel.” Engedelmet e szelíd malíciózus hasonlatért, ha ezt a „*Winkler tata*”-féle anekdotát a következőképp értelmezem: a farmakológusok állapítják meg egy vegyülettel kapcsolatban annak egész számát, vagyis, hogy az jó gyógyszernek vagy nem jó, és míg mi, szegény gyógyszer-analitikusok, küszködünk a vegyület ellenőrzési finomságaival, a 3. vagy 4., sőt talán még az alacsonyabb nagyságrendű tizedesei körül, esetenként megtörténik, hogy mire hosszas veszekedés után egymás között mi analitikusok meggyeztünk, az derül ki, hogy a számnak az egész számot jelentő tagja nem stimmel, vagyis a molekula nem vált be mint gyógyszer.

Minden tréfát féltetve, mégis csak az a rideg valóság, hogy a farmakológus találja elének a feladatot, vagyis azt, hogy megállapítsuk az általa gyógyszernek talált vegyület anyagi, minőségi kritériumait. Miután a gyógyszerkutatás nagyon sokszor eddig soha nem létező, analógiával nem rendelkező vegyületet produkál, a minőségi kritériumoknak ez a megállapítása nemritkán igen nehéz feladat, amiről főleg azok tudnának bővebben szólni, akik ezzel a feladattal elsőként állnak szemben, vagyis a gyógyszergyári analitikák kutatólaboratóriumai, illetőleg a törzskönyvezési eljárás során az Országos Gyógyszerészeti Intézet analitikus gárdája.

A gyógyszerkönyvi analitika utolsó fokozatként kapcsolódik ebbe a munkába és többnyire már csak akkor, amikor az új gyógyszer alkalmazása bevált, és analitikája annyira kikristályosodott, hogy minőségi követelménye szabványszerűen, tehát legiszlatíve megfogalmazható.

A gyógyszerkönyvi munkabizottság analitikai feladata azonban mégsem merül ki az elétart módszerek és eredmények kritika nélküli elfogadásában, hanem azok gyakorlati felülvizsgálásából kiindulva, esetleg más gyógyszerkönyvek vonatkozó véleményével is egybeveti, mielőtt végső álláspontját kialakítaná. Ennek az összetett feladatnak mindig azok a legizgalmasabb mozzanatai, amikor egy-egy nyitva hagyott kérdés kerül döntés végett a bizottság elé, legyen a bizonytalanság oka, akár már egy ismert módszerrel elérhető eredményekből deriválható paraméterek intervallumainak megállapítása, de éppen úgy lehet egy újonnan felme-

rült vizsgálati szempont egy új gyógyszerrel kapcsolatban, ami végső soron esetleg egy egészen, esetleg még elvileg is új, vizsgálati metodika bevezetésének gondolata. Mindkét területet egyszerű példák illusztrálják.

A kémcsőreakciókkal kapcsolatban, melyek jelentősége a nagy műszerezettség világában még ma sem teljesen elhanyagolható, azt hihettük, hogy az összehasonlító mértékoldatok bevezetésével elég konkrét formát nyert a szennyezés megengedett mértékének megállapítása, lett legyen akár csapadékos (szuszpenziós) vagy színreakcióról szó. Sem akkor, sem azóta, tehát mindmáig sem egész egyértelműen megoldott kérdés viszont az „alig színtelen” kritériumának megfogalmazása s azzal együtt ellenőrzése; nem is szólva arról, hogy a tisztán oldódás meg a kristálytisztán oldódás finom árnyalati különbsége feltételeinek gyakorlati megállapítása sem teljesen egyértelműen megoldott probléma.

A szennyezés- és a színmérték-oldatokat csak azért említtem, mert tulajdonképpen velük került be a standardelv az V. Gyógyszerkönyvünkbe, még ha nem is használtuk így ezt a kifejezést. Az összehasonlítások alapját képező *standard zavarosodás* vagy *standard színezettség*, melyek az előírt körülmények betartása mellett pontosan reprodukálhatók, semmi más, mint a vizsgálathoz „ad hoc” készült standard diszperzitású szuszpenzió, vagy standard mélységű és árnyalatú színezettség felhasználása az összehasonlítás során.

