DOKTORI ÉRTEKEZÉS

A GYÓGYSZERES AEROSZOLOK FEJLŐDÉSTÖRTÉNETE

irta:

FEDINA LIDIA

gyógyszerész

KÉSZÜLT

A SEMMELWEIS ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

EGYETEMI GYÓGYSZERTÁR GYÓGYSZERÜGYI

SZERVEZÉSI INTÉZETÉBEN

IGAZGATÓ:

DR. ZALAI KÁROLY EGYETEMI TANÁR

BUDAPEST 1989

TARTALOMJEGYZÉK

I.BEVEZETÉS

1. A disszertàcio témavàlasztàsa és célja.1

II.IRODALMI RÉSZ

1. Az aeroszol gyógyszerforma meghatározàsànak történeti àttekintése.....2

2. Az aeroszol gyógyszerforma megjelenése a gyógyszerkönyvekben.....3

3. Az aeroszol gyógyszerforma ismertetése és föbb jellemzöi.....13

3.1.Technologiai jellemzök.....13

3.1.1.Nyomàs alatt lévö rendszerek technológiai jellemzöi.....13

a/ A rendszer alkotórészei.....13

b/ Aeroszol típusok.....16

c/ Az aeroszolok gyàrtàsa.....17

3.1.2.Mechanikus porlasztóval létrehozott aeroszol rendszerek.....18

3.2.Az aeroszol terápia területei,biologiai és fiziológiai vonatkozàsok.19

3.2.1.Inhalàcios kezelés.....19

3.2.2.Külsöleges kezelés.....22

a/ Börre alkalmazott aeroszolos készitmények.....22

b/ Nyàlkahàrtyàkra alkalmazott aeroszol készitmények..... 23

III.TÁRGYALÁSI RÉSZ

1. Az aeroszol gyógyszerforma elödei.....26

1.1.Füstölöszerek..... 26

1.2.Illékony,inhalációs terápiában felhasználható anyagok..... 27

1.3.Gyógyhatásu levegö.....28

2. Aeroszolok..... 28

2.1.Porlasztóval elöállitott aeroszolok.29

2.2.Tulnyomást biztositó hajtogázzal (propellans) készült aeroszolok.....31

2.2.1.A nyomás alatt csomagolt aeroszolok története.....32

2.2.2.A mechanikus porlasztó (pumpa) alkalmazása az aeroszoloknál.....47

2.3.Az aeroszol kutatás története Magyarországon..... 48

3. Aeroszol készitményekben felhasznált anyagok bemutatása (1970-1988).....59

4. Környezetvédelmi áttekintés.....72

4.1.Freonok szükségessége a gyógyszeriparban.....72

4.2.A Freon/ózon vita történeti áttekintése (1970-1988).....74

IV.MEGÁLLAPÍTÁSOK.....83

V.ÖSSZEFOGLALÁS.....87

IRODALOMJEGYZÉK.....91

I. BEVEZETÉS

1.A disszertáció témaválasztása és célja.

Disszertációm az aeroszol gyógyszerforma fejlődését mutatja be szakirodalomból gyüjtött és időrendi sorrendbe állitott tények alapján.

Munkám során arra törekedtem,hogy minél alaposabban megvizsgáljam a Ph.Hg.VII meghatározásának megfelelő gyógyszerforma múltját. E történeti tárgyú munkában nem kivánok részletesen kitérni hatástani, technológiai témakörökre. Ezeket csupán annyiban érintem, amennyit a gyógyszerforma történetének érthetővé tétele megkivàn.

Disszertációs munkám célja volt, hogy irodalmi adatok alapján bemutassam az aeroszol gyógyszerforma fejlödését, változását az öskortól napjainkig, valamint, hogy megfelelően szemléltessem az aeroszolos gyógyszerforma és gyógyszergyártás helyzetének időbeli változását Magyarországon a hazai és a külföldi adatok tükrében.

II. IRODALMI RÉSZ

1. Az aeroszol gyógyszerforma meghatározásának történeti áttekintése.

Az aeroszol szót először a kolloid kémiában használták, olyan szuszpenziókat ill. emulziókat jelölve, melyek közegében (gáz vagy levegő) 50 μ-nál kisebb átmérőjű részecskék vannak eloszlatva. Ezek a részecskék egyaránt lehetnek szilárdak, vagy folyékonyak. A kolloid kémiában így megkülömböztetnek por, füst és köd aeroszolokat.

Por: levegőben eloszlatott szilárd részecskék, melyek átmérője < 0,1 μ.

Füst: levegőben eloszlatott szilárd részecskék, leggyakrabban szén szemcsék, melyek átmérője < 0,01 μ. Jellemző még erre a formára az egyedi részecskék összecsapódása, amely több μ nagyságu szabálytalan szálakat eredményez.

Köd: levegőben eloszlatott vizcseppek, melyek átmérője 4-50μ.

Az aeroszol termékeket előállitó iparban az "aeroszol" szónak körülbelül ugyanaz a jelentése volt, mint a kolloid kémiában. Ez a meghatározás a megfigyelésen alapult. (1-3)

A kolloid kémiai szakirodalmon kivül az aeroszolokat elöször a CSMA (Chemical Specialties Manufacturers Association) határozta meg 1955-ben a következö módon:

"Finom szilárd vagy folyékony részecskék levegöben vagy gázban eloszlatott szuszpenziója mint a por,köd és a füst."(4)

Ez a meghatározás azonban nem foglalta magába a nagy nyomásu gázokkal (pl.nitrogén, széndioxid) készitett termékeket.Ezért nem sokkal késöbb uj megfogalmazás született az aeroszol termékekre, miközben az "aeroszol" kifejezés már általánossá vált.

A CSMA meghatározása az aeroszol termékekre:"A nagy belsö nyomás miatt öndiszpergáló,nyomás alatt álló tartályok folyékony,vagy komprimált (nagy nyomásu) gázzal töltve."(4,5)

2.Az aeroszol gyógyszerforma megjelenése a gyógyszerkönyvekben

United States Pharmacopeia

Az 1955.tájékán megjelent európai és amerikai gyógyszerkönyvekben még nem szerepel az "aeroszol" kifejezés. Legelöször 1970-ben, az Amerikai Gyógyszerkönyv XVIII. kiadásában jelenik

meg ennek a gyógyszerformának a meghatározása. A részletes leirás a következöket tartalmazza:

A gyógyszeres aeroszolok nyomás alatt lévő készitmények,melyek gyógyászati értékü hatóanyagot tartalmaznak külsöleges használatra és különböző testfelületekre juttatásra.
Az alkalmazott hajtógázok klórozott fluórozott származékai a metánnak és etánnak, szénhidrogénnek,mint a propán, bután,izobután, és olyan gázok, mint a nitrogén, széndioxid és nitrogénoxidul

Az aeroszollal finom köd, hab, félszilárd folyadék, vagy szilárd részecskékből álló permet állitható elő.
Az inhalációs célra alkalmazott aeroszolokban a részecskeméret kedvező, ha 10 µ alatt van.
A kétfázisu aeroszolok a hatóanyag hajtógázzal, hajtógáz keverékkel, vagy hajtógáz és más oldószer keverékével képzett oldatából állnak.
Szuszpenzió a hatóanyagnak a hajtógázban megfelelö segédanyaggal eloszlatott diszperziojából áll. A hab aeroszol egy emulzió, ami tartalmazza a hatóanyagot, felületaktiv anyagot, hidrofil vagy lipofil folyadékot és a hajtógázt. Ha a hajtógáz az emulzió belsö fázisában van(O/V tipus) tartós habot nyerünk, ha a hajtógáz a külsö fázisban van (V/O tipus) akkor spray-t,vagy hamar

szétesö habot kapunk.

Az aeroszolokat fém. vagy üvegpalackba csomagolják. Az üvegpalack lehet müanyaggal borított vagy bevonat nélküli. A fémpalackok ónbádog, rozsdamentes acél vagy aluminium alapúak, és lehetnek belül szerves alapu filmmel vagy egyéb korrózió védö anyaggal bevontak.
A szelepek folyamatos, vagy adagoló tipusuak lehetnek. Az adagoló szelepek olyan gyógyszerkészitményeknél használatosak, melyeknel fontos a pontos és ellenörzött gyogyszeradagolás. (6)

Österreichische Pharmacopeia

Másodiknak az 1981-ben kiadott Osztrák Gyógyszerkönyv foglalkozik az aeroszol gyógyszerformával. Meghatrozása a következöképpen foglalható össze:

A gyógyszeres aeroszolok olyan kolloid, mikro vagy makro méretü részecskéket tartalmazó diszperz rendszerek, melyekben a szilárd vagy gáz halmazállapotu anyagok gáz halmazállapotú közegben vannak eloszlatva. Ezek, mint köd, vagy por aeroszolok inhalációs célra, vagy felületi kezelésekre szolgálnak.

A részecskenagyság az alkalmazás módjának megfelelöen különbözö: orr, száj, vagy garat nyálkahártyákra alkalmazott készitményeknél 10 μ, a gégében és a légcsöben 5-10 μ, a bronchusok-

ban és alveolusokban 0,5-5 μ nagyságú. A részecskenagyság alsó határa 0,1-0,2 μ.
Az un. nedves köd 10 μ-nál nagyobb részecskéket tartalmaz,melyek gyorsan szétfolynak a kezelt felületen.

Gyógyszeres aeroszolokban a porlasztást vagy a hajtógáz nyomása,vagy gázáramlás biztositja.

A hajtógázoknak, főleg klórozott, fluórozott szénhidrogéneknek és a csomagoló anyagoknak (palack,szelep) a hatóanyagokkal összeférhetőeknek kell lenniük. A nyomás alatt lévő gyógyszeres aeroszolok csomagolásának meg kell felelnie az érvényben lévő, nagynyomású rendszerekre vonatkozó,pl. gőzkazán, előirásoknak.

Az aeroszol minősége függ a hatóanyag és a hajtógáz arányától,a folyadék felületi feszültségétől és viszkozitásától, a szelep és szórofej jellemzőitől. A minőség megitélésére a szóráskép vizsgálata a legalkalmasabb mód. Ez a szóráskup alakjának,ebben a részecskék eloszlási módjának és a részecskeméret eloszlásnak a vizsgálatát jelenti. Speciális szeleppel tompább szögü szoráskép nyerhető, de a szóráskép ennél a szelepnél is befolyásolható a nyomás, a szelep vagy a hajtógáz változtatásával.

A folyamatos áramlásu szelepek mellett

alkalmazhatók adagoló szelepek. Ezek minden egyes lenyomásra, bizonyos, mindig azonos mennyiségü hatóanyagot engednek ki. Az erőshatásu anyagokhoz csak adagoló szelepek használhatóak.(7)

Pharmacopeia Francaise

Az 1985-ben megjelent X. kiadású Francia Gyógyszerkönyv 1987-es kiegészitésében szerepel Franciaországban először az aeroszol gyógyszerforma meghatározása a következőképpen:

A gyógyszeres aeroszol készitmények olyan termékek, melyekben a ható és segédanyagok gáznyomás alatt vannak. A készitmények tartalmazhatnak egy, vagy több hatóanyagot, melyeket alkalmas kiképzésü szelepen keresztül aeroszol formában lehet a palackból kijuttatni.A gyógyszeres aeroszollal előállitható szilárd vagy folyékony részecskéket tartalmazó permet, köd, félszilárd folyadék, vagy hab. Az aeroszol formát létrehozó nyomást alkalmas hajtógáz biztositja.

Az aeroszol készitmény lehet oldat, emulzió vagy szuszpenzió. Gyógyszeres aeroszol alkalmazható bőr, nyálkahártyák, különböző testfelületek kezelésére, vagy inhalációs célra.

Aeroszol készitményekben gyógyszerhez általánosan elfogadott segédanyagok, pl. oldószerek, oldást elősegitő anyagok, felületaktiv anyagok felhasználhatóak, és szuszpenziókban a sze-

lep jó működésének biztositására lubrikáns anyagok.

A hajtogáz lehet folyékony gáz, pl. halogénalkán, vagy nagynyomásu gáz, mint a széndioxid, a nitrogén és a nitrogénoxidul. Az aeroszol palackban megfelelő nyomásérték beállitására gázkeverékek is alkalmazhatóak.

A gyógyszeres aeroszolt nyomásálló fém, üveg, müanyag tartályokba, vagy ezek keverékéből előállitott palackokba csomagolják. A tartálynak összeférhetőnek kell lennie a gyógyszeres rendszerrel. Az üvegpalackot müanyag bevonattal kell ellátni. (8)

Magyar Gyógyszerkönyv, Ph.Hg.VII

Magyarországon az 1987-ben kiadott VII. Magyar Gyógyszerkönyv tartalmazza először az aeroszol gyógyszerforma meghatározását. Ez a megfogalmazás a következőképpen hangzik:

"Az aeroszol, mint gyógyszerforma a kolloid méretet megközelitő aerodiszperz rendszerek előállitására alkalmas, a rendeltetésüknek megfelelő mikrobiológiai tisztaságu és porlasztás után felhasználásra kerülő gyógyszerkészitmény. Rendeltetése szerint lehet belégzésre (inhalasola), a bőrfelület befedésére, ill. más helyi kezelésre (pl. testüregek) szánt oldat, emulzió, szuszpenzió és por. A porlasztáshoz készülékek hasz-

nálatosak, melyek levegő, ritkábban vizgőz átfuvatásával működnek. Használnak belégzéskor szívóhatással működtetett forgótárcsás porlasztókat és más ilyen célra engedélyezett porlasztókat.
Az aeroszolok legnagyobb részt azonban tulnyomást biztosító hajtógázzal (propellans) külön e célra készült ugynevezett aeroszolos palackokban kerülnek forgalomba. A palackok a folyamatos vagy adagolt porlasztásra, egyes esetekben habképzésre alkalmas szórófejjel ellátott szeleppel zárható üveg, fém, vagy műanyag tartályok." (9)

Pharmacopeia Helvetia

Ugyancsak 1987-ben, Svájcban, a VII. Svájci Gyogyszerkönyv foglalkozik először az aeroszol gyógyszerforma megfogalmazásával. Meghatározása a következőképpen foglalható össze:

Az inhalációs gyógyszerkészitmények aeroszol formájában (folyékony részecskékből álló köd, vagy szilárd részecskékből álló por aeroszol belélegezve a légutakban helyi hatást, vagy a hatoanyag felszivódása után általános hatást érnek el. Tartalmazhatnak egy, vagy több hatóanyagot, vizes oldatban, szuszpenzióban, vagy O/V emulzióban.

