

## ÉRTÉK ÉS MÉRTÉK

Acta Pharmaceutica Hungarica 71 337-343 2001

## Az analitikai kémia szerepe a 21. század gyógyszerészetében

GÖRÖG SÁNDOR

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, Gyömrői út. 21 – 1103

## Summary

Görög, S.: *The Role of Analytical Chemistry in the Pharmacy of the 21st Century*

After briefly outlining the state-of-the-art of analytical chemistry in general at the turn of the century the instrumental techniques and methods currently available for drug analysis are described

The role of analytical chemistry in pharmacy, pharmaceutical research and pharmaceutical industry is discussed with emphasis on the efficacy, safety and economy of drug therapy. Finally some thoughts are presented on the possible trends of drug analysis in the forthcoming decades

## Összefoglalás

A szerző a századvég analitikája általános helyzetének felvázolása után részletesebben ismerteti a gyógyszer-analitika számára jelenleg rendelkezésre álló műszeres technikákat és fontosabb módszereket.

Az analitikai kémia szerepét az induló évszázad gyógyszerészetében, gyógyszerkutatásában és gyártásában három szempontból tárgyalja: annak hatását vizsgálja a gyógyszeres terápia hatékonyságára, biztonságára és gazdaságosságára. Végül leírja gondolatait a következő évtizedek várható trendjeiről.

## Bevezetés

Az ezredfordulót megelőző évtizedekre az analitikai kémia jelentőségének rohamos növekedése volt jellemző a gyógyszerészeti tudományok valamennyi területén. Ennek a növekedésnek két forrása van. Egyrészt az igények nőttek meg rendkívüli mértékben az analitikai mérések számával és minőségével szemben: az analitika döntő szerephez jutott a gyógyszeres terápia hatékonyságának, biztonságának és gazdaságosságának biztosításában. Másrészt a lehetőségek követték az igények növekedését: az a rendkívüli fejlődés, ami az analitikai műszerek és mérés technikák területén bekövetkezett, lehetővé tette a rohamosan növekvő igények magas színvonalú kielégítését

Ebben a dolgozatban a szerző megkísérli egy vázlatos kép bemutatását a gyógyszer-analitika helyzetéről az ezredfordulón és feladatairól a 21. század kezdetén. A magyar kutatók hozzájárulása a gyógyszer-analitika fejlődéséhez hazánk gyógyszerkutatásának és gyógyszeriparának méreteihez viszonyítva mindig jelentős volt. A gyógyszer-analitika klasszikus korszakának nagy egyénisége, Schulek Elemér tanítványai közül Nikolics Károly

hosszú évtizedeken keresztül nagy hatást gyakorolt a magyar gyógyszerész-tudományokra, különös tekintettel a gyógyszer-analitikára. Tevékenységével hazánk határain túl is sok elismerést vívott ki magának és ezen keresztül a hazai gyógyszerész-tudományoknak. A szerző a közelmúltban elhunyt kiváló tudós és jó barát emlékének szenteli ezt a dolgozatot

## Az analitikai kémia az ezredfordulón

Amit a Bevezetésben az analitikai kémia szerepéről a gyógyszerésztudományok területén megállapítottunk, az nagymértékben általánosítható. Az ezredforduló analitikájára általánosságban is jellemző a vele szemben támasztott igények rendkívüli mértékű megnövekedése. Az analitikai kémia beépült egy sor tudományágba (biológia, orvostudomány, agrártudomány, geológia, földtan, környezettudomány, anyagtudomány stb.); ezek fejlődése elképzelhetetlen nagyszámú és nagy igényességű analitikai mérési eredmény nélkül. A társadalom oldaláról megközelítve a kérdést azt lehet mondani, hogy a vegyipar és rokon ágaza-

tok, az egészségügy, mezőgazdaság, környezetvédelem és számos más terület is soha nem látott mennyiségű és minőségű analitikai mérést igényel. Nem látszik túlzónak az a megállapítás, hogy egy ország fejlettségi szintjét jellemezni lehet az ott évente egy főre jutó analitikai mérések számával [1]

Ezeknek az igényeknek nem lehetne eleget tenni a nélkül a példátlanul gyors fejlődés nélkül, ami az analitikai kémia területén új műszeres technikák kifejlesztésével és elterjedésével bekövetkezett. Az I. táblázatban néhány fontosabb műszeres analitikai technika állását kíséreltük meg összefoglalni a XX. század közepén majd napjainkban.