A VI. Gyógyszerkönyv még egy lépéssel továbbment: bevezette a standard alapanyagok, a tesztszubsztanciák felhasználását. Erre a lépésre a fizikai-kémiai módszerek térhódítása készítette. Jól átgondolva, még egy olyan egyszerű vizsgálati metodikával sem boldogulunk tesztszubsztancia nélkül, mint az olvadáspont-meghatározás, nem is beszélve annak a kromatográfiai vagy a spektroszkópiai vizsgálatok különböző ágazataiban betöltött szerepéről.

Ezzel kapcsolatban azonban egy pillanatra kitéőt szeretnék tenni. A mai komputeres világban már mindenki előtt világos, hogy ez a berendezés csak eszköz; értelmes választ csak értelmes kérdésre tud adni. Azt, hogy értelmes volt-e a neki feladott kérdés, illetőleg arra adott válasza, ez már meghaladja a komputer, hogy úgy mondjam: intelligenciáját. Gondoljuk meg, hogy sok fizikai-kémiai mérőmódszer már régebben megvolt, mint a mai számológépek, mégis hányszor megelégedtünk arról, hogy a spektrográf is például csak akkor ad értelmes választ, ha értelmeset kérdezőnk tőle, ha a vele szemben támasztott igényeink nem haladják meg a műszer teljesítőképességét, valamint arról is, hogy a műszerrel kapott információt nem szabad más célra használni, mint amire az alkalmas.

A fizikai-kémiai műszerek alkalmazásának általános elterjedettsége fokozott mértékben növelte a standard szubsztanciák, a tesztanyagok szerepét és jelentőségét. A bakteriológiától kikölcsonzótt standardelv ugyanis kitűnően érvényesül nemcsak az azonos célú, de a különböző gyártmányú műszerek eredményeinek egységesítésében, ha-

nem ezen is túlnő, ha nemcsak azonossági, hanem tisztasági minőségi reakciókban alkalmazzuk. Ilyen pl. a papír- és rétegekromatográfia raffináltan egyszerű vizsgálati metodikája. A „raffinált” jelzőt *Winkler Lajostól* kölcsönöztem, aki tudatosan így jellemezte precíziós gravimetriáját, ahol az eredmények, sikerek a gondos mérlegelések után végtelékig leegyszerűsített receptúrájának tökéletes betartásától függött. Az egyszerű kísérleti körülmények nyilván könnyebben is reprodukálhatók. A kromatográfias vizsgálat is egy ilyen raffináltan egyszerű kísérleti metodika, melynek csaknem valamennyi kísérleti feltétele azonosságát gondos munkával biztosítani tudjuk, de a kifejlesztő réteg, legyen az papír vagy szilikagél vonatkozásában, nem. Ez esetenként más és ezért sajátágaiban is eltérő. Ezért nem tekinthetők R_f -értékeink csak tájékoztató jellegűnek, és ezért szükséges a kromatografálás során a vizsgálati anyag foltjával egyidejűleg a standard szubsztancia foltjának is a felvitele, illetőleg kifejlesztése. Erre az azonosság biztos megállapításához van szükség, de még fokozottabban fennáll ennek szükségessége a tisztasági vizsgálatok során, ahol a „kromatográfiasan tiszta” fogalommal, ill. a hígításokkal ügyesen manipulálva, félkvantitatíve még fel is becsülhetjük a megengedett szennyezettség mértékét.

A standardok alkalmazási köre mind a műszeres analitikában, mind a kromatográfiaiában, nagy ütemben most bővül, ez viszont egy speciális további nagy gondot hoz magával: honnan és hogyan biztosíthatók a megbízható standardok? Népies anekdota jut eszembe erről. Egyszer, 100 vagy talán 200 évvel ezelőtt, Lőcsén a városi tanács hosszas egyezkedés után megszavazta, hogy mi legyen a marha- és mi a borjúhús ára. Nyilván utóbbi volt a magasabb. Mikor ezzel végeztek, felállt az egyik városatya, s a következő nehéz kérdést vetette fel: „... de ki állapítja meg, hogy meddig borjú a borjú?” Per analogiam: mikor standard a standard? és meddig? Problémák tömkelege zúdult ezzel a modern gyógyszer-ellenőrzésre, melyen világszerte csakis a gyógyszeripar maximális együttműködésével lehetséges úrrá lenni. A Világegészségügyi Szervezet illetékes osztálya is a legnagyobb erőfeszítéseket teszi ezen a téren.