Segédanyagként tartalmazhatnak oldószert, oldáselősegitő anyagokat, felületaktiv anyagokat, tartósitó szereket. Zsiros olajokat és fo-

lyékony szénhidrogéneket nem lehet porlasztáshoz alkalmazni.

A inhalációs porok egy,vagy több, megfelelő aprítottságu hatóanyagot tartalmaznak. Ezeket közömbös anyaggal hígitani lehet. A por forma helyett granulátum szemcsék is alkalmazhatóak, melyek a nyomás,vagy más mechanikai behatás alatt könnyen szétesnek. Az inhalációs porok meg kell, hogy feleljenek a porokra vonatkozo általános előirásoknak.

Aeroszolt levegő,vagy megfelelő hajtógáz áramával porlasztással lehet előállitani.

A gyógyszeres aeroszolokhoz alkalmazhatóak folyamatos áramlásu,vagy adagoló szelepek.

A folyadék köd aeroszollá történő diszpergálása különleges inhalációs készülékkel történik,melyben a folyadékot nyomás segitségével hajtjuk át a fuvokán,vagy szelepen.Ilyenek pl.a vizzel töltött és fütött párologtatók,vagy a hajtógázas termékek.A nagynyomású rendszereknek meg kell felelniük a nyomás alatt csomagolt termékekre vonatkozo általános előirásoknak.A köd aeroszolokban a részecskeméret,a mennyiség,a hatóanyagtartalom,a koncentráció és az aeroszol hőmérséklete a gyogyászati alakalmazásnak megfelelő legyen.

Illékony agyagok belélegeztetése azok

forró vízbe való öntésével,a vizgőzzel történik. (10)

British Pharmacopoeia

Angliában az Angol Gyógyszerkönyv 1988-a kiadása tartalmazza elöször az aeroszol gyogyszerforma meghatározását. Bár, már 1980-ban, az elözö kiadásban szerepel a "spray" cimszó. Ekkor azonban még csupán egy gyógyszerkészitményt említ (Adrenalin - Atrropin Spray), a gyógyszerforma leirását még nem közli.

Az 1988-as Angol Gyógyszerkönyv megfogalmazása a következöképpen foglalható össze:

A nyomás alatt csomagolt inhalációs termék, adagolt gyógyszerkészitmény, általában egy, vagy több hatóanyag oldata, emulziója,vagy szuszpenziója.A nyomást megfelelö hajtogáz,vagy hajtogáz keverék biztositja. A belélegeztetésre használt készitményböl a hatóanyag megfelelö kiképzésü adagoló szelepen át jut ki.

A gyógyszerkészitmény elöállitásakor biztositani kell a belélegeztetésre alkalmas részecskeméretet. Mivel a hatóanyag egy része beletapad a szórófejbe, a beteg rendelkezésére álló adag kisebb,mint a szelep által adagolt tényleges mennyiség.

A hajtógáz lehet folyékony,pl. freon, vagy nagynyomásu gáz,pl. széndioxid. Gázkeverékek

is alakamazhatóak a megfelelö nyomás és spray jellemzök biztositására.

A nyomás alatt csomagolt inhalációs készitményekben alkalmazhatóak a szokásos segédanyagok és oldoszerek, pl. oldást elösegitö anyagok, emulgeáló-, szuszpendáló szerek, és a szelep beragadását gátló kenö anyagok.

A nyomás alatt csomagolt készitmények előállitása olyan környezetben kell, hogy történjen, ami megközeliti az aszeptikus gyártási körülményeket.(11)

Az általam tanulmányozott nyugatnémet és japán gyógyszerkönyvek legutolsó, 1987-os kiadá-sai még nem tartalmazzák az aeroszol gyógyszer-forma meghatározását. (12,13)

Megállapitható tehát, hogy az aeroszol gyógyszerforma meghatározásának gyógyszerkönyvi megfogalmazása a különböző országokban napjainkban történik. Hazánk ebben a munkában igen jó, élenjáró helyet foglal el.

3.Az aeroszol gyogyszerforma ismertetése és főbb jellemzői.

3.1.Technologiai jellemzők.

A Ph.Hg.VII meghatározása alapján az aeroszolok technologiai szempontból két csoportba sorolhatók.

3.1.1.Nyomás alatt lévő rendszerek technologiai jellemzői.

Ezen belül a folyékony hajtógázzal töltött (pl. Freon), és a komprimált hajtógázzal töltött (pl. széndioxid,nitrogén) rendszerek.
A folyékony hajtógázzal működő aeroszolok esetén további alcsoportokat alkot a folyamatos, vagy adagoló szelepek választása.

a/ A rendszer alkotorészei:

A palack,hajtógáz,a palackban lévő hatoanyag(ok) a szelep es a szorófej tulajdonságai együttesen határozzák meg azokat a jellemzöket, mint pl.részecskeméret eloszlás,szelep egyenletes működése, adagolo szelepek esetén a dózistömeg,kiszabadulási sebesség,nedvesitő képesség,a spray hőmérséklete,hab állománya,vagy a folyékony rendszer viszkozitása.

Az a jellemző,amely alapján mégis egységes csoportot képeznek a sokféle termékek,az,hogy mind hajtógázt tartalmaz.(14,15)

Hajtógázok:

A hajtógáz biztositja azt a nyomást az aeroszol rendszerben,mely segitségével az anyag kijut a palackból,és más anyagokkal elegyedve kialakitja a megfelelő fizikai formát. A hajtógáz lehet folyékony,vagy komprimált gáz,melynek nyomása meghaladja a légköri nyomást. Ilyen feltételeknek felelnek meg a különböző szénhidrogének,főleg a metán és etán klórozott,fluórozott származékai.A komprimált gázok közül a széndioxid,nitrogén, nitrogénoxidul.

Gyakran alkalmaznak gázkeverékeket, hogy az legmegfelelőbb nyomást,kiszabadulást és spray jellemzöket beállitsák. Egy jó gázkevereék biztositja a megfelelö nyomásviszonyokat,és összeférhető a többi,gyógyszerformulálásban felhasznált anyaggal. (14,15)

Szelepek:

A szelep elsödleges feladata,hogy szabályozza a hatóanyag és hajtógáz kiszabadulását a palackból. Az aeroszol spray jellemzöit a szelepnyilás mérete,száma és helyzete döntően befolyásolja.

A legtöbb aeroszol szelep folyamatos kiáramlást biztosit,és ezek főleg külsőleges készitményeknéi használatosak.A szájon,vagy orron át belélegeztető gyógyszerelés gyakran használ adagoló szelepeket, melyek minden alkalmazáskor egyenletesen ugyanakkora dózist bocsátanak ki. Igy erős hatású készitmények adagolására is lehetőség van.

A szelep alkotórészeinek összeférhetőeknek kell lenniük a hatoanyaggal és a gyógyszerformulálás segédanyagaival.

Az adagoló szelep adagolásának megadott türéshatáron belül állandónak kell lennie. A VII. Magyar Gyógyszerkönyv (Ph.Hg.VII.) előirásának megfelelően (K/g 5.2.3.2 cikkely) a kifuvatható egyes adagok átlagtömege 10%-on belül egyezzen meg a készitményre vonatkozó részletes előirásban megadott értékkel. (9)

Szórófejek/adapterek:

A szórófejek/adapterek illeszkednek a szelep "stem" részéhez, lenyomásuk,vagy elmozditásuk nyitja a szelepet,és ezek irányitják a permetet a kezelni kivánt helyre.

A szórófej/adapter mutatja az irányt,amerre a permet távozni fog,és megvédi az emberi ujjakat a hajtógáz hütő(fagyasztó) hatásától.

A szórófej/adapter "száj"nyilás változtathatósága lehetöséget nyujt a méret és élesség megválasztásához. A "száj"nyilás mérete,az adagoló kamra formája,a hajtógáz tulajdonságai és a gyógyszerformulálás határozzák meg a spray,hab fizikai jellemzöit. Inhalációs célra olyan szórófej/adapter használható,amely biztositja a megfelelö részecskeméretet.(14,15)

Tartályok:

Az aeroszol tartályok/palackok általában üveg, müanyag,fém vagy ezek együtteséböl készülnek.Az üvegpalackoknak maximálisan ellenállóknak kell lenniük nyomással,ütödéssel szemben.A müanyag alkalmazható az üveg bevonataként,hogy fokozza az ellenálló tulajdonságokat,vagy,hogy bevonja a fémtartályok felületét korrozióvédelemre,és,hogy fokozza a gyógyszeres rendszer stabilitását. Alkalmas fémek:ónbádog,rozsdamentes acél és aluminium.(14,15)

b/Aeroszol tipusok:

Kétfázisu (gáz és folyadék),vagy háromfázisu (gáz,folyadék és szilárd,vagy folyadék) rendszerüek lehetnek az aeroszolok.

A kétfázisu aeroszol a hatóanyag(ok) a

hajtógáz gáz fázissal egyensúlyban lévő folyadék részével képzett oldata.Az oldószer lehet a hajtógáz vagy hajtógáz keverék és oldást elősegitő anyagok keveréke,mint pl. az alkohol, propilénglikol, polietilénglikol, melyeket gyakran alkalmaznak a hatóanyag(ok) oldékonyságának növelésére.

A háromfázisu aeroszolok a hatóanyag szuszpenziójának,vagy emulziójának a hajtógázzal képzett elegyét jelentik.

A szuszpenzió áll a hajtógáz folyadék részében megfelelő segéedanyagok,mint pl.nedvesitő anyagok,szilárd hordozók (talkum,kolloid szilikát) segitségével diszpergált hatóanyag(ok)ból.

A hab aeroszolok egy,vagy több hatóanyagot tartalmaznak,felületaktiv anyagot,hidrofil, vagy lipofil folyadékot és hajtógázt.Ha a hajtógáz a belső fázisban van (O/V típus) stabil habot kapunk,ha a hajtógáz a külső fázisban van (V/O tipus) akkor spray-t,vagy könnyen szétesö habot kapunk.(14,15)

c/Az aeroszolok gyártása:

Az aeroszolokat általában a két előállitási mód egyikével gyártják.

A "hideg töltés":0 Celsius fok alá hütött rend-

szerben keverik bele a hatóanyagot az ilyen körülmények között folyékony halmazállapotu, hajtógázba, majd hidegen zárják a rendszert (a szeleppel). A töltés és zárás közti időtartam alatt a hajtógáz kismértékü párolgása elég a palack légterének levegömentesitésére.

A "nyomásos töltés" folyamán a gyógyszeres rendszer szobahőmérsékleten kerül a palackba, és a hajtógázt lezárás után a szelepen át nyomják a rendszerbe töltögéppel (ez a szelepen át töltés), vagy a szelep alatt fujják be a palackba közvetlenül zárás előtt (ez a szepelsapka alatti töltés). A "nyomásos töltés" mindkét esetében vakummal, vagy kis hajtógáz a gyógyszeres rendszerhez való juttatásával, a hajtógáz töltés előtt levegömentesiteni kell a palack légterét.

A gyártásközi ellenörzési folyamat a megfelelő gyártás figyelését és a töltetsuly ellenörzését jelenti. A késztermékeket nyomás és szivárgási tesztnek vetik alá. (14,15)

3.1.2. Mechanikus porlasztóval, létrehozott aeroszol rendszerek

Ezen belül alcsoportokat képeznek az aeroszol palackba töltött, mechanikus porlasztóval müködtetett aeroszolok és a más gyógyszerformában, pl.

kapszula előállított készitmények,amelyeket megfelelő készülékkel (pl. spinhaler berendezés ld. III. rész 2.1.) lehet belégzésre alkalmas aerodiszperz formába hozni.

Ezek a gyógyszerkészitmények valójában előállitásuk technológiája szempontjából oldatok, emulziók, porkeverékek, és ezen rendszerek általános tulajdonságaival jellemezhetőek.Csupán az adagolás módja különbözteti meg ezeket az aeroszolokat a valódi oldatoktól, emulzioktól és porkeverékektől. Alkalmazásuk ugyanis alkalmas készülékkel való porlasztással történik. A porlasztás minőségét pedig a porlasztás módja határozza meg, ami a gyógyszeres rendszer fizikai-kémiai tulajdonságai mellett függ a porlasztó berendezés technikai megoldásától, müszaki adataitól.

3.2.Az aeroszol terápia területei, biológiai és fiziologiai vonatkozások.

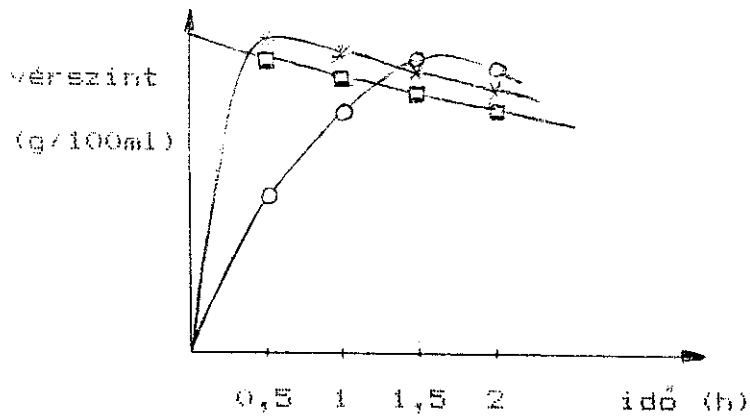
Az aeroszol terápia két fő területre irányul,az inhalácios és a külsőleges kezelésre.