Ennek a dolgozatnak keretei nem teszik lehetővé a táblázatban összefoglaltak részletes tárgyalá-

sát. Annyi azonban megállapítható, hogy azok a spektroszkópiás, kromatográfiás, elektroanalitikai, termikus és egyéb módszerek, amelyek a jelenkori analitika eszköztárának túlnyomó részét képezik, 50 évvel ezelőtt még egyáltalán nem vagy csak csírájukban léteztek.

### A jelenkori gyógyszer-analitika lehetőségei

Ha az előző fejezet megállapításait megkíséreljük alkalmazni a gyógyszer-analitika területére, a lehetőségek rendkívüli mértékű kiszélesedéséről adhatunk számot. Gyógyszerek minőségellenőrzésére és a gyógyszerkutatás analitikai alátámasztására alkalmazott módszerek között 50 évvel ezelőtt

I táblázat

Analitikai módszerek a 20. század közepén és az ezredfordulón

Módszer	1950	Ezredforduló
Klasszikus módszerek	Gravimetria, titrimetria (vizes közegben, indikátoros végpontjelzéssel)	Titrimetria (vizes, nemvizes közegben, potenciometrius végpontjelzéssel)
Elektroanalitika	Potenciometria, konduktometria, voltametria, coulombmetria	Ugyanez + ionszelektív elektródok, szenzorok, elektrokémiai felületvizsgáló módszerek
Termoanalitika	Termogravimetria, DTG	DTG, DTA, DSC, kapcsolt módszerek
Spektroszkópia	UV (kolorimetria), fluorimetria	UV (diódasoros detektor), fluorimetria
	IR, Raman (alapok)	Fourier transzformációs IR és Raman
	MS (alapok)	MS/(MS), változatos ionizációs technikák, széleskörű alkalmazás
-	-	NMR széleskörű alkalmazása, ESR
-	Emissziós spektroszkópia, lángfotometria, atom-, elektron-spektroszkópia (alapok)	Emissziós (ICP), atomabszorpciós, atomfluoreszcenciás, fotoelektron-spektroszkópiás (PES, XPS, AES) módszerek
Kromatográfiás és elektroforetikus elválasztási módszerek	Papírkromatográfia, oszlopkromatográfia, gázkromatográfia (alapok), elektroforézis (alapok)	Vékonyréteg- (TLC), nagyhatékonyságú folyadék- (HPLC), szuperkritikus folyadék- (SFC), kapilláris elektro- (CEC) kromatográfia, kapilláris- (CE), gél-elektroforézis, micelláris elektrokinetikus kromatográfia stb.
Kapcsolt módszerek	-	HPLC, CE, CEC, TLC, FIA/UV, GC(IR)/MS, HPLC, SFC, CE, CEC/MS, HPLC/NMR(MS), ICP/MS stb.
Röntgen módszerek	Diffraktometria, emissziós és fluoreszcenciás módszerek (alapok)	Por- és egykristály-diffraktometriás kristály és molekulaszerkezet vizsgálatok, felületanalitikai módszerek
Magkémiai módszerek	Aktivációs analízis, izotóphigítási módszerek	Ugyanezek továbbfejlesztései, radioimmunoassay (RIA), Mössbauer spektroszkópia, pozitron alapú analitika
Királis analitika	Optikai forgatóképesség mérése, ORD-CD spektroszkópia (alapok)	ORD-CD spektroszkópia, királis GC, HPLC, ILC, CE, SFC, CEC
Immun-analitika	-	Radio-, enzim-, fluoreszcenciás immunoassay, ELISA stb.
Automatikus elemzés	-	Komputerizálás, automatizálás, robottechnika, kemometria

a vezető szerep a klasszikus (gravimetriás és titrimetriás) módszereké volt. A spektroszkópiás módszerek közül főként az ultraibolya spektrofotometriát, ill. elsősorban a színreakciókon alapuló kolorimetriát alkalmazták, az elektroanalitikai módszerek közül pedig szűkebb körben a potenciometriát és polarográfiát. A kromatográfiás módszerek közül csak a gázkromatográfia kezdetleges formája, valamint a mára már teljesen jelentőségét veszített papírkromatográfia állt rendelkezésre.