Nagyon jól tudjuk, hogy a gyógyszervizsgálat — ahol szükséges — biológiai és mikrobiológiai eljárásokhoz is folyamodik, ha nem elégték ki igényét a csak kémiai, illetőleg a műszerek révén fizikai-kémiai módszerek. Annyi bizonyos, hogy kívánatos a nagyobb hibahatárral dolgozó mikrobiológiai vagy biológiai módszereket ahol lehet az egzaktabb kémiai és fizikai-kémiai eljárásokra lecserélni. Ezzel szemben a mikrobiológiai ellenőrzés vonatkozásában egyre több sajátos feladat jelentkezik. Az eddigi gyógyszerformákhoz, melyek közé nem egy steril vagy aseptikus készítmény tartozott, az utóbbi években váratlanul járult egy újabb feladat: a nem parenterálisan alkalmazott gyógyszerek (mint pl. tabletták, dragsék stb.) bakteriális szennyezettségének kérdése, annak megengedhető foka és utóbbinak ellenőrzése.

Amennyire logikus ennek az új minőségi krité-

riumnak a bevezetése, amnyira nehéz lesz megtalálni azt a határt, amit a fertőzőtség megengedett mértékének tekinthetünk.

A feladat könnyen párhuzamba hozható a kémiai szennyezettség megengedett mértékével, illetőleg annak ellenőrzésével. Ezen a címen említhetem is meg ezt a gyógyszerkönyvi analitikai kérdésekről szóló rövid fejtegetéseim keretében. A kémiai szubsztanciákkal kapcsolatban megkülönböztethetünk veszedelmes, káros és közömbös szennyezéseket. Ezeket a kategóriákat „mutatis mutandis” fenntarthatjuk a mikroorganizmusos szennyezettség fajtáira is. Miként a kémiai, ugyanúgy a mikrobiológiai szennyezettség esetében is maximális követelménnyel kell fellépni veszedelmes vagy káros fertőzőtség, szennyeződöttség esetén. Ezzel szemben a közömbös szennyezőket illetően kissé szemet is hunyhatunk, sőt szemet is kell hunynunk. A kémiai szennyezettség általános mértékének megállapításához, mint tudjuk, egyes teljesen közömbös, de analitikailag jól megfogható ionok (pl. klorid, szulfát stb.) megengedett mennyiségét maximáltuk, amit azután mértékreagciókkal ellenőriztünk. Ezzel maximáltuk a készítmény általános szennyezettségét, hiszen minden szennyező iont vagy molekulát külön-külön úgysem kereshetünk. Szoktuk is ezeket a közömbös ionokat a szennyezettség mértékére jellemző, azt indikáló ionoknak nevezni, melyek tehát mintegy a szennyezettség indikátorai.

Hasonlóképpen a nem parenterálisan alkalmazott, tehát egy „per os” gyógyszerforma esetében is meg lehet engedni bizonyos mértékű baktériumszámig a közömbös mikroorganizmus jelenlétét. Utóbbinak teljes kizárása egyrészt felesleges, másrészt megvalósíthatatlan volna. Ezzel szemben bizonyos mértékű megengedettsége többé-kevésbé hű képet nyújt a készítmény (tabletta, drázsé) általános bakteriális fertőzőtségének nagyságáról.