3.2.1.Inhalácios kezelés

Az aeroszolok alkalmazhatosságának tekintetében a legkézenfekvőbb és legnagyobb multu az inhalá-

cios kezelés. Már az őskorban éltek ezzel a gyógyszerelési móddal,hiszen a tűzre dobott növényi anyagok füst formájában a tüdőbe jutottak. A tüdő pedig köztudottan kiváló felszívódási terület.Ezt az 1.ábrán a vérkoncentráció változásával szemléltetem (16):

1.ábra.A vérkoncentráció időbeli változása különböző gyogyszeradagolási módok esetén



o extravascularis adagolás (po,im,sc,stb.)

* inhalációs adagolás

□ intravénás adagolás

Mivel a disszertációnak nem célja az inhalációs terápia részletes magyarázata,hiszen ezt bármely aeroszolos vagy pulmonológiai szakkönyv megteszi, csupán néhány jellemző adatot kívánok megemliteni az inhalációs kezeléssel kapcsolatban.

Minden gyógyszer adagolás hatékonysága függ a szervezetbe bejuttatott hatóanyag mennyi-

ségétől.Az inhalációs kezelés során a hatóanyagnak keresztül kell jutnia a felső légutakon,hogy az alsó légutakban az alveolusok felszívó felszínére kerüljön. Ehhez meghatározott részecskeméretet kell a gyógyszerformában biztositani. Számos modell és mérési eredmény vonatkozik erre a témára. Aiche,J.M. és Dolovich,M.B. (17,18) mérései szerint a légzőrendszer meghatározott szakaszáig lejutó részecskék nagysága:

orrüreg	> 30 μ
légcső	20-30 μ
bronchusok és bronchiolusok	10-20 μ
bronchiolus végek	3-5 μ
alveolusok	< 3 μ

Az inhalációs kezelés hatékonysága tehát igen erősen függvénye a hatóanyag részecskeméretének.

Az inhalációs terápia főleg az asthma, bronchitis és allergiás kórképek kezelésében játszik szerepet,de egyéb kezelésekben,pl.hormonok szervezetbe juttatására is felhasználható. Diagnosztikai céllal belélegeztetni anyagokat,pl. izotopokat ugyszintén ebbe a témakörbe tartozik, ha nem is kifejezetten a gyógyszeres kezeléshez. (Adagolási azonosság miatt,bár nem tartoznak az aeroszolok közé,meg kell említeni az inhalációs

narkotikumok csoportját,melyek a tüdőn át felszívódva fejtik ki hatásukat.)

Az általam tanulmányozott terméklisták (19-27) alapján az inhalációs aeroszolokat terápiás hatás szerint,fontossági sorrendben,a következő csoportokba sorolom:

-Antiasthmatica (pl.Aldecin,Auxiloson,Pulmicort)

-Antiallergica (pl.Aarane,Intal,Viarox)

-Expectorantia/Antitussiva (pl.Inhalol Eukalyptus, Mistabronco, Sicol)

-Atituberkulotica (pl.Tebesium-s-250)

3.2.2.Külsőleges kezelés

A második legrégebbi terápiás csoport a külsőlegesen alkalmazott aeroszoloké,de ezek története már korántsem nyulik vissza olyan régre,mint az inhalációsoké.

külsőleges alkalmazáson a bőr és nyálkahártyák kezelését értjük.

Az általam tanulmányozott terméklisták (19-27) alapján a külsőleges alkalmazásu aeroszolok terápiás hatás szerint, fontossági sorrendben, a következő csoportokba sorolhatók:

a.Bőrre alkalmazott aeroszolos készitmények:

- Dermatica (pl.Cutemol Lösung, Mucaderma, Panthenol)

- Fungicida (pl.Canesten, Chinofungin, Mycospor)
- Antiseptica (pl. Arugeen, Buraton Liquid, SH 3 Derma Spray)
- Folyékony kötözöszerek (pl.Hansaplast sprühpflaster, Nebacetin Sprühverband, Plastubol)
- Antibiotica (pl. Gentamycin, Leukase, Polybactrin)

b.Nyálkahártyákra alkalmazott aeroszol készitmények

- Szájban vagy sublingualisan alkalmazott készitmények:

Koronáriákra ható szerek (pl.Coro-Nitro Spray, Gilustenon Spray, Nitrolingual)

Antiseptica (pl.Alformin, Betadine, Hexoral)

- Vaginalis készitmények:

Chemotherapeutica (pl.Enax-Gyn-H, Eriosept)

Contraceptiva (pl.Delfen, Patentex)

- Nasalis készitmények:

Rhinologica (pl.Balkis, Nasivin, Rhisocon)

Antiallergica (pl.Duracromon, Lomupren, Lomusol)

Hormonkészitmények (pl.Kryptocur, Syntocinon, Vasopressin-Sandos)

Vakcinák (pl.I.R.S. 19, Rhinovac, Solmunan)

3.2.3.Az aeroszolok terápias értékét meghatározó és befolyásoló tényezők: (28):

- élettani tényezök;

a felszivó felület minősége,állapota;

a kezelt szervezet állapota;

a gyogyszeres aeroszol és a felszivó felület egymásra gyakorolt hatása.

- A gyogyszer készitmény,jelen esetben aeroszol készitmény, fizikai-kémiai tulajdonságai;

a hatóanyag molekula fizikai - kémiai jellemzői;

a gyógyszerformuláláshoz felhasznált segédanyagok fizikai - kémiai jellemzői.

- A porlasztás minőségét;

a szelep vagy mechanikus porlasztó (pumpa) alkalmazása;

az adagolo,vagy folyamatos áramlású szelep;

a hajtógáz mennyisége,minősége;

a nyomásviszonyok;

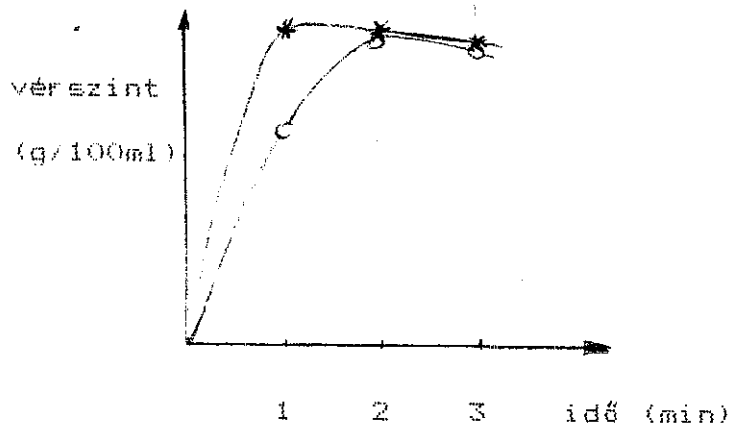
a szelep/pumpa kiképzése,müködési elve;

a szórófej müszaki adatai, és

a szórófej minősége határozzameg.

A porlasztás minősége végsősoron a részecskeméretet és a spray képet jelenti, és a hatás szempontjából annyira fontos tényező,hogy egy adott hatóanyagnál az aeroszol gyógyszerforma alkalmazásának létjogosultságát indokolhatja meg.
Laboratóriumi méréseink alapján a 2.sz.ábrán szemléltetem,hogy ugyanaz a hatóanyag ugyanabban az adagban spray formában lényegesen gyorsabban felszívódik,mint a tabletta.Használata tehát a tablettával szemben indokolt.

2.ábra Nitroglicerin sublingualis tabletta és spray vérszint/idő grafikon



o sublingualis tabletta

* sublingualis spray

III.TÁRGYALÁSI RÉSZ

Disszertációm tárgyalási részében két csoportra osztva foglalkozom az aeroszol gyógyszerforma áttekintésével. Az első részben az aeroszolok elődeit, a másodikban pedig a Ph.Hg. VII meghatározásának megfelelő aeroszol gyógyszerformát ismertetem.

1.Az aeroszol gyógyszerforma elődei:

1.1.Füstölőszerek

A füst belélegeztetésével való gyógyitás az őskortól egészen napjainkig végigkiséri az emberiséget.

A középkorban, a nagy járványok idején (főként pestis) kéngyertyák, ill. kén és illóolajos növényi részeket tartalmazó füstölők alkalmazásával próbálták a levegőt fertőtleniteni.

Számos készitményt ismerünk, pl.a XVIII. - XIX. századból. (Pl. Pulvis fumalis arthriticus, Pulvis fumalis carminativus, Pulvis fumalis matricalis). Ekkor a füstoölőszerek éppen olyan általános gyógyszerformának számitottak, mint ma pl.a tabletták. Még a babona ellen is használ-

tak füstölőszert (Pulv.fum.ad incantaciones),és ezt orvos irta fel szabályszerüen receptre. (29)

A magyar gyógyászatban 1977-ben még hivatalos az asthma elleni cigaretta,a gyógyászati füstölőszerek utolsó hazai képviselője,ami belladonna,hyosciamus és stramonium levelek füstjét lélegezteti be az asthmás beteggel.(20) Napjainkban a civilizált világban a modern gyógyszerkészitmények kiszoritották a füstölőszereket a gyógyászatból (hazánkban már egy sem hivatalos).(21)

1.2.Illékony, inhalációs terápiában felhasználható anyagok

A vizgőzzel inhaláltatás szintén ősi gyógyszerelési forma.A párologtatóban a vizgőz az illékony szilárd vagy folyékony hatóanyag gáz halmazállapotú molekuláit viszi magával,és a beteg ezt lélegzi be. Ez a forma egyértelmüen csak illékony anyagok adagolására alkalmazható. Ilyen kezelést végzett már,irásos dokumentumok alapján i.e.400-ban Hippokrates is.Forró gőzökkel nádcsövön át juttatta be a betegbe a hatóanyagot (hatóanyagokat),de az ajkakat nedves rongyokkal védeni kellett a leforrázódástól. (30)

Említést érdemelnek még azok az anyagok pl.mentol,kámfor, eucalyptol, melyeket vizgőz nélkül

lehet belélegeztetni nagy göznyomásuk következtében. Hivatalos készitményként az "Ammonia párnát" (ájulás esetére) és az "Amylnitrit párnát" (angina pectoris és spasztikus migrén kezelésére) használják Magyarországon.

1.3.Gyógyhatásu levegö

Már az ókorban ismert volt a környezetváltozás gyógyitó hatása. Léguti megbetegedések esetén az orvosok gyakran küldték tehetösebb betegeiket a tengerpartra gyógyulni.Ott ugyanis a hullámtörés vizporlasztó hatására a levegö finom, sóban gazdag permettel telik meg,igy hatalmas, szabadtéri inhaláltató kamraként müködik, tehát része a belélegeztetésses terápiának.(31) Hasonló a helyzet a párás,sós levegöjü barlang kúrák esetén

2.Aeroszolok

A Ph.Hg.VII meghatározásának megfelelöen az aeroszolok két nagy csoportra oszthatók.Az egyik a porlasztó készülékkel létrehozott aeroszolos rendszereket,a másik a nyomás alatt csomagolt készitményeket tartalmazza.

2.1.Porlasztóval előállitott aeroszolok.

A porlasztó aerodiszperz rendszert állit elő.Ugy müködik,hogy,a gyógyszer oldatba nyuló kapilláris cső fölött,gyorsan áramló levegö vakuumot hoz létre, ezáltal felszivja,és terelőlapoknak ütközteti a gyógyszeres folyadékot.Igy 5 µ-nál kisebb cseppek állithatók elö. A porlasztó finom ködöt képez. Hátránya, hogy tisztitást igényel, a gyógyszer fertőződhet benne (tehát steril adagolásra nem alkalmas),és nem adagolható pontosan E hátrányok ellenére azonban nyugateurópában ma is széleskörben alkalmazott ez a típusu aeroszol (22-27) Ilyenek például:

Atrovent R (Boehringer Ingelhelm)

Asthmacolat R (Galenika Hetterich)

Berotec R (Boehringer Ingelhelm)

Bronchovydryn R (Searle)

Sultanol R inhalationslösung (Glaxo)

Az emlitett módszerrel csak folyékony,ill. oldat vagy emulzió formában lévő hatóanyagokat lehet porlasztani.

A porok adagolására más rendszerü,de szintén levegö hajtóanyagú készülékek kerültek kifejlesztésre.Ezeket ma is elterjedten használ-

ják.Pl. A "Fisons" cég által előállitott "Intal kapszula pro inhalationem" "Spinhaler" készülékkel porlasztva.

A "spinhaler" készülék müködése:

A beteg behelyezi a kapszulát a porlasztóba, és a készülék alsó és középsö részének összetoölásával a "spinhalerbe" épitett két tüvel kilyukasztja. Ezután a porlasztó "szopóka" részét a szájába véve erőltetett belégzéssel, lélegzése szivóerejével, juttatja a tüdejébe az orvosságot. A por egyenletes áramlását, és az estlegesen összetapadt szemcsék szétválasztását a porlasztóba épitett forgótárcsa valósitja meg. Ezt is a belégzés szivóereje hozza mozgásba.

Az aeroszolok ezen formái már korántsem tekintenek vissza olyan szép múltra,mint a füstölők,vagy párologtatók,hiszen bonyolultabb megoldásu készülékeket igényelnek.A müanyagok századunkra jellemzö elterjedése tette lehetövé,hogy széles körben,olcsón,egyéni használatba kerüljenek a porlasztók. Régebben a tüdőszanatóriumok és kórházak engedhették csak meg maguknak az inhalációs terápia ily módon történő alkalmazását, csoportos és egyéni kezelések keretében.

Ma is használnak kórházakban ultrahanggal működő porlasztókat. Az ultrahangos porlasztó e-

lektromos árammal létrehozott kb. 2,5Mc/s frekvenciáju ultrahanggal porlasztja a gyógyszeranyagot. Az íly módon nyert átl. 2 µ méretü hatóanyag szemcsék csoportos kezelés esetén inhalációs kamra légteréből, egyéni kezelés esetén arc-maszkon vagy száj-adapteren át jutnak belélegzéssel a beteg tüdejébe.(32,33)
Lényegesen egyszerübb azonban a beteget,amennyiben egyébként nem szorul kórházi ápolásra,hazavihetö készülékkel kezelni.
Nyugateurópában évtizedekkel elöbb és jóval szélesebb körben terjedtek el az egyéni folyadék, ill. por porlasztók. Hazánkban a hetvenes évektöl a "Fisons" cég által gyártott "Intal" és késöbb "Rynacrom" készitmények állnak a súlyos asthmások rendelkezésére.