A mai gyógyszer-analitikából a gravimetria már teljesen kiszorult. A titrimetria (elsősorban a nemvízes közegben, főként potenciometrikus végpontjelzéssel végzett titrálások formájában) még fontos szerepet játszik a gyógyszerkönyvekben gyógyszer-alapanyagok hatóanyagtartalmának meghatározásában. Ez így van akkor is, ha tudjuk, hogy ennek a módszernek csekély a szelektivitása; azért használjuk mégis, mivel a rokon szerkezetű szerves szennyezések kimutatására és meghatározására nagy szelektivitású, elsősorban kromatográfiás módszerek állnak rendelkezésre. Valószínűleg hasonló megfontolások alapján az ugyancsak szerény szelektivitású ultraibolya spektrofotometriát ma is széles körben alkalmazzák gyógyszer-alapok és gyógyszerkészítmények hatóanyag-tartalmának meghatározására. A színreakciókra alapozott kolorimetriás módszerek viszont már erősen kiszorulóban vannak a mai gyógyszer-analitikából; új módszerek kidolgozását mindenestre már semmi sem indokolja [2].

A korszerű gyógyszerkönyveknek, így az Európai Gyógyszerkönyvnek, amely alapját képezi a kidolgozás alatt álló VIII. Magyar Gyógyszerkönyvnek is [3], a legfontosabb módszerei a különféle kromatográfiás technikák. Az alig 30–35 éves múltra visszatekintő nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia (HPLC) mára a gyógyszer-analitika legfontosabb módszerévé vált. Általában ezt alkalmazzák gyógyszer-alapanyagok és készítmények hatóanyag-tartalmának meghatározására minden olyan esetben, amikor a módszer szelektivitásának különös jelentősége van (pl. gyógyszer-stabilitási vizsgálatoknál), de a vékonyréteg-kromatográfia (TLC) mellett ezt a módszert alkalmazzák a legelterjedtebben rokonszerkezetű szerves szennyezések elválasztására, kimutatására és meghatározására is. A TLC módszerrel kapcsolatban említést érdemel, hogy ennek túlnyomós változata magyar indíttatású módszernek számít, amit egyre szélesebb körben alkalmaznak szintetikus és természetes anyag eredetű gyógyszerek vizsgálatára [4]. A gázkromatográfia (GC), külö-

nösen ennek az ún. „headspace” változata elsősorban gyógyszer-alapanyagok nyomoldószertartalmának meghatározásában játszik fontos szerepet. A kromatográfiás technikák korszerű, egyre növekvő jelentőségű alternatívái a kapilláris elektroforetikus (CE) módszerek. Az alapmódszer csak ionos vagy ionizálható molekulák igen nagy hatékonyságú elválasztását és mérését teszi tehetővé. Micelláris elektrokinetikus kromatográfiás (MEKC) és a HPLC módszerrel való egyesítésének tekinthető elektrokinetikus kromatográfiás (CEC) változatai már univerzálisan használhatók.

Külön figyelmet érdemel a jelenkori gyógyszer-analitika egyik legnagyobb kihívása és egyben legdinamikusabban fejlődő területe, enantiomerek elválasztása ill. tiszta enantiomer formában forgalmazott gyógyszerek enantiomer tisztaságának meghatározása. Erre a célra kovalens ill. dinamikus diasztereomer képzésen vagy királis tölteteken végzett direkt kromatográfiás elválasztások széles köre áll rendelkezésre [5]. A legújabb tendenciák azt mutatják, hogy ezen a területen a dinamikus diasztereomer komplex képzésen alapuló kapilláris elektroforetikus elválasztási módszerek jelentősége már elérte vagy túl is haladta a kromatográfiás módszerekét.