Ebben a kérdésben közös a problémánk az élelmiszer-vizsgálat bakteriális vonatkozású kívánalmával, hiszen a szájon át szervezetünkbe kerülő táplálék, az élelmiszer sem steril, hanem „csak” tiszta a maga módján, azaz meg van szabva, hogy bajt keltő baktériumot nem tartalmazhat, ill. hogy az ártalmatlan baktériumok száma is korlátozott. Gondolom, az élelmiszerek megengedett bakteriális szennyezettségével kapcsolatban csaknem évszázados tapasztalatok nagyban segíteni fogják, hogy helyes mértéket alkalmazzunk a gyógyszervizsgálat terén is.

A gyógyszer-ellenőrzés széles feladatköre tehát egyre tágul. Lényegesen nagy szektorát tölti be és fogja is betölteni a gyógyszer-analitika, az alkalmazott analitikai tudománycsoportnak ez az egyik speciális ága, mellette azonban felsorakoznak a biológiai és mikrobiológiai vizsgálati eljárások, melyeket szintén erre a célra alkalmazott mikrobiológiai, ill. biológiai módszereknek kell tekintenünk. A gyógyszeralakok ellenőrzésére is mind több fizikai-kémiai, ill. kolloidkémiai metodika vonul be gyógyszer-ellenőrzésünkbe. Azonban mind e sokféle metodika csak akkor felel meg helyesen a gyakorlati életnek, vagyis egyidejűleg az egészségügyi szempontoknak és a közgazdasági

érdekek figyelembevételének, ha a gyógyszerkönyvekben lefektetett módszerek és követelmények megtalálják a helyes normát, azaz csak olyan tisztasági fokot követelnek meg, ami az emberi egészségre, a gyógyszer hatására még elegendő. Ezzel, vagyis a szennyezettség nem teljes kizárásával ugyanis alacsonyabb előállítási költség biztosítható, mint amibe egy „pro analysi” vagy egy aszeptikus, de még nem steril készítmény kerül. E két elvnek — az egészségügyinek és a közgazdaságinak — a helyes egyensúlyban tartása lényegében a gyógyszerkönyvek feladata, tehát a gyógyszerkönyveknek a betegek érdeke biztosítása mellett, amennyire a körülmények megengedik, ügyelniük kell a gyógyszergyárak gazdasági érdekeire is. E két „ellentét” szempontnak minél kevesebb súrlódású, sőt ideálisan: súrlódásmentes egyeztetési módja, ha a gyógyszerkönyvek és a gyógyszergyárak jól együttműködnek. Nálunk ez irányban az első lépés az V. Magyar Gyógyszerkönyv szerkesztése során, *Schulek* professzor forradalmának számító kezdeményezésével történt meg, amikor a Szerkesztő Bizottságba 12 ipari szakembert is bevont, kik közül 4 a nagy gyógyszergyárak minőségellenőrzési csoportjának vezetője volt. Ők egyelőre csak a kémiai albizottságban tevékenykedtek, a jövő fejlődése azonban a többi albizottság felé is erősen ebbe az irányba mutat. Szinte kategórikus imperatívusként jelentkezik az az igény, amely a gyógyszerformák, mint olyanok, minőségi ellenőrzésében is rohamosan standard követelmények felállítására törekszik s az a tény, hogy a metabolizmus, a stabilitás egyre aktuálisabbá váló problémái lassan, de biztosan egyszerre csak „gyógyszerkönyvérttek” lesznek.

Befejezésül éppen csak érintőleg még azt kívánom megemlíteni, hogy mind erőteljesebben jelentkeznek azok az áramlatok is, melyek az egyes államok ún. nemzeti gyógyszerkönyveit helyébe közös nemzetek közötti gyógyszerkönyvet kívánnak megjelentetni. Egységes, teljesen nemzetközi jellegű gyógyszerkönyv kiadására még nem megfelelőek a viszonyok, a feltételek, de előrehaladott munkálatok vannak ez irányban. (A szocialista országokban pl. a KGST-gyógyszerszabványok, az ún. Compendium Medicamentorum, a tőkés országokban pedig a közös nyugat-európai gyógyszerkönyv.)

Mindezt csak a teljesség kedvéért említem, annak érzékeltetésére, hogy manapság még ezeknek a hatásoknak is ki van téve a gyógyszerminőség szabványosítása, vagyis a gyógyszerkönyvszerkesztés.