2.2.Túlnyomást biztositó hajtógázzal (propellans) készült aeroszolok.

A nyomás alatt kiszerelt gyógyszeres aeroszol készités csupán a múlt század elején kezdődött. Különleges gyógyszerformáról van azonban szó, amely speciális rendszert igényel. A porlasztás, a nagy felületre eloszlatott finom permet,nem csak gyógyszerhatástani nézöpontból jelent e-

lőnyt, hanem a technika és ipar sok más területén is. Valójában tehát a gyógyszeres aeroszolok kifejlődése nem más,mint egy nyomás alatt lévő , porlasztásra alkalmas rendszer létrehozása. A történeti áttekintés során tehát nem lehet csak gyógyászati szempontokat figyelembe venni. Ezért a továbbiakban együtt tárgyalom,és mutatom be irodalmi adatok alapján a gyógyszerforma,a hatóanyag,a palack,szelep és a mechanikus porlasztó fejlődését, sokszor az ipar egyéb területeiről származó, az aeroszolok fejlődését elő - mozdító ötletek megemlitésével, (pl. a hütőgépipar szerepe a Freonok felfedezésében).

2.2.1.A nyomás alatt csomagolt aeroszolok története

A tulnyomást biztositó hajtógáz anyag-porlasztó hatására a mult század elején figyeltek fel. Ezt a felfedezést tekinthetjük a nyomás alatt forgalombakerülő gyógyszeres aeroszolok kiindulópontjának.

1825-től 1988-ig követem a nyomás alatt csomagolt aeroszolok történetét. Irodalmi adatok alapján kiemelem azokat az éveket,amikor e gyógyszerforma fejlődését elörelendítő felfedezések születtek. Mivel a hajtógázok,palackok, szelepek

alkalmazási lehetőségek és gyártási módok fejlődése párhuzamosan történt,nem törekedtem csoportositásra, egyedüli vezérfonalnak, ami történeti tárgyu munkában természetes is, az időrendiséget tekintettem.

1825-1942.- Az aeroszol kutatás és szakirodalom szempontjából az az időszak,amikor az aeroszol készités összes alapelvének felderitése és megfogalmazása megtörténik.Kezdve attól,hogy tulnyomás hatására szük nyiláson át folyadékot lehet kispriccelni,a finom permet előállitásának elméletéig.

1825.- A szakirodalomban először említenek gázokkal,mint a széndioxid és a nitrogénoxidul, habositott készitményt,ill. előállitási módot,jelen esetben fagylalt készitéssel kapcsolatban.(34)

1837.- A széndioxidot különböző töltési eljárásokhoz (pl. asztali borok letöltéséhez) említik,mint hajtóanyagot.(34)

1862.- Lynac benyulós szeleppel ellátott,széndioxiddal hajtott ásványvizes rendszert szabadalmaztat.(35)

1882.- Tejtermékek letöltéséről történik említés széndioxid és nitrogénoxidul hajtógáz segitségével.(34)

1889.- Helbing és Pertsch folyékony hajtóanyagként szabadalmaztatja a metil-,és etil-kloridot.

Megjelenik az első aeroszolos készitmény,az etil-klorid,helyi érzéstelenitésre használható spray, és széles körben alkalmazzák kórházakban és rendelőintézetekben.Mérföldkő ez az aeroszolok történetében. Egy egyszerü,etilkloriddal töltött üvegcső, szelepszerü zárással a végén, amiből a kézmelegtől megnövekedett nyomásu hatóanyag a kinyitott szelepen át kispriccel a beszórni kivánt felületre.(36) (Ma is létezik,és forgalomban van ez a készitmény.)

Dél Amerikában ügyes üzletemberek másként alkalmazták ezt a sprayt. Olcsó kölnivel keverték az etilkloridot,és a perui karneválon a résztvevők ezzel permetezhették egymást Valójában,és jellemzően a "homo ludensra",ez az első igazi aeroszol,ez a karnevali illatszer,amiben hajtóanyagot használnak a hatóanyag,jelen esetben kölni,porlasztásához. A rugós,gumis egyszerü szelep nem ad ugyan valódi permetet,de finom sugárban spricceli ki az illatos folyadékot.(36)

1899.- Helbig és Pertsch szabadalmat tesznek közzé metil-vagy etilkloridba kevert filmképző anyag folyékony sebkötözőként történő alkalmazásának lehetőségéről. (37)

Előtérbe kerül a finomabb permet elérésére irányuló kutatás.

1901. - Leirják a szelepbe épitett expanziós kamra sprayfinomitó szerepét. (38)

1901-1933. - Gebauer és Rotheim szabadalmai tisztázzák a szelep szerkezete és az alkalmazott hajtóanyag milyensége közti összefüggéseket.

1902. - Gebauer dezinficiens sprayt készit, szappanos etilkloridos rendszert, majd egy keveréket tapaszok eltávolitására. (39)

1903. - Moore széndioxiddal hajtott parfümöket készit. (40)

1921. - Moobley folyékony antiszeptikumok kipermetezésére ajánlja a széndioxidot. (41)

1927. - Rotheim szabadalmat tesz közzé metilklorid hajtóanyagként, rovarirtóban való felhasználásának lehetőségéről. Egyéb termékbe toxicitása miatt nem ajánlja. Ennek ellenére a kozmetikai ipar mégis alkalmazza egészen 1984-es betiltásáig. (42)

1930. - A hütőipar számára nem toxikus anyagokat keresve Midgley, Henne és McNary szintetizálják a diklor difluor metánt, a Freon 12-t (43)

Ugyanebben az évben a "Du Pont" és a "General Motors" (USA) uj vállalatot alapit "Kinetic

Chemicals Inc." néven a Freon 12 gyártására.(44) Ujabb mérföldkö az aeroszol történetben ez az esemény, mert a folyékony fluorokarbon hajtóanyagok felfedezésével óriási fejlödés indul meg az aeroszol ipar minden területén. A gyógyszeripar természetes óvatossággal csak 1949-re válaszol erre a felfedezésre termékkel,és eközben nagyon sok minden történik.

1931.- A triklor monofluor metán,Freon11 fölfedezésének,és az elsö Freonnal müködö hütöszekrény elöállitásának az éve.
Rotheim szabadalma a dimethyl étert uj hajtóanyagként lakkok,szappanok, kozmetikumok permetezéséhez ajánlja. Megfigyelései eredményeként publikálja a permetfinomság és a hajtóanyag százalékos mennyisége közti összefüggést.(45)

1933.- Rotheim további felfedezésekkel gazdagitja az aeroszol tudományt.(46) Az izobutánt, metilnitritet, vinilkloridot és az etilén-dikloridot tartja alkalmas vivöanyagnak celluloz lakkok, gumibevonatok, gombaölö szerek és kozmetikumok porlasztására.
Midgley,Henne és McNary a hajtóanyagok tüzoltásban felhasználható szerepéröl tesznek közzé szabadalmat. Föleg a Freon 12-t ajánlják, hogy a tüzoltó anyag tartályból való kijuttatásához szükséges nyomást biztositsa.(47) Ez az elsö al-

kalom, hogy Freont hajtóanyagnak ajá_nlanak,hiszen eddig csak a hütőipar számára jelentett ujdonságot.

1934. - Uj Freonok felfedezésének az éve. A diklor tetrafluor etánt, (Freon 114) és a triklor trifluor etánt (Freon 113) állitják elö.(44) Ugyanekkor jelenik meg a piacon az elsö nitrogénoxidullal hajtott tejszinhabos palack,az élelmiszeripar termékeként.(48) A habok gáznyomás segitségével történö "fölverésének" gondolata a mult századból származik,de több mint három évtized kellett a megvalósuláshoz.

1935. - Bichowsky a Freonok tüzoltásban betöltött szerepének vizsgálata közben kimutatta, hogy a folyékony hajtóanyagok alkalmazása a használat alatt végig egyenletes nyomást biztosit a palackban, ellentétben a gáz hajtóanyagokkal, melyek nyomása a kiengedett mennyiséggel arányosan csökken.(49) Fontos fölfedezés ez, és már csak husz év kell ahhoz,hogy ezt a tulajdonságot a gyógyszeripar az adagolás egyenletességének biztositásához felhasználja.

1936. - Uj hajtóanyag a diklor monofluor metán, a Freon 22 felfedezésének éve.(44)

1938. - Rotheim ujabb felfedezése szerint a -20 °F-nál kisebb forráspontu anyagokkal jobb minöség/ porlasztás érhetö el, mint a magasabb

forráspontuakkal.(50) Rovarölő készitményhez elősör a világon hajtógáz keverékeket ajánl. Pl. bután-etán, propán-metilklorid, etán-dimetiléter propán-metán.

1941-1943.- Goodhue,Sullivan és Fales az USA Department of Agriculture megbizásából,a trópusokon harcoló katonák védelmére,a trópusi rovarok által terjesztett és okozott megbetegedések megelőzésére, aeroszolos rovarirtót dolgoznak ki Freon 12 hajtóanyaggal. (51-54) Ez a II.Világháboru alatt igen széles körben (a civil lakosság körében is) elterjedő rovarirtó az első Freonnal működő aeroszol,és ez a termék elnevezés szempontjából is uttörő: a világ első aeroszolnak nevezett készitménye. Nehéz acél palackban, fém benyulóval, 90% Freon 12 és 10% hatóanyag keverékéből áll (hatóanyag:pyretrin-sesam olaj) Annyira népszerü volt, hogy a háboru után,mikor a gyártó Westinghouse cég beszüntette az előállitását,levelek milliói áraszották el a készitőt visszakövetelve kedvenc készitményüket. De,ahogy teljesült a fogyasztók vágya, máris ujabb igények merültek fel olcsóbb és könnyebb palackokra.

A II.Világháboru idején rovarirtóban alkalmazott Freon12 igen nagy nyomásu gáz (484 kPa 20 °C-n),nem lehet akármilyen palackba tenni,és a szelepben sem használható a sprayt finomitó ex-

panziós kamra,mert a rendkivül illékony Freon 12 párolgása olyan sok höt von el, ami az expanziós kamrában a hatóanyag kicsapódásához vezetne.A lakossági igények kielégitéséhez négy feltételnek kellett teljesülnie (55-57):

- olcsó,könnyü, könnyen beszerezhetö palackok;
- engedély az ICC-töl (Interstate Commerce Comission) 20 °C-n 172 kPa-nál nagyobb nyomásu gáz töltésére könnyü palackokba;
- megfelelö alacsony nyomásu hajtógáz;
- megbizható szelep.

Az 1940-es évek vége felé valósult meg ez a négy feltétel:

Young keverte a Freon 12-t a Freon 11-gyel 54:46 arányban,és igy megfelelö, Freon 12-nél alacsonyabb nyomásu (270 kPa 20 °C-n) hajtóanyag keveréket kapott.

1946.- Crown Cork & Seal Company sörös-palackból uj palackot fejleszt ki vas testtel és zománcozott belsövel,ráforrasztott szeleppel.Egy hátránya volt ennek a megoldásnak, az, hogy szeleppel lefelé (fejjel lefelé) forditott helyzetben kellett tölteni,és a fenéklemezt kétszeres összeeresztéssel lezárni. (58)

Igy az amerikai átlagember számára elérhetö termeket tudtak nyujtani. 1947-ben került az elsö ilyen rovarirtó készitmény a forgalomba. (59)

1946-1951. - A szelepek és palackok ma is használatos szerkezete kialakitásának időszaka. Amerikában inkább az ónbádog, Európában az alu-minium palackok hóditanak a helyi gazdasági vi-szonyok miatt. (60,61)

1950. - Megjelenik az adagoló szelep,ami a gyógyszeres aeroszolok számára óriási lehető-ség, hiszen most már nem a szórófej lenyomásának idejétől (esetleg erejétő is) függ a kipermete-zett mennyiség. (62) Az első adagoló szelepek hideg töltést tettek lehetővé Freon 11,113,12,né ha 114 felhasználásával, később azonban felismer-ték a lehetőséget a szelepen át történő gázbenyo-más megvalósitására. Igy a Freon 11-et oldószer-ként, a Freon 12-t hajtóanyagként használják.A gyógyszeripar hamar használatba vette az adagoló szelepeket. Ekkor Anglia, Amerika, NSZK piacain a fő gyógyszeres aeroszol termékek az antiasthma-tikumok, Franciaországban a külsőleges (torok és orr) alkalmazásu aeroszolok és a védőoltás jelle-gü influenza és megfaázás elleni spray-k.(63) Ugyancsak ekkor kerül forgalomba az első vizes, Freonos háromfázisu rendszer egy borotvahab for-májában.Mivel a Freon 11 bomlik a vizes közegben Freon 114-et alkalmaznak Freon 12 mellé nyomás-csökkentőnek,először a Freonok történetében.(64)

1952.- Bár a Freon korszakkal a fémpalackok fejlödése indult elsösorban virágzásnak,mert a kutatók féltek az üveg törékenységétöl,ez évben forgalomba került egy üvegpalackos molyirtó a kisebb nyomásu Freon 114-gyel töltve. Nagy dolog az üveggpalackok megjelenése az aeroszol elöállitásban,nagy az érdeklödés is,mert ezek a fém palackokkal ellentéetben szépek.A szinek,a formák nagy változatosságát kinálják személyi használatu termékekhez,kölni,parfüm, stb. csomagolásához. Az aeroszol technológiának (a gyógyszeres aeroszol technológianak is) nagy segitség az üveggpalack megjelenése: olcsó,könnyen beszerezhetö és átlátszó, látni,hogy mi történik a palacban lévü aeroszolos rendszerrel. (65)

1953.- Megszünik a palackkal egybeépitett szelepek gyártása. A szelepeket külön inches,vagy 20mm-es méretben lehet rápattintani,vagy ráperemezni a palackokra. (61)

Ugyancsak ez évben sikerül a propán-butánt elöször szagtalan kivitelben elöállitani,ami a propán-bután hajtóanyagos töltés hajnalát jelenti.