Gyógyszerek szerves szennyezéseinek kimutatását és félkvantitatív meghatározását az esetek többségében még a legkorszerűbb gyógyszerkönyvek is a klasszikus kémcsőreakciókkal végzik. Itt is terjednek azonban és igényesebb vizsgálatok esetében már kötelezőek a korszerű, műszeres mérések. Fémnyomok szelektív és nagy érzékenységgel meghatározására főként atomspektroszkópiás, elsősorban atomabszorpciós spektroszkópiás ill. induktív csatolású plazma spektroszkópiás (ICP) módszereket használnak, de alkalmaznak elektroanalitikai, ion-kromatográfiás és kapilláris elektroforetikus módszereket is. Ez utóbbi két módszer játssza a főszerepet anion szennyezések műszeres meghatározásában.

Gyógyszerek és metabolitjaik élő szervezetben való meghatározása is a szélesebb értelemben vett gyógyszer-analitika feladatai közé tartozik (farmakokinetikai, bioekvivalencia vizsgálatok, klinikai gyógyszer-monitorozás stb.). Rendkívüli szelektivitásuk révén itt is a korszerű kromatográfiás (HPLC, GC) és elektroforetikus módszereké a vezető szerep. Mivel itt gyakran nanogram vagy még annál is kisebb anyagmennyiségek meghatározását kell elvégezni, nagyon fontos szempont az alkalmazott detektor érzékenysége. A nagy érzékenységgel fluoreszcenciás és elektronbefogós de-

tektorok alkalmazása általában előzetes derivatizálást igényel [2] Különösen a rendkívüli érzékenységet és szelektivitást biztosító tömegspektrometriás detektálás területén (GC/MS, HPLC/MS technikák) történt rohamos haladás az elmúlt években. A biológiai minták elemzése során nagyon fontos a radioaktivitás mérésén alapuló detektorok használata is. A gyógyszerkutatók során ui. előállítják és az állatkísérletek során alkalmazzák a gyógyszer-jelölt (általában  $^{14}\text{C}$  izotóppal jelzett) radioaktív változatát is. A radioaktív detektor lehetővé teszi a győgszertől ill. metabolitjaitól származó csúcsok ill. TLC foltok megkülönböztetését az endogén anyagok csúcsaitól ill. foltjaitól. Megemlítendő még, hogy győgszerek és metabolitjaik biológiai mintákban történő meghatározásában jelentős szerepe van az immun-analitikai módszereknek is.

A gyógyszerkutatók során az analitikus gyakran kerül szembe olyan problémákkal, amelyek sokszor igen bonyolult szerkezetű vegyületek szerkezetének felderítését teszik szükségessé. Ilyen feladatok a potenciális győgszerek szintézise közti termékeinek és végtermékeinek, a terápiában felhasználni kívánt új természetes anyagoknak, győgszerek szennyezéseinek és bomlástermékeinek [6] és a már említett metabolitoknak szerkezetfelderítése. Erre a célra a modern spektroszkópiás módszerek széles skálája áll rendelkezésre. A 20. század első felében a lehetőségek szinte kizárólag az ultraibolya és infravörös spektroszkópiára korlátozódtak. Ezek jelentősége mára jelentősen csökkent, bár meg kell állapítani, hogy elsősorban a HPLC, CE berendezésekhez kapcsolható, milliszekundum nagyságrendű idő alatt UV spektrum felvételére képes diódasoros UV detektorok révén az ultraibolya spektroszkópia jelentősége bizonyos vonatkozásokban ismét felértékelődött [7]. Ugyanez mondható el a (Raman spektroszkópiával kiegészített) infravörös spektroszkópiára, amelynek ma főként a korszerű győgszer-analitikában igen nagy fontosságú kristálymorfológiai, polimorfizmus vizsgálatokban van döntő jelentősége. A szerkezet-felderítés korszerű módszerei elsősorban a tömegspektroszkópia (MS) és a magmágneses rezonancia spektroszkópia (NMR). Mindkettő hatalmas fejlődésen ment keresztül az elmúlt években. Változatos ionizációs technikák bevezetése, a kromatográfiás technikákkal való sokoldalú kapcsolási lehetőségei (GC/MS, HPLC/MS, CE/MS stb.), tandem technikák ((MS)<sup>n</sup>) és a makromolekulákra való kiterjesztés (MALDI-TOF stb.) révén a tömegspektrome-

tria lehetőségei rendkívüli mértékben megnöttek és ezt széles körben fel is használják a győgszer-analitikában és a győgszerkutatók analitikai alátámasztásában. Lényegében ugyanez mondható el az NMR spektroszkópiáról is. Kis molekulák szerkezetének felderítésén túlmenően ez a módszer alkalmassá vált térkémi, konformációs, mikrospeciációs [8] problémák megoldására is beleértve bio-makromolekulák másodlagos és harmadlagos szerkezetének meghatározását és szilárd fázisú vizsgálatokat. A legújabb, nagy távlatokat megnyitó fejlemény az NMR spektroszkópia összekapcsolása a HPLC technikával.