Д-р А. Вей: Аналитические задачи Фармакопейной Комиссии.

Круг задач контроля лекарственных препаратов все время расширяется. Наряду с анализом лекарственных препаратов в „классическом” смысле слова все более широко применяются инструментальные, биологические и микробиологические методы, а в контроле различных готовых лекарственных форм все больше применяются физико-химические и коллоид-химические методики. Фармакопей — кроме учтивания интересов здравоохранения — должны принимать во внимание и другие аспекты, в том числе и экономический интерес фармацевтических заводов, поскольку сохранение правильного баланса между здравоохра-

нением и экономичностью — в области контроля и стандартизации лекарственных препаратов — по сути дела является задачей фармакопей.

Усилия направленные на стандартизацию фармакопей являются общими, в настоящее время происходит тот процесс в результате которого они станут „международными“ при сохранении специальных задач национальных фармакопей

Dr. A. V é g h : *The analytical tasks of the Pharmacopoeia Commission*

The scope of duties of drug control organization is steadily increasing. Beyond the „classical“ method of analysis the application of apparatuses, of biological and microbiological, physical, physico-chemical and colloidal procedures is extending. In the construction of the pharmacopoeias — with priority of public health interests — economical relations of production, control and standardization are also duly considered. The establishing of the equilibrium of all requirements is the essential task of the pharmacopoeias. The efforts of international unification are common on the field of the edition of the pharmacopoeias of different countries

(Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészeti Kémiai Intézete 1088 Bp. Puskin u. 11—13.)

Érkezett: 1973. VI. 03.

MIKROBIOLÓGIAI KÍSÉRLETI LABORÁTORIUM TERVEZÉSE ÉS BERENDEZÉSE

Krüger, D., Huber, W.: *Pharm. Industrie* 34, 635 (1972).

A legutóbbi felismerések a gyógyszer előállítására és a gyógyszerek vizsgálata terén, a növekvő törvényes követelmények és a gyógyszeripar törekvései a minőség biztosítására tették szükségessé mind a gyógyszerek előállításához szükséges új típusú gyártási helyek tervezését és kialakítását, mind pedig a kísérleti laboratóriumok berendezésének módosítását is.

A cikkben a szerzők egy mikrobiológiai, termelési-higiéniai ellenőrző laboratórium szervezeti felépítéséről, munkahelyeinek ésszerű, praktikus kialakításáról számolnak be.

Tervezéskor a hely- és az energiaszükségletet, a levegőtisztaság fokának igényét, a munkafolyamatok lehetséges automatizálhatóságát stb. előre egy feladatkatalogusba állították össze, majd optimalizálták a különböző tényezők hatását a laboratóriumi munka menetére. A tervezés folyamán — hangsúlyozzák a szerzők — figyelembe vették, hogy a laboratórium berendezése, az ott folyó munka szervezési megoldásokkal rugalmasan igazodhassék az egyre újabb igényekhez és feladatokhoz.

Az eddigi tapasztalatok alapján a szerzők bizonyítottan látják, hogy célszerű már a tervezés időszakában gondos szervezési munkával előre meghatározni és optimalizálni egy munkahely pontos munkamenetét a foglalkoztatási profiltól függetlenül (150).

Gyarmathy Miklós

GRANULÁLÁS

Worts, O. *Pharm. Industrie* 34, 820 (1972)

A granulálás finom porok agglomerálásával végzett méretnövelés; olyan szabadon gördülő szemcsék előállítása, amelyek a hatóanyag homogén keverékét tartalmazzák a segédanyagokkal együtt. Ilyen módon lehetővé válik a gyógyszerek 90%-ának tablettázhatósága. A granulált anyag előnyösebb tulajdonságokkal rendelkezik mint a por: jobb a gördülékenység, a feldolgozás során (kapszulátöltés, tablettázás) csökken a szétrétegződés, és a homogenitás, az átlagsúly szórását nem mutat, egyenletesebb a kész termék hatóanyag-tartalma;

and we are witnessing a trend of „internationalization“ preserving simultaneously the specific tasks of the national pharmacopoeias