1954.- Megjelenik a piacon az elsö müanyagbevonatos üveggpalack. A müanyagbevonat feladata az esetleges törés, robbanás esetén az üvegszilánkok összetartása. (65)

Másfelöl felmerül a szuszpenziós, száraz, aero-

szolok ötlete.

1955.- A világon elöször forgalomba kerül egy szuszpenziós (száraz, másnéven por) aeroszol, az USA-ban. Az inhalációs alkalmazásu gyógyszerkészitmény asthma kezelésére szolgál. Hatóanyaga az epinephrin,és az elöirás szerint a hatóanyag részecskemérete :100%-ban 10 µ alá,és 90-99%-ban 5 µ alá kell,hogy essen. (66)
Már a folyékony hajtóanyagok felfedezésekor felmerült ezek inhalációs terápiában való felhasználhatósága. A vivőrendszerben elkevert hatóanyagot finom permetként, zárt rendszerből lehet a beteg tüdejébe juttatni. Igy elkerülhető a gyógyszer befertözödése. A készités körülményeitöl fággöen (aszeptikus gyógyszergyártás) steril terméket lehet létrehozni,ami steril marad, amig csak az utolsó cseppje is el nem fogy.Komoly lehetöség ez a sterilitást igénylö adagolásnál,és ezen felül a bomlékony, (oxigénre,vizgözre) érzékeny anyagok folyékony vivőanyaggal,nyomás alatt történő formulálása stabil gyógyszerkészitményt jelent.
Az elsö inhalációs por aeroszolt hamar követte a többi. Az aeroszol formában történö gyógyszer adagolás hatékonyságát Deutrebande munkássága bizonyitotta. (66-68) Sok tanulmány született a részecskeméret gyógyszerhatásra kifejtett szere-

péröl is. (69,70) Megállapitották,hogy 3-5 µ nagyságu reészecskeékkel érhetö el a legjobb eredmény. Apritási nehézségek miatt azonban az előirások 100%-ban 10 µ alatti részecskeméretet irtak elö. (71-73)

1956.- Reed kikeveri az "A" hajtóanyagot, ami eredetileg a Freon 11,12 és izobután különféle keverési variációiból áll,de ma már csak a 45% Freon 11,45% Freon 12,10% izobután keveréket nevezik "A"-nak. (74)

1956-1958.- A nitrogén hajtóanyag felfutásának időszaka,főleg élelmiszeripari termékekben.(75) A gyógyászatban, leginkább a bőrgyógyászatban alkalmazzák a nitrogént hajtógázként, pl. gyógyviz készitményeknél.

1958.- az inhalációs "száraz" aeroszolt számos másféle szuszpenziós pl.gombaölö, desodor, fürdöpor követi. Nagy jelentösségü ez évben az IAA megalakulása (International Aerosol Association) azzal a céllal,hogy elösegitse az aeroszol ipar fejlödését. (76)

Az aeroszol gyártás négy nagy csoportra bontható;

- test-,hajápolók,kozmetikumok;
- rovarirtók;
- háztartási szerek (tisztitók,stb.);
- gyógyászat.

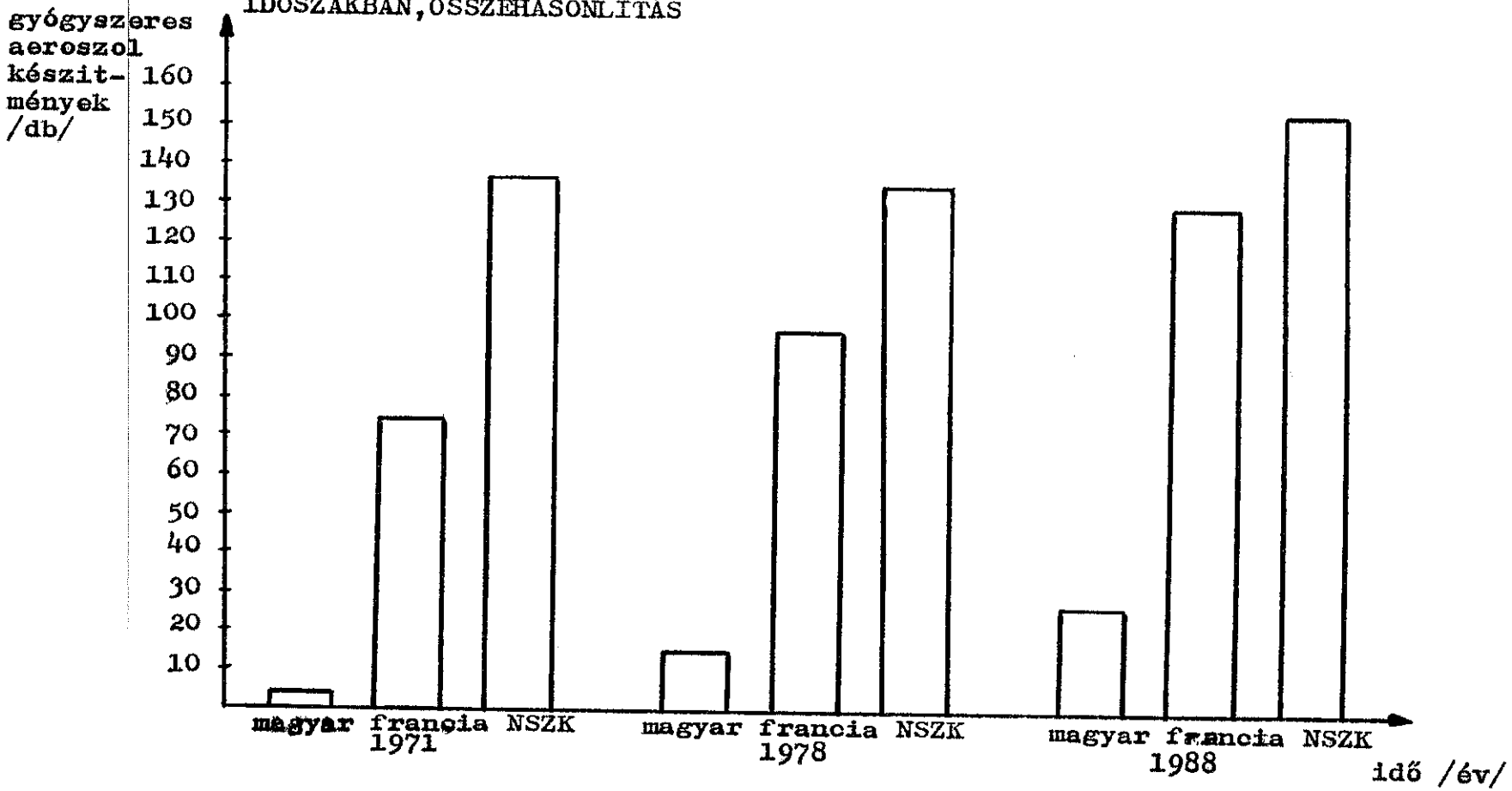
1973. - Az aeroszol fejlödés csucséve. Az USA-ban 1947-ben 4,3 millió aeroszol palackot gyártottak.1973-ban ez a mennyiség 3 billióra növekedett (ennek kb.3%-a gyógyszeres aeroszol). A fö termelök az USA,Anglia és Franciaország.(77, 78)

1974-1976. - A világ aeroszol gyártásában nagy megtorpanás következik be.
Az aeroszol termelés az USA-ban 1974-re 2,71 billióra csökken,1975-ben 2,35 billióra és 1976-ban már csak 2,29 billió aeroszol egységet gyártanak (77-80)
A csökkenést különböző okok együtthatása okozta:
- hajtóanyag hiány a rosz gazdasági helyzet miatt;
- Freon/ózon vita és az ezzel kapcsolatos ellenséges hangvételü irodalom.
A megtorpanás nem érinti azonban a gyógyszeres aeroszolokat. A gyógyszeres aeroszolok területén lassu,de biztos növekedés tapasztalható,de az aeroszol ipar egyéb területein is bizakodó a hangulat. Ezt a megállapitást a következő, szakirodalmi adatokból (19-27) összeállitott I.táblázat és 3.ábra támasztja alá.

I. TÁBLÁZAT. A GYÓGYSZERES AEROSZOLOK SZÁZALÉKOS ARÁNYA AZ ÖSSZES GYÓGYSZERKÉSZITMÉNY KÖZÖTT, ÉS EZEN ARÁNY VÁLTOZÁSA AZ IDŐBEN /MAGYAR, FRANCIA, NSZK ADATOK/

	ország	1971	1978	1988
Az összes forgalomban lévő gyógyszerkészitmény /db/	Magyar	672	887	1037
	Francia	4887	4135	4562
	NSZK	9233	8355	8566
Az összes forgalomban lévő gyógyszeres aeroszol készitmény /db/	Magyar	4	15	25
	Francia	74	106	129
	NSZK	136	134	153
A gyógyszeres aeroszol készitmények százalékos aránya az összes gyógyszer-készitményhez viszonyitva/%/	Magyar	0,59	1,69	2,41
	Francia	1,51	2,56	2,83
	NSZK	1,47	1,60	1,78

3.ÁBRA. A MAGYARORSZÁGON, FRANCIAORSZÁGBAN ÉS AZ NSZK-BAN FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZERES AEROSZOL KÉSZITMÉNYEK SZÁMÁNAK VÁLTOZÁSA AZ 1971-1988 IDŐSZAKBAN, ÖSSZEHASONLITÁS



2.2.2. Mechanikus porlasztók (pumpák) alkalmazása az aeroszoloknál.

A Freon/ózon vita ellenséges hangulatu időszakában az egyéb hajtóanyagok,a régről ismertek szélesebbkörü alkalmazása és egészen ujak kutatása mellett uj ötlet is született a nehézségek áthidalására. A kutatók a mechanikus porlasztók (pumpák) aeroszol palackokon való alkalmazását a szelepek és hajtóanyagok helyettesitésére találták ki. Ám a pumpa nem szoritotta ki a szelepet, hanem kivivta önálló helyét az aeroszol termékek gyártásában. Hogy miért igy történt,az a gyógyszeres aeroszolok esetében könnyen megérthető: a hajtógázzal müködő szelepes és pumpás rendszerek közti különbségekből a gyógyszer anyag szempontjából lényegtelen, hogy a hajtóerőt a hajtóanyag nyomása, vagy a emberi ujj nyomása hozza-e létre. A lényeges különbség az,hogy a szelep nem enged be levegőt a rendszerbe,ellentétben a pumpával. Igy a szelep védi a palack tartalmát a befertő - ződéstől és oxidációtól.

A szelepeknek tehát maradniuk kellett,de a pumpáknak is hamar kialakult a helyük. Külsőleges, bőrre, nyálkahártyákra alkalmazott készitményeknél, ahol a hatóanyagok az oxidációra nem érzékenyek,vagy védettségük kémiai, technológiai uton

megoldott,és ahol a sterilitás nem alapvető követelmény, vagy ahol az oldószer (esetleg a hatóanyag) gátolja a mikroorganizmusok megtelepedését a rendszerben, kiválóan alkalmazhatók a pumpák. A pumpák elterjedése, és az,hogy légmentes zárásra már fölösleges törekedni, magával hozta a csavarmenetes nyaku aeroszolos üveget,amire csavarmenetes pumpát lehet illeszteni.(A szelepek csak rápattintható vagy ráperemezhető kivitelben készülnek,és zárásuk drága gépeket igényel.) Ugyancsak megjelentek a piacon az olcsó,tetszetős műanyag flakonok is.Ezek szivárgási problémája miatt nyomás alatt csomagolt termékekhez használhatatlanok voltak,de a pumpás rendszereknél alkalmazásuk semmiféle hátrányt nem jelent. (81)

2.3.Az aeroszol kutatás története Magyarországon.

Hazánkban a gyógyszeres aeroszol kutatás 1955-ben, a Budapesti Müszaki Egyetem Alkamazott Kémiai tanszékén sebkötözők és kozmetikai szerek kifejlesztésével kezdődött. Az EGIS Gyógyszergyár (akkori nevén EGYT) 1960-ban kapta kutatási feladatul gyógyszeres aeroszol termékek kidolgozását. dr.Nagy Kálmánné és Takács Géza a magyar gyógyszeres aeroszol kutatás úttörői. Kezdetben a

KHV-ba (Kozmetikai és Háztartásvegyipari Vállalat,ma Caola) jártak hajtóanyag töltésre. 1966-ban kaptak saját töltögépet és 1970-re rendeztek be egy saját kutató laboratóriumot.

Az első,általuk kidolgozott hajtógázas aeroszol készitmény a "Plastubol spray", amely 1970-ben került a forgalomba. Ez a folyékony sebkötözö egyenértékü a hasonló nyugateurópai készitményekkel, és korszakalkotó Magyarországon. A továbbiakban hazánkban az EGIS megtartotta vezető szerepét a gyógyszeres aeroszolok kifejlesztésében. 1974-ig két újabb terméket állitottak elő.A dekubitus megelözésére használható "Fomarex" és a helyi érzéstelenitő "Lidocain" spray-t. 1977-re került forgalomba a köptető hatású Sicol". Ekkorra a Chinoin is betört a gyógyszeres aeroszolok piacára mikozisok,főleg lábgombák kezelésére alkalmas készitményével a "Chinofunginnal". Hoszabb szünet után csak 1984-re jelent meg új hazai gyártmányú gyógyszeres aeroszol a forgalomban; licenc alapján a "Bricanyl",az EGIS termékekeént asthma kezelésére. A Köbányai Gyógyszerárugyár első gyógyszeres aeroszol terméke a "Phlogosam hab" I.és II. foku égések és dermatitisek kezelésére szintén 1984-ben került forgalomba. 1988-ban a Human elöállitotta a "Naksol"-t I.és II.foku égés kezelésére. Az EGIS 1989-ben a

"Nitromint" spray készitménnyel gazdagitja a magyar aeroszolos termékek listáját, amely anginás fájdalmak megszüntetésére használható. Ugyancsak várható a "Paxirasol orrspray", az első magyar gyártmányu orrspray készitmény forgalomba kerülése is, szintén az EGIS termékeként.