Szilárd fázisok jellemzésének, kristályszerkezeti, polimorfia vizsgálatoknak, valamint molekulaszerkezeti problémák megoldásának, itt is beleértve bio-makromolekulák másodlagos és harmadlagos szerkezetének meghatározását, a legfontosabb, ugyancsak dinamikus fejlődő módszere a röntgen-diffraktometria. A termoanalitika fejlődése elsősorban szilárd fázisok jellemzése valamint kompatibilitási vizsgálatok révén járul hozzá a modern győgszer-analitika eszköztárához. Az ugyancsak dinamikus fejlődő elektroanalitika a már említett potenciometriai titrálásokon és a fémnyom meghatározásokon túlmenően elsősorban a szenzor-technika fejlődésével és miniaturizálásával, főként ennek élő szervezetekben való alkalmazásával járul hozzá a szélesebb értelemben vett győgszer-analitika lehetőségeinek kiszélesítéséhez [9].

A győgszerkutatók fejlődése és a győgszer-analitikával szembeni társadalmi elvárások és az ebből következő hatósági kontroll növekedése következtében rendkívül gyorsan nőnek az igények az analitikai mérések számával és minőségével szemben. Nagyban hozzájárul az elvégzendő mérések számának gyors növekedéséhez az a tendencia, hogy a legtöbb esetben validált módszert kell alkalmazni szigorúan meghatározott körülmények között. Ezeknek az igényeknek csak a mérések nagyfokú automatizálásával, sőt robotizálásával lehet eleget tenni. A robot-technika alkalmazása, ahol hazánkban még csak az első lépéseknél tartunk [10], minden bizonnyal további rohamos fejlődés előtt áll a 21. század győgszer-analitikájában.

#### A győgszer-analitika szerepe és trendjei a 21. század kezdetén

Az utolsó évtizedek fejlődésének eredményeként napjainkra a győgszer-analitika területe rendkívüli módon kiszélesedett: a minőségellenőrzésen túlmenően magába foglalja a győgszer-

kutatás, gyártás és terápiás alkalmazás során felmerülő számos feladat megoldását. „A gyógyszeranalitika értelme és célja ... az, hogy a gyógyszer-alapanyagok, ezek gyártási intermedierei, a gyógyszerkutatás termékei (potenciális farmakonok), kisserelt gyógyszerkészítmények, a gyógyszerek szennyezései és bomlástermékei, a gyógyszereket és metabolitjaikat tartalmazó biológiai minták analitikai vizsgálatával olyan adatok birtokába juthassunk, amelyek segítségével hozzájárulhatunk a gyógyszeres terápia maximális hatékonyságához, maximális biztonságához és maximális gazdaságosságához [11].” A következőkben a fenti idézet három kurzívval szedett szavára alapozva tárgyaljuk az analitikai kémia szerepét, lehetőségeit, alkalmazási módjait és trendjeit a 21. század kezdetén.

*Az analitika szerepe a gyógyszeres terápia hatékonyságának biztosításában*

A hatékony gyógyszer kidolgozása elsősorban orvosok (farmakológusok, klinikusok), a hatásmechanizmus felderítésében ill. megtervezésében velük együttműködő biológusok, a gyógyszermolekulát megtervező és szintetizáló kémikusok és a hatékony gyógyszerformát kidolgozó gyógyszerészek feladata. Az analitikusok szerepe ezen a területen csak közvetett, és a következőkben felvázolt együttműködések formájában realizálódik. Igen gyakran az analitikai méréseket maguk az egyes szakterületek analitikára specializálódott szakemberei végzik.