Dr. A. V é g h : *Analytische Aufgaben der Arzneibuchkommission*

Der Aufgabenbereich der Arzneimittelkontrolle erweitert sich laufend. Neben der als „klassisch“ bezeichneten Analytik bekommen die apparativen, die biologischen und mikrobiologischen Methoden immer mehr Raum; bei der Überwachung der Arzneiformen werden in zunehmendem Ausmass physikalisch-chemische und kolloidchemische Methoden eingesetzt. In den Arzneibüchern sollten unter Berücksichtigung des gesundheitlichen Interesse auch sonstige Gesichtspunkte erwogen werden, so z. B. die wirtschaftlichen Interessen der Hersteller. Zu den Aufgaben der Arzneibücher gehört das Gleichgewicht zwischen der gesundheitlichen und der ökonomischen Anschauung herzustellen.

Es gibt gemeinsame Bemühungen zur Ausgestaltung eines einheitlichen Arzneibuches. Auch hier ist ein Vorgehen der Internationalisierung spürbar. Dies geschieht jedoch jeweils unter Beibehaltung der speziellen Aufgaben der nationalen Arzneibücher.

vagyis javul a kapszulás és a tablettás gyógyszerek fizikai tulajdonsága. Ezen túlmenően azonban ma már biztosítani kell a „biogégyészerészeti“ minőséget, a hatóanyag értékesíthetőségét is. Ez a gyógyszeripar számára azt jelenti, hogy ki kell választani a granulátorok közül a legjobbakat, vagyis azokat, amelyek reprodukálható tulajdonságú granulátumokat adnak.

A szerző a továbbiakban két granulálási elméletet tárgyal:

A) *Kötési mechanizmuson alapuló elmélet* szerint a részecskék közötti kötőerők lehetnek 1. ásványi hidak (technológiai szempontból gyakorlati jelentősége nincs) 2. kémiai reakciók, ill. részleges megolvadás révén felépülő szilárd hidak; 3. keményedő kötőanyagok (zselatin, PVP, CMC-Na stb.) által kialakított hid; 4. oldott anyagok kristályosodása során kialakult hid. A hatóanyag részlegesen oldódik a granulálófolyadékban, majd a szárítás során kikristályosodik. Ezt a jelenséget biogégyészerészeti szempontból nem szabad figyelmen kívül hagyni, mert a kristályok nagysága, alakja függ a szárítás sebességétől. Különböző szárítás esetén más és más nagyságú kristályok alakulhatnak ki, amelyek oldódási sebessége jelentősen eltérhet az eredeti anyagétól. (A 3 és 4. pontban említett kötőhidak a nedves granulálás során alakulnak ki.) 5. Molekuláris erők: száraz granulálás során van nagy jelentősége; 6. elektrosztatikus erők: kis szerepet játszanak a szemcsék szilárdságában, de fontosak lehetnek a szemcsékepződés kezdeti szakaszában.

B) *Szemcsékepződésen -növekedésen alapuló elmélet*, amelyet forgó üstökben végzett granulálás során dolgoztak ki. A szemcse kialakulásának három fázisa van: 1. *nukleálódás*: a laza agglomerátumokat vagy az egyedi szemcséket az oldott kötőanyag kapilláris hidképződésén tartja össze, és így magok alakulnak ki; 2. *átmeneti szakasz*: több mag összeütközésekor nagyobb szemcsékké áll össze; a szakasz végén nagyszámú kis részecske van még jelen, nagyfokú a heterodiszperzitás; 3. *gömbnövekedési szakasz*: a növekedés bekövetkezhet úgy, hogy a) nagyobb szemcsék szétrétegzésekor keletkezett kis részecskék egymással kombinálódva nagyobb részecskét adnak; b) két vagy több szemcse összeolvad; c) a kis részecskék teljesen felaprózódnak és a nagyobb részecskékhez tapadnak.

Befejezéstül a szerző ismerteti a legfontosabb granulálóberendezéseket és megadja azok jellemzőit (151).

Gyarmathy Miklós