A következő táblázatok és ábrák (II,III táblázat, 4,5 ábra) szakirodalmi adatok alapján (19-21,82-84) a Magyarországon forgalomban lévő gyógyszeres aeroszol termékeket mutatják be 1971-től 1988-ig.

A II. táblázatról és a 4. ábráról leolvasható, hogy a legtöbb uj aeroszol gyógyszerkészitmény 1971. és 1975. között került forgalomba, amikor az 1971-ben hivatalos gyógyszeres aeroszolok száma(4db) közel megháromszorozódott(175%-os növekedés). A fejlődés ezután látszólag lelassult, 1975-1978:36%-os, 1978-1980:26%-os, 1980-1984:21%-os, 1984-1988:8,7%-os a növekedés. A fejlődés üteme azonban másként alakult:

1971. és 1975. között,3 év alatt 7 új aeroszol
1975. és 1978. között,2 év alatt 4 új aeroszol
1978. és 1980. küzött,1 év alatt 4 új aeroszol
1980. és 1984. között,3 év alatt 4 új aeroszol
1984. és 1988. között,2 év alatt 2 új aeroszol készitmény került forgalomba.

Évekre lebontva a vizsgált időszakokat,

átlagosan:

1971-1975. között 2,3 új aeroszol készitmény/év

1975-1978. között 2 új aeroszol készitmény/év

1978-1980. között 4 új aeroszol készitmény/év

1980-1984. között 1,3 új aeroszol készitmény/év

1984-1988. között 0,6 új aeroszol készitmény/év

került forgalomba.

A fejlődés üteme tehát 1979-ben volt a legnagyobb.

A II. táblázatból leolvasható továbbá, hogy az 1971-1988 időszakban Magyarországon a forgalomban lévő gyógyszeres aeroszolok között a külsőleges és a belsőleges készitmények aránya közel állandó:

1971-ben 1:1

1975-ben 1,2:1

1978-ban 1,5:1

1980-ban 1,1:1

1984-ben 0,9:1

1988-ban 1,1:1

A III/1, és a III/2 táblázat mutatják be a Magyarországon forgalomban lévő gyógyszeres aeroszol készitmények származási hely szerinti megoszlását. A szocialista import egészen 1988-ig meghaladta a hazai előállitást, a tőkés viszont mindvégig alatta maradt. Enyhe visszaesés tapasztalható 1988-ban a szocialista import területén,

ez az első olyan év, amikor a hazai kinálat, sőt a tőkés import is meghaladja a szocialista behozatalt.

Magyarországon egészen 1978-ig csak külsőleges gyógyszeres aeroszolokat gyártottak, a belsőleges készitményeket importból szerezték be. 1984-ig a Sicol, 1984-től a Sicol és a Bricanyl képviselik a hazai előállitásu belsőleges aeroszolokat. Az 1988-ban hazánkban gyártott gyógyszeres aeroszol készitmények (9db) mindössze 22%-a (2db) belsőleges.

Nyugatról csak belsőleges aeroszolokat, a szocialista táborból 28%-ban belsőleges, 72%-ban külsőleges aeroszolokat vásárolunk. Igy alakul ki a II. táblázatban bemutatott 52%-ban külsőleges, 48%-ban belsőleges készitményekből álló gyógyszeres aeroszol termékkinálat az 1988-ban Magyarországon forgalomban lévő aeroszol gyógyszerkészitmények között.

Az 5. ábra a Magyarországon forgalomban lévő összes gyógyszerkészitményt mutatja be 1971-től 1988-ig. Leolvasható, hogy a forgalomban levő készitmények száma 1971-től 1988-ig egyre nő. 1971-1975.:12,2%-os, 1975-1978.:17,6%-os, 1978-1980.:5,2%-os, 1980-1984.:5,6%-os, 1984-1988.: 5,3%-os a növekedés. A legtöbb gyógyszerkészitmény 1975. és 1978. között került forgalomba.

A fejlödés üteme:

1971-1975 - 27 új gyógyszerkészitmény/év

1975-1978. - 66 új gyógyszerkészitmény/év

1978-1980. - 46 új gyógyszerkészitmény/év

1980-1984. - 17 új gyógyszerkészitmény/év

1984-1988 - 17 új gyógyszerkészitmény/év

A fejlödés üteme tehát 1975. és 1978. között volt a legnagyobb.

II. TÁBLÁZAT.

A Magyarországon forgalomban lévő gyógyszeres aeroszol készitmények

1971	1975	1978	1980	1984	1988
Chloraethyl	Astmopent	Astmopent	Arugeen	Aldecin	Aldecin
Euspiran	Bricanyl	Bricanyl	Astmopent	Arugeen	Arugeen
Isolevin	Chloraethyl	Chinofungin	Beclomet	Astmopent	Astmopent
Plastubol	Euspiran	Chloraethyl	Berotec	Atrovent	Atrovent
	Fomarex	Dexapolcort	Chinofungin	Beclomet	Auxison
	Isolevin	Euspiran	Chloraethyl	Berotec	Berodual
	Lidocain	Fomarex	Dexapolcort	Bricanyl	Beroteo
	Oxycort	Intal	Euspiran	Chinofungin	Bricanyl
	Panthenol	Lidocain	Fomarex	Chloraethyl	Chinofungin
	Plastubol	Oxycort	Intal	Dexapolcort	Chloraethyl
	Vasopressin	Panthenol	Lidocain	Euspiran	Dexapolcort
		Plastubol	Oxycort	Fomarex	Fomarex
		Polcortolone	Panthenol	Intal	Gentamycin
		Sicol	Plastubol	Lidocain	Intal
		Vasopressin	Polcortolone	Oxycort	Lidocain
			Rynacrom	Panthenol	Naksol
			Salbutamol	Phlogosam	Oxycort
			Sicol	Plastubol	Panthenol
			Vasopressin	Polcortolone	Phlogosam
				Rynacrom	Plastubol
				Salbutamol	Polcortolone
				Sicol	Rynacrom
				Vasopressin	Salbutamol
					Sicol
					Vasopressin

III. TÁBLÁZAT 1.

A Magyarországon forgalomban lévő, magyar gyógyszeres aeroszol készitmények

1971	1975	1978	1980	1984	1988
Chloraethyl	Chloraethyl	Chinofungin	Chinofungin	Bricanyl	Bricanyl
Plastubol	Fomarex	Chloraethyl	Chloraethyl	Chinofungin	Chinofungin
	Lidocain	Fomarex	Fomarex	Chloraethyl	Chloraethyl
	Plastubol	Lidocain	Lidocain	Fomarex	Fomarex
		Plastubol	Plastubol	Lidocain	Gentamycin
		Sicol	Sicol	Plastubol	Lidocain
				Sicol	Naksol
					Plastubol
					Sicol

III. TÁBLÁZAT 2.

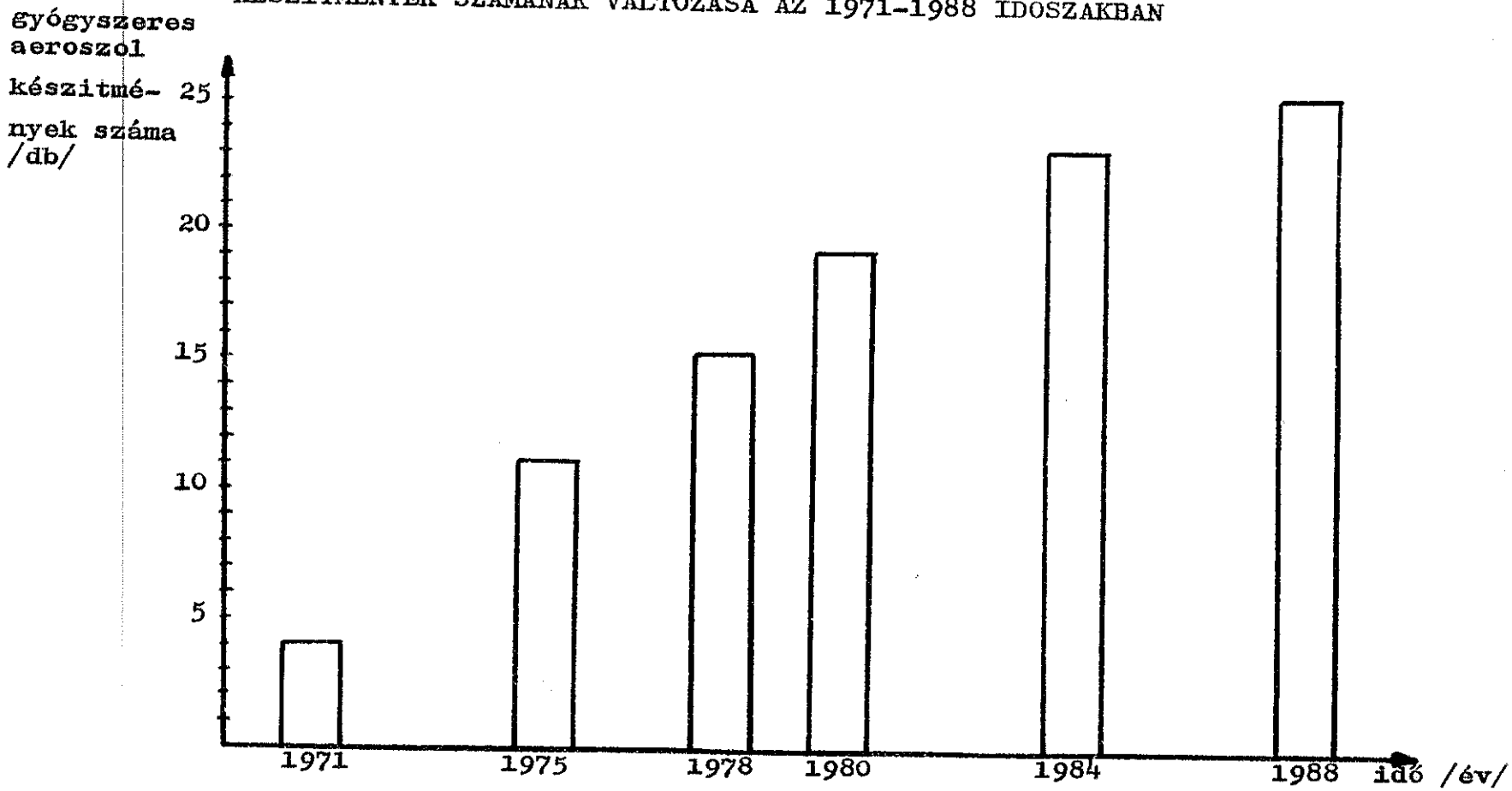
A Magyarországon forgalomban lévő szocialista import gyógyszeres aeroszol készitmények

1971	1975	1978	1980	1984	1988
Euspiran	Astmopent	Astmopent	Arugeen	Arugeen	Arugeen
Isolevin	Euspiran	Dexapolcort	Astmopent	Astmopent	Astmopent
	Isolevin	Euspiran	Dexapolcort	Dexapolcort	Dexapolcort
	Oxycort	Oxycort	Euspiran	Euspiran	Oxycort
	Panthenol	Panthenol	Oxycort	Oxycort	Panthenol
		Polcortolone	Panthenol	Panthenol	Polcortolone
			Polcortolone	Polcortolone	Salbutamol
			Salbutamol	Salbutamol	

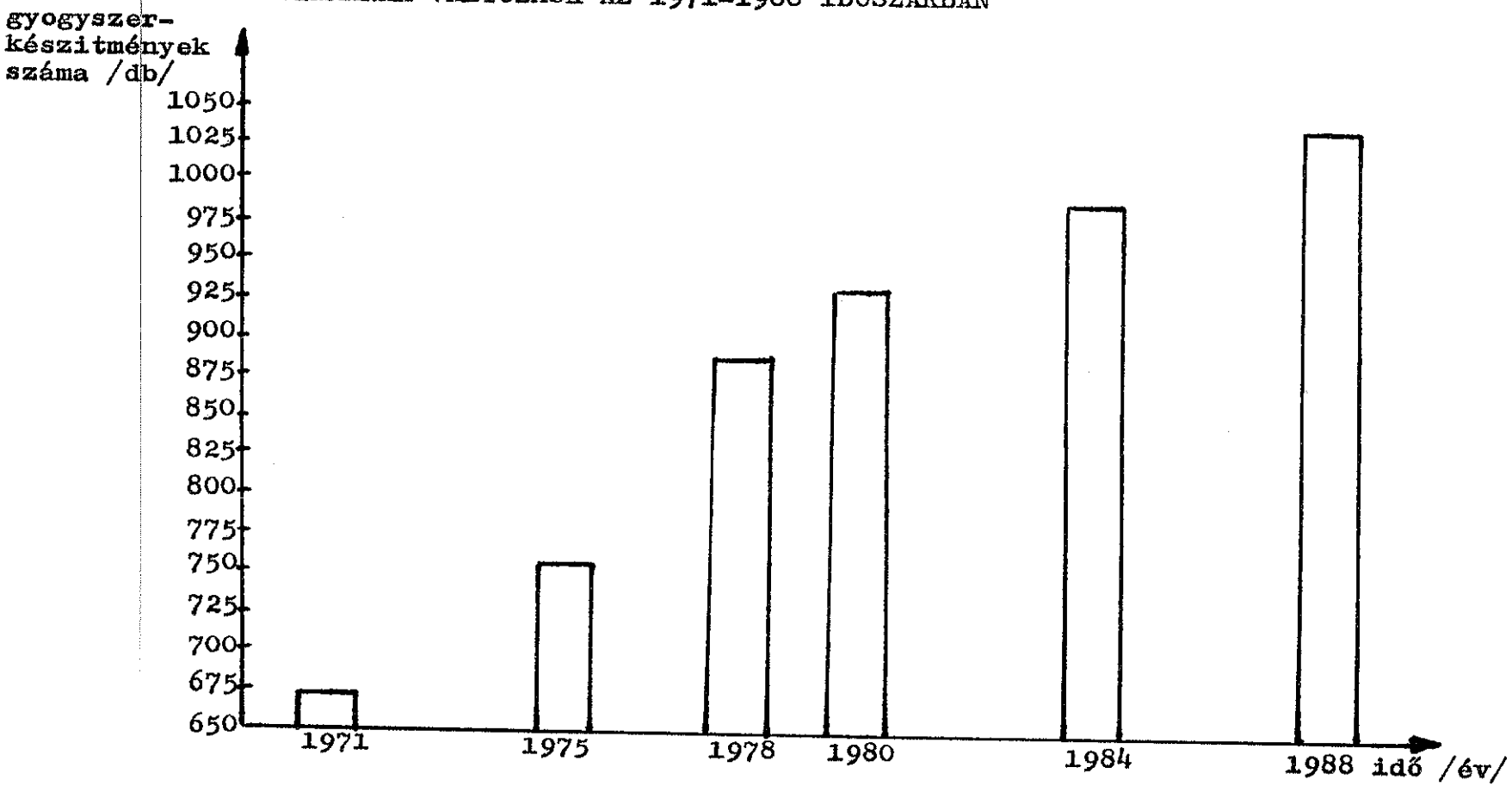
A Magyarországon forgalomban lévő tőkés import gyógyszeres aeroszol készitmények

1971	1975	1978	1980	1984	1988
-	Bricanyl	Bricanyl	Beclomet	Aldecin	Aldecin
	Vasopressin	Intal	Berotec	Atrovent	Atrovent
		Vasopressin	Intal	Beclomet	Auxison
			Rynacrom	Berotec	Berodual
			Vasopressin	Intal	Berotec
				Rynacrom	Intal
				Vasopressin	Rynacrom
					Vasopressin

4.ÁBRA. A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZERES AEROSZOL KÉSZITMÉNYEK SZÁMÁNAK VÁLTOZÁSA AZ 1971-1988 IDŐSZAKBAN



5.ÁBRA. A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZERKÉSZITMÉNYEK SZÁMÁNAK VÁLTOZÁSA AZ 1971-1988 IDŐSZAKBAN



3.Aeroszol készitményekben felhasznált hatóanyagok bemutatása (1971-1988)

A továbbiakban szakirodalmi adatok alapján (19-27, 82-84) néhány táblázatban és ábrán(IV-VI táblázat; 6,7 ábra) mutatom be a Magyarországon forgalomban lévő gyógyszeres aeroszol készitmények felhasznált hatóanyagok változását 1971-től napjainkig, összehasonlitást téve a nyugateurópában alkalmazott hatóanyagokkal.
A IV. táblázatból leolvasható, hogy Magyarországon a legrégebbi, aeroszolokban ma is alkalmazott hatóanyagok az 1971.óta folyamatosan felhasznált chloraethyl és a "Plastubol spray" hatóanyaga a m.b.acrylat copolimer. Jellemző a Magyarországon forgalomban lévő aeroszol gyógyszerkészitmények hatóanyag helyzetére, hogy az alkalmazott hatóanyagok száma egyre nő, bővül a kinálat, és csak egy marad el végleg az idő folyamán (levisoprenalin). Ez az utóbbi jelenség eltér a vizsgált nyugateurópai (francia,NSZK) gyakorlattol (ld. V. táblázat). Az V. táblázatból leolvasható, hogy NSZK-ban és Franciaországban számos hatóanyag (pl. fluocinolon, fenol, metilszalicilát, promoxin) aeroszol gyógyszerkészitményekben való felhasználása az idő folyamán túlhaladottá

válik és megszünik. Magyarországon azonban olyan kevés gyógyszeres aeroszol készitmény van forgalomban, ebből adódóan olyan kevés hatóanyag adagolható aeroszol formában, hogy e kis mennyiségből statisztikailag is kicsi a forgalomból való kivonás mennyisége. Egy készitmény, igy egy hatóanyag alkalmazásának megszüntetése ugyanakkor függvénye annak is,hogy van-e mit adni helyette a betegeknek.Az aeroszol gyógyszerformánál nincs választék. Ami pedig van, az szükséges és korszerü, zömmel a vizsgált nyugateurópai országokban is megtalálható (pl. beclomethason, cromoglycin sav, terbutalin).

A IV., V., VI. táblázatokból és a 7. ábrából egyaránt megállapitható, hogy Magyarországon még 1988-ban sincsenek kihasználva az aeroszol forma által nyujtott gyógykezelési lehetőségek.Számos terápiás területen,pl. rhinologica, koronáriák kezelése, bár sok hatóanyag állna rendelkezésre itthon is, teljesen hiányzik ezek aeroszol formában történő felhasználása (pl. gliceroltrinitrát, isosorbiddinitrát, bromhexin, efedrin). Ugyanakkor a bemutatott valamennyi ábra és táblázat, de leginkább a 6. ábra egyértelmüen mutatja a dinamikus fejlödést, ami jelenleg gyógyszergyártásunkat jellemzi.

IV.TÁBLÁZAT.A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZERES AEROSZOL KÉSZITMÉNYEK HATÓANYAGAI

1971	1975	1978	1980	1984	1988
chlorethyl	chlorethyl	chlorethyl	beclomethason	beclomethason	beclomethason
isoprenalin	dexpanthenol	cromoglycin sav	chlorethyl	chlorethyl	chlorethyl
levisoprenalin	hydrocortison	dexamethason	chlorcresol	chlorcresol	chlorcresol
m.b.acrylat-copolimer	isoprenalin	dexpanthenol	clorophen	clorophen	clorophen
	levisoprenalin	hydrocortison	cromoglycin sav	cromoglycin sav	cromoglycin sav
	lidocain	isoprenalin	dexamethason	dexamethason	dexamethason
	m.b.acrylat-copolimer	lidocain	dexpanthenol	dexpanthenol	dexpanthenol
	orciprenalin	menthol	fenoterol	fenoterol	extr.rosae cent.
	oxytetracyclin	m.b.acrylat-copolimer	hydrocortison	hydrocortison	fenoterol
	silicon	neomycin	isoprenalin	isoprenalin	gentamycin
	terbutalin	orciprenalin	lidocain	ipratropium	hydrocortison
	vasopressin	oxytetracyclin	menthol	lidocain	ipratropium
		silicon	m.b.acrylat-copolimer	menthol	lidocain
		terbutalin	neomycin	m.b.acrylat-copolimer	menthol
		tolnaftat	orciprenalin	Na disulf.amarium anhydr.	m.b.acrylat-copolimer
		triamcinolon	oxytetracyclin	neomycin	Na disulf.amarium anhydr.
		vasopressin	salbutamol	orciprenalin	neomycin
			silicon	oxytetracyclin	orciprenalin
			tolnaftat	salbutamol	oxytetracyclin
			triamcinolon	silicon	salbutamol
			vasopressin	terbutalin	silicon
				tolnaftat	terbutalin
				triamcinolon	tolnaftat
				vasopressin	triamcinolon
					vasopressin

V.TÁBLÁZAT.1.

A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
adrenalin	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+
acetilcisztein	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
aluminium acetát	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
ambroxol	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
azofen	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
azulenol	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
bacitracin	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
beclomethason	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
benzocain	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
benza-dodecinium	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
benzydamin	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
bifonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
budesonid	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
buserelin	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
bromhexin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
carbuterol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
cetilpyridium klorid	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+
chloramfenicol	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
chlorbutanol	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
chlorcresol	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+
chlorethyl	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
chlorhexidin	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
chlorhydrat	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+

V.TÁBLÁZAT.2.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
chlorquinaldol	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-
chlorophen	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
chlotrimasol	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
cinkoxid	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
cromoglycin sav	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
csersav	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cyclomethycain	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
desmopressin	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
dequalinium klorid	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
dexamethason	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
dichlorophen	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
difenil piralin	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+
dodeclonium	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
econazol	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
efedrin	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
ergotamin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
etilalkohol	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
etilklorid	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
eucalyptol	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+
ezüst proteinát	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
extr.rosae centifoliae	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
feniletilbarbitursav	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
fenilszalicilát	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fenistil	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
fenol	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
fenoterol	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-

V.TÁBLÁZAT.3.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
fenoxazolin	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+
flunisonid	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
fluocinolon	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
fluocortolon	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
formaldehid	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
framicetin	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
freon 114	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
fusafungin	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+
gentamycin	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
glyceroltrinitrát	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
gonadorelin	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
gramicidin	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
hexachlorophen	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hexametilen tetraamin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
hexamidin	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
hexetidin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
hexoprenalin	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
hexylresorcin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
hipofizis kivonat	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-
hydrocortison	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
B hidroxipropilteofillin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
imidazolin származékok	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
indanazolin	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
ionok gyógyviz,ásványolaj	+	-	*	+	-	-	+	-	+	+

V.TÁBLÁZAT.4.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
ipratropiumbromid	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
isoconazol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
isoniazid	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
isoprenalin	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+
isosorbiddinitrát	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
kámfor	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
kinolin származékok	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lidocain	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-
lysofon	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
mentol	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
mesna	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
methacrylsavetoxietiléter	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
DL metionin	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
metilszalicilát	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
metil-butilskrilát-butil-metakrilát copolimer	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
nafazolin	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
Na diszulfoszalicilatosamarium anhydricum	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
neoarsfenamin	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
neomycin	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
neosynefrin	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+
nonoxinol	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
oleum abietis pect.	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
anisi	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

V.TABLÁZAT.5.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIAADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
oleum aurantii dulcis	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
bergamot	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
canelle	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
caryophylli	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
citri	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+
geranii	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
girofle	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
lavandulae	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
menthae pip.	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
pini	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+
salviae	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
serpolet	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
spicae	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
templini	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
therebinthi	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
thymi	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
orciprenalin	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
oxiconasol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
oximetazolin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
oxitetracyclin	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
oxytocin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
papaverin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
penicillin	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
polymixin B	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+

V.TÁBLÁZAT.6.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
pramoxin	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
prednazolin	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
prednisolon	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+
procain	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+
prorirelin	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
reproterol	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
resorcin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
salbutamol	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
scopolamin	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
silicon	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
streptomycin	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
sulfanilamid	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
szalicilsav	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
tejsav	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
tefazolin	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
terbutalin	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
tetracain	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
tetracyclin	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tetrahydrozolin	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
thiocol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
tixocortol	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
tolnaftat	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
tramazolin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
triamcinolon	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-
trypsin	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+

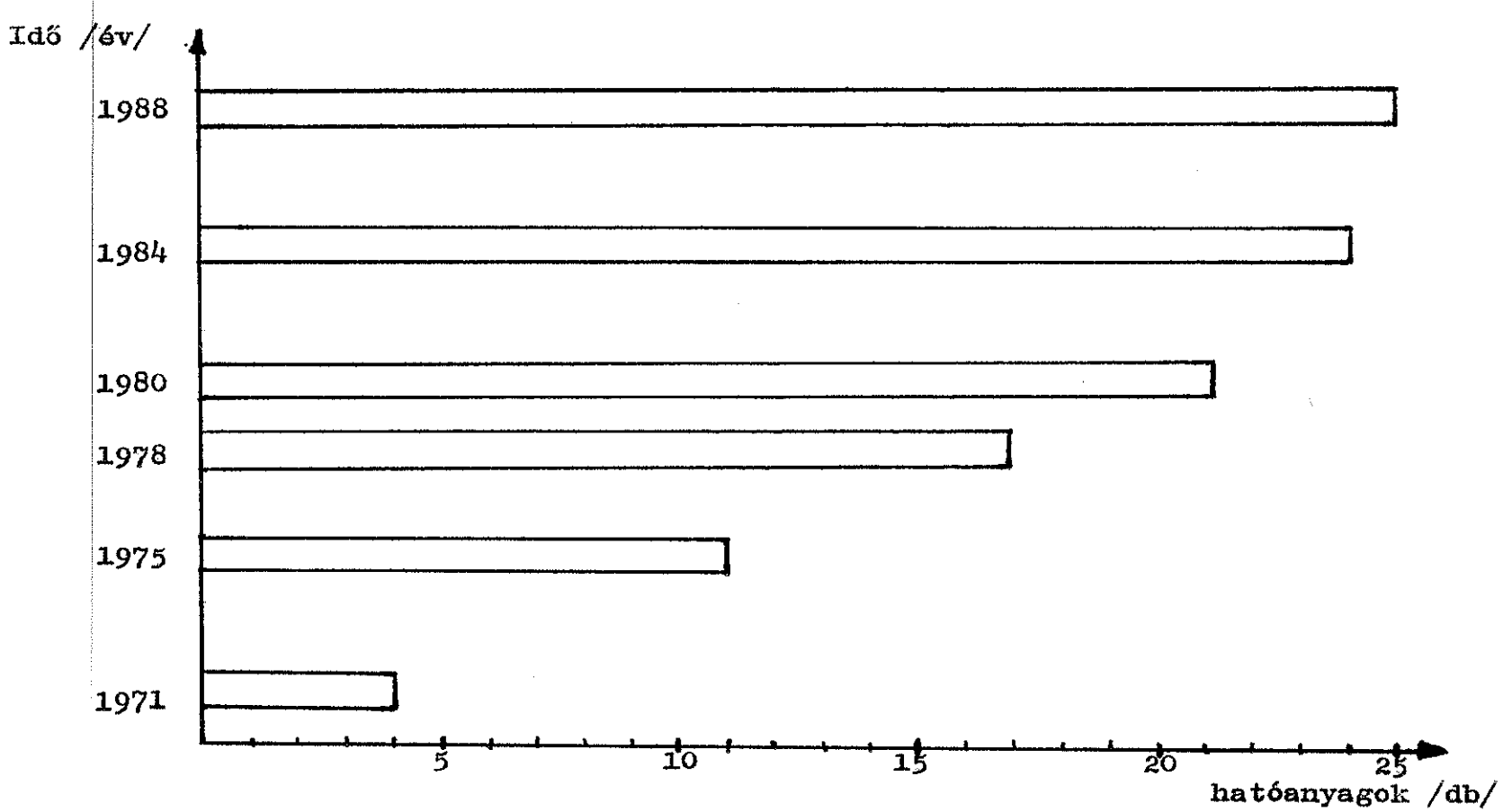
V.TÁBLÁZAT.7.
A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK AZ 1965-1988 IDŐSZAKBAN /MAGYAR,NSZK,FRANCIA ADATOK/

hatóanyag név	1965	1971			1978			1988		
	Ny.Európa	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia	Magyar	NSZK	Francia
tyrotricin	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
undecilén sav	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
vakcinák:										
diplococcus pneumoniae	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
gaffkya tetragena	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
echerichia coli	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
klebsiella pneumoniae	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
haemofilus influenzae	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
moraxella	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
neisseria catarrhalis	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
neisseria flava	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
neisseria perflava	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
proteus mirabilis	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
proteus vulgaris	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
pseudomonas aeruginosa	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
staphylococcus aureus	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
staphylococcus fecalis	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
sterptococcus pyogenes	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
vasopressin	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
vitaminok:										
"A"	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
"D"	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+
dexpanthenol	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+
xenitropiumbromid	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
xibornol	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
xylometazolin	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

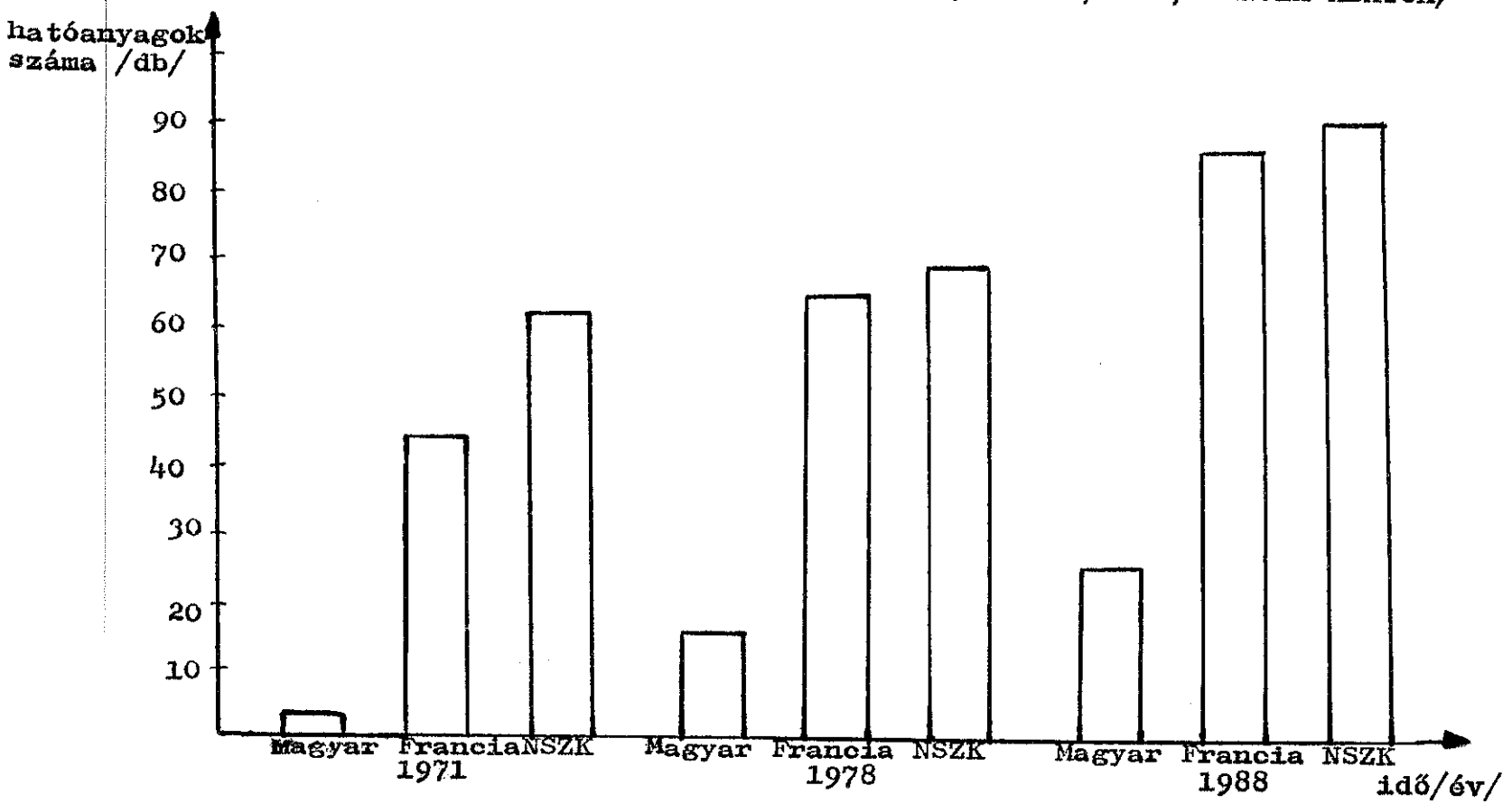
VI. TÁBLÁZAT. A GYÓGYSZERES AEROSZOLOKBAN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK SZÁZALÉKOS ARÁNYA AZ ÖSSZES GYÓGYSZERKÉSZITMÉNYBEN HASZNÁLT HATÓANYAGOKHOZ VISZONYITVA, ÉS EZEN ARÁNY IDŐBELI VÁLTOZÁSA /MAGYAR, FRANCIA, NSZK ADATOK/ ÖSSZEHASONLITÓ TÁBLÁZAT

	ország	1971	1978	1988
Az összes gyógyszerkészitmányben felhasznált hatóanyag /db/	Magyar	573	701	764
	Francia	795	1094	1275
	NSZK	964	951	1107
A gyógyszeres aeroszolokban felhasznált hatóanyagok /db/	Magyar	4	17	25
	Francia	44	65	87
	NSZK	62	67	90
A gyógyszeres aeroszolokban felhasznált hatóanyagok százalékos aránya az összes hatóanyaghoz viszonyitva/%/	Magyar	0,69	2,42	3,27
	Francia	5,53	5,94	6,82
	NSZK	6,43	7,04	8,13

6.ÁBRA. A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZERES AEROSZOLOK HATÓANYAGAI



7. ÁBRA; A GYÓGYSZERES AEROSZOL KÉSZITMÉNYEKBEN FELHASZNÁLT HATÓANYAGOK SZÁMÁNAK VÁLTOZÁSA AZ 1971-1988 IDŐSZAKBAN/MAGYAR, NSZK, FRANCIA ADATOK/



4.Környezetvédelmi áttekintés

4.1.Freonok szükségessége a gyógyszeriparban

A vegyipar igen erősen szennyezi a környezetet, és ez alól nem kivétel a gyógyszergyártás sem. Az azonban, hogy a természetbe kerülő vegyianyag szennyezések közül melyik van a környezetvédelem napirendjén, általában divatáramlatokon múlik. Lassan már 20 éve a fluorokarbonok (Freon) kerültek reflektorfénybe, és nem is alaptalanul. Az aeroszol termékeket előállitó iparágakat érzékenyen érinti ez a probléma, hiszen a Freonok kiváló hajtóanyagok, lecserélésük a minőségbiztositás mellett nem könnyü feladat. Vannak területei az aeroszol iparnak, ahol nem is lehet helyettesiteni ezeket, ide tartoznak a gyógyszeres aeroszolok. Külsőleges gyógyszeres készitményeknél lehetőség nyílik ugyan más hajtóanyagra, pl. propán-bután, vagy mechanikus porlasztóra átállni, de az inhalációs területen, világszerte elismert tény, hogy a tudomány mai állása mellett pótolhatatlanok a Freonok.

Ez az állitás az alábbiakban indokolható (85):

a/ A hatóanyagnak a tüdő megfelelő szaka-

száig kell lejutni ahhoz, hogy a kivánt hatás kifejlödjön. Ehhez szükség van a hajtóanyag, az inhalációs aeroszolokban a Freonok, hajtóerejére. Erre példa az "Intal" Fisons elöállitásu kapszula,amely 10 mg hatóanyagot tartalmaz, amit a beteg egy "spinhaler" porlasztóból lélegez be hajtógáz segitsége nélkül. Összehasonlítva ezt a készitményt az ugyancsak Fisons elöállitású inhalációs spray- vel, ami 1 mg hatóanyagot tartalmaz dózisonként, ebben az esetben a beteg erölködése nélkül a készitményben hajtóanyagként alkalmazott Freon hajtóereje juttatja be a gyógyszert a tüdöbe. A két készitmény terápiás hatékonysága egyforma, de a két dózis között tizszeres a különbség. Nyilvánvaló, hogy tized mennyiségü hatóanyag tizede terhelést jelent a szervezetre, ami a mellékhatások jelentös csökkenését eredményezheti.

b/ Csak folyékony hajtóanyag képes a használat során végig állandó nyomást biztositani a palackban, igy az adagolás pontossága csak folyékony hajtóanyaggal valositható meg. A gáz hajtóanyagok, mint a nitrogén,tehát eleve kizártak az inhalációs terápiából. Toxicitás és helyi türhetöség szempontjából pedig a folyékony hajtóanyagok közül csak a Freonok jöhetnek számitásba.

c/ A nyomás alatt tárolt inhalációs termé-

kek teljesen zárt rendszert alkotnak, ahova, ha sterilen került a gyógyszer, akkor ez a sterilitás végig megmarad.

d/ A Freonban szuszpendált hatóanyag mellé legföljebb egy kis felületaktiv anyag alkalmazására van szükség, nem kell oldás-elösegitöket, oldószereket, tartósitókat, antioxidánsokat, stb. a rendszerbe vinni, amelyek csak terhelik az emberi szervezetet.

4.2. A Freon/ózon vita történeti áttekintése (1970-1980)

Az aeroszolok elterjedésének csúcséve 1973. (77) Ezután megtorpanás következik be a hajtógázhiány,a Freon/ózon vita és az ezzel kapcsolatos ellenséges hangvételü irodalom, valamint a gazdasági helyzet miatt.

Az 1970-es években kezdte figyelni a tudományos világ a troposzférába került Freonok sorsát, és az ózonréteg helyzetét. Kimutatták a Freon 11 (triklór monofluór metán) és a Freon 12 (diklór difuór metán) jelenlétét a troposzférában, és azt, hogy ezek mennyisége növekszik,bár kisebb mértékben, mint ahogy azt előzetes számitások alapján várták. Tény volt azonban, hogy 1 billió font(453,6 billio g) Freon található a

troposzférában, ezért a problémával feltétlenül foglalkozni kell. Az aeroszol ipar szakemberei, főként az USA-ban, a legnagyobb aeroszol termelő országban, akkor még mindenféle közhangulati nyomás nélkül, a következő programot tüzték ki:

Tanulmányozni kell a Freon és rokonvegyületeinek koncentrációját az atmoszférában, UV fotokémiai vizsgálatokat kell végezni a Freonokkal, és tanulmányozni kell a Freonok reakcióit az atmoszférában.

A tanulmányok bebizonyitották, hogy az atmoszférába klór más molekulákból, (pl. széntetraklorid, metilklorid) is kerülhet.

A Freonok a 210 nm és ez alatti hullámhosszakat nyelik el, és ez fotokémiai bomlást eredményez, amiben klór keletkezik, és ez bontja az ózont. Ez a folyamat a következő egyenletekkel irható le (86):

$$CCl_3F \xrightarrow{h\nu} CCl_2F + Cl \longrightarrow Cl + O_3 \rightarrow ClO + O_2$$

$$ClO + O \rightarrow Cl + O_2$$

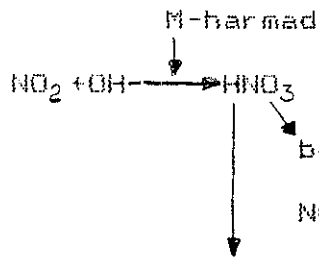
A CIAP (Climatic Impact Assessment program) 1971-ben feladatul kapta az ózonra ható reakciók és anyagok vizsgálatát.

Ennek eredményét(86) a VIII.sz. táblázaton szemléltetem:

VIII. Táblázat

Fotokémiai reakciok az atmoszférában	A fotokémiai reakciók ózon csökkentő hatása (%) (becsült érték)
1. A klór ciklus $Cl+O_3 \rightarrow ClO+O_2$ $ClO+O \rightarrow Cl+O_2$	20–0%
2. Nitrogén ciklus $NO+O_3 \rightarrow NO+O_2$ $NO_2+O \rightarrow NO+O_2$	50–70%
3. Hidrogén ciklus $HO+O_3 \rightarrow HO_2+O_2$ $HO_2+O \rightarrow HO+O_2$	10–15%

Az ózonkárositó NO_2 és OH molekulák állandó csökkenését a következő egyenlettel leírható reakció biztositja:



bomlás hν vagy más hatásra, NO_x-re

esővel lejut a felszinre

ez az ózonkárositó NO_2 és OH molekulák állandó csökkenését jelenti

Van az ózonnak egy természetes változása is, ami védő működésének alapreakciója:

$$O_3 \xrightarrow{h\nu} O + O_2$$

ν=210-310nm

$$O_3 + O \text{---} 2O_2$$

Időjárásfrontok 30% változást hozhatnak létre az ózon mennyiségben. Az évszakok is hatással vannak az ózonrétegre, ami pl. tavasszal +30%-kal több ózont jelent, mint más évszakokban. Hosszabb ciklusok is léteznek, pl. 11 évenként 5% változás jelentkezik.

A vizsgálatsorozat végén 1974-ben, mikor már javában folyt a Freon ellenes propaganda, a CIAP tagjai a következő ózon elméletet fogalmazták meg:

- a Freon 11 és 12 átjut a troposzférából a sztratoszférába,
- a sztratoszférában Cl keletkezik belőle (bomlás 210 nm-nél kisebb hullámhosszúságú fény hatására),
- a Cl bontja az ozont,
- az ózon csökkenés UV sugárzás fokozódást eredményez,
- az UV sugárzás megnövekedése klima és biológiai változást eredményez, pl