A *szerves kémikus – analitikus* együttműködés a kutatás-fejlesztés valamennyi fázisában szükséges az első, néhány tized grammos kísérlettől az üzemesítésre alkalmas szintézisút kialakításáig. Megfelelő analitikai alátámasztás nélkül (reakciók analitikai követése, intermedierek, termékek szerkezetének felderítése, mellékreakciók feltérképezése stb.) nem képzelhető el hatékony szerves kémiai kutatás. Itt külön meg kell emlékezni azokról a kihívásokról, amelyeket a szintetikus gyógyszerkutatás legújabb irányzata, a kombinatorikus kémia jelent az analitikusok számára, amikor is egész „kombinatorikus könyvtárak” analitikai vizsgálatát kell elvégezni. Lényegében ugyanez mondható el a *természetes anyagokra* alapozott gyógyszerkutatásról is.

A *technológus – analitikus* együttműködés meghatározó fontosságú a klinikai kipróbálásra majd terápiás alkalmazásra kiválasztott gyógyszerek gyártásra való előkészítése, üzemesítése, végül

megfelelő volumenű gyártása során. A gyártások felnagyítása közben ui. mindig merülnek fel olyan analitikai problémák, amelyek megoldása szükséges a megfelelő színvonalú gyártáshoz, és ki kell dolgozni, majd alkalmazni kell a gyártásközi ellenőrzés analitikai módszereit is, amiket nem csak a biztonságos gyártás szempontjai, hanem a hatóságok is megkövetelnek.

A *farmakológus – analitikus* együttműködés a kutatás teljes folyamatában meghatározó jelentőségű. Már a farmakológiai kutatás kezdetén számos esetben szükség van analitikai mérésekre, így pl. catecholaminok nagy érzékenységgű mérésére agyszövetben, enziminhibíció alapuló vérnyomás-csökkentők, koleszterinszint-csökkentők és egyéb ilyen elven működő gyógyszerek kutatása során végzett enzim-aktivitás mérésekre stb. Az analitikai mérések jelentőségét a farmakológiai kutatás során jelentősen megnövelte az a tendencia, ami igyekszik a kísérleti állatok szerepét kiváltani *in vitro* tesztekkel. Itt külön említést érdemel a kombinatorikus kémia fejlődésével egy időben kiépülő HTS (high throughput screening) rendszer, ami igen nagyszámú potenciális gyógyszer egyidejű vizsgálatát teszi lehetővé. Új gyógyszerek kutatása során a fejlesztésre kiválasztott molekulák módszertani szempontból már tárgyalt farmakokinetikai és metabolizmus vizsgálata, generikus fejlesztések esetén pedig a bioekvivalencia vizsgálatok számos igen kényes analitikai feladat megoldását és igen nagy számú mérést tesznek szükségessé.

A *gyógyszertechológus – analitikus* együttműködés végigkíséri a technológiai kutatás teljes folyamatát. Az inkompatibilitási vizsgálatoktól kezdve a megfelelő biológiai hasznosíthatóságot biztosító és megfelelően stabilis gyógyszerforma kialakításáig rendkívül nagy számú analitikai mérésre van szükség.

Külön említést érdemel a *törzskönyvező szakember – analitikus* együttműködés. A hatóságok számára összeállított dokumentációk hatalmas mennyiségű analitikai adatot tartalmaznak. Hogy ezek a dokumentációban megfelelően legyenek interpretálva, fontos, hogy személyes érintkezés, együttműködés alakuljon ki a törzskönyvezést előkészítő majd azt értékelő szakemberek és az analitikusok között.

*Az analitika szerepe a gyógyszeres terápia biztonságában.*

Az előző alfejezetben az analitikának a gyógyszeres terápia *hatékonyságában* játszott szerepével ellentétben itt elmondható, hogy annak *biztonságá-*

ra kifejtett hatása közvetlen és az analitikusok szerepe az ezzel kapcsolatos együttműködésekben meghatározó

A cél itt az, hogy a gyógyszer hatékonyságát kellően kézben nem tartott tényezők ne befolyásolhassák. Így megfelelően szelektív és pontos analitikai módszerek kidolgozásával és alkalmazásával biztosítani kell azt, hogy a gyógyszerkészítmények elkészítése során felhasznált gyógyszeralapanyagok hatóanyagtartalma megfelelő legyen (általában >98–99%), főként pedig azt, hogy a készítmény megfelelően szűk határok között valóban a deklarált hatóanyagtartalommal kerüljön terápiás felhasználásra. Hogy az állandó hatóanyagtartalom szilárd gyógyszerkészítmények esetén biztonságosan állandó biológiai hasznosíthatóságot is jelentsen, ahhoz a felhasznált gyógyszeralapanyagra nézve számos (elsősorban kristálymorfológiai, szemcseméret-eloszlási), a készítményre vonatkozóan pedig kioldódási sebesség mérési vizsgálatra van szükség.

A gyógyszeres terápia biztonsága szempontjából sokkal érdekesebb feladatokat vet fel a gyógyszerek szennyezettségének kézbe tartása, ami elsősorban analitikai feladat [6]. A hatóanyag mellékhatásainak megismerése és kockázatainak értékelése a forgalomba hozatal előtt az ezzel foglalkozó orvosok feladata. Az viszont, hogy ezekhez a mellékhatásokhoz ne járulhassanak hozzá, és ezzel ne okozhassanak bizonytalanságot a gyógyszeralapanyag szennyezései, az elsősorban az analitikusok feladata (szorosan együttműködve természetesen a szintetikus szerves kémikusokkal és a toxikológusokkal). A rokon szerkezetű szerves vegyületekből, szerves szennyezésekből és nyomoldószerekből álló szennyezésprofil meghatározása és ennek ismeretében a megfelelően érzékeny és szelektív módszerek kidolgozása az egyes szennyezések rutinszerű mérésére érdekes és fontos feladat [12,13], amelynek módszertani vonatkozásait az előzőekben már röviden érintettük. Mint kockázati tényező a szennyezésekkel azonos elbírálás alá esnek a gyógyszerek bomlástermékei [14]. A gyógyszerstabilitási vizsgálatok analitikai vonatkozásait korábban már érintettük.

*Az analitika szerepe a gyógyszeres terápia gazdaságosságában.*

Itt természetesen nem érintjük a gyógyszeres terápia gazdaságosságával kapcsolatos (gyakran politikai vonatkozásokkal is keveredő) farmakökonómiai kérdéseket, és csak a gyártás gazdasá-

gosságának kérdéskörét érintjük. A gyógyszeriparban egyre fokozódó világméretű konkurenciáért megköveteli a gyártás költségeinek csökkentését. Ennek egyik legjobb lehetősége a szintézis kitermelésének növelése. Az ezt célzó kutatás-fejlesztési tevékenység sikeréhez (együttműködve a technológusokkal) az analitikusok reakcióelegyek, nyerstelemek, anyalúgok stb. vizsgálatával járulnak hozzá.

A szintézis gazdaságosságát jelentősen befolyásolják környezetvédelmi, munkaegészségügyi tényezők is: gyógyszerek, intermedierek, oldószernyomok meghatározása a gyártás környezetében, levegő és szennyvíz mintákban fontos analitikai feladat.

Itt említendőek meg a gyógyszeriparban gyakori szabadalomtörési perek analitikai vonatkozásai is. Mind a felperes támadásában mind pedig az alperes védekezésében döntő szerepet játszanak az analitikai mérések: olyan szennyezések kimutathatóságának vizsgálata, amelyek egy bizonyos szintézisútra jellemzőek.

### Mit hozhat a jövő?

Már érintettük a gyógyszerkutatás stratégiájának a közelmúltban elkezdődött és mai napig is tartó átalakulását. Az ezzel kapcsolatos új kihívásoknak az analitika a jelenleg rendelkezésre álló eszköztárral áll. annak célszerű továbbfejlesztésével eleget tud tenni. Folyamatosan szigorodnak a minőségi követelmények is. A gyógyszerkönyvek pl. még csak a 0,1% nagyságrendben jelenlevő szerves szennyezések iránt mutatnak érdeklődést, a nemzetközi harmonizációs törekvéseket tükröző ICH (International Conference of Harmonization) irányelveiben [15] és a kereskedelmi igényekben egyre gyakrabban kerül elő a 0,01%-os nagyságrend is. Ezzel már elérkeztünk a gyógyszerbiztonság szempontjából racionálisnak mondható határokhöz (vagy bizonyos esetekben már azok alá is mentünk). A követelmények további szigorodása azonban nem zárható ki, hiszen a gyógyszerek minősége a már említett nemzetközi konkurenciáért egyik csataterévé vált. Az analitikai kémia már jelenlegi fejlettségi fokán is meg tud felelni a jelenleginél nagyobb igények kielégítésének is. Az említett szabadalmi perekkel kapcsolatos analitikai tevékenységben pl. gyakran 0,0001–0,001% szinten jelenlevő szennyezések azonosítása és mérése a feladat, amit a jelenlegi eszköztárral meg lehet oldani.

Hogy módszertani szempontból hoz-e a 21. század olyan forradalmi átalakulásokat, amilyeneknek a múlt század második felében tanúi (és részesei) lehettünk, azt nehéz megjósolni. A jelenleg rendelkezésre álló technikák fejlesztésében, komputerizálásában, automatizálásában, robotizálásában még igen nagyok a kihasználatlan lehetőségek. Ezek területén minden bizonnyal nagy fejlődés várható. Hogy teljesen új fizikai – fizikokémiai elveken alapuló mérési módszerek meg fognak-e jelenni, az elsősorban a fizika fejlődésétől és a nagy műszergyártó cégektől függ.

Ami az emberi tényezőt, az analitikusok felkészültségét, speciális szemléletmódját, szaktudását, elhivatottságát illeti, a szerző szilárd meggyőződése, hogy ezekre még a jövő szuper-automatizált és komputerizált műszereinek korában is szükség lesz. Ezen a téren nagy feladatai vannak és lesznek az egyetemi analitikai képzésnek, továbbképzésnek és ezen belül a gyógyszer-analitika kiterjedt és színes világában való eligazodásra és aktív munkára való felkészítésnek.

#### IRODALOM

- 1 Görög S: *Magy Kém L* 53, 369–372 (1998)
- 2 Görög, S: *Fresenius J Anal Chem* 362, 4–8 (1998)
- 3 Kőszeginé Szalai H, Török I, Lipták J, Paál T: *Acta Pharm Hung* 71, 99–103 (2001)
- 4 Nyíredy Sz: *Trends Anal. Chem* 20, 91–101 (2001) valamint Tyihák E., Kalász H., Mincsovics E., Ferenczi-Fodor K. a dolgozatban idézett közleményei
- 5 Görög, S., *Gazdag, M*: *J Chromatogr. Biomed Appl* 659, 51–84 (1994)
- 6 Görög, S (ed.): *Identification and Determination of Impurities in Drugs*. Elsevier, Amsterdam, 2000
- 7 Görög S: *Spektrofotometriás gyógyszeranalízis*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1993; *Ultraviolet-Visible Spectrophotometry in Pharmaceutical Analysis* CRC Press, Boca Raton, 1995
- 8 Noszál, B., Sándor, P.: *Anal. Chem* 61, 2631–2637 (1989)
- 9 Tóth K.: *Szelektív érzékelők jelentősége a kémiai analízisben*. Székfoglalók a Tudományos Akadémián 1995–1998 (szerk Glatz F), IV, 1–43
- 10 Tolokán, A., Gödörházy, I., Horváth, V., Hrabéczy-Páll, A., Niegreis, Z., Kocsi, E., Horvai, G., Klebovich, I., Balogh-Nemes, K.: *J Chromatogr. A* 771, 35–43 (1997)
- 11 Görög S: *A gyógyszeranalitika szépségei*. Székfoglalók a Tudományos Akadémián 1995–1998 (szerk Glatz F), II, 1–11; *Gyógyszerészet* 40, 379–383 (1996); *Kémiai Közlemények* 82, 25–35 (1996)
- 12 Görög S: *Magyar Tudomány* 1025–1036 (1997)
- 13 Görög S: *Természet Világa* 132, 253–257, 310–312 (2001)
- 14 Paál T, Liptákné Csekey É: *Gyógyszereink toxikus bomlástermékei*, *A Gyógysz. Tud. Akt Kérdései* 6, 117–147 (1990)
- 15 The ICH Harmonization Process, IFPMA, <http://www.ifpma.org>

[Érkezett: 2001 szeptember 13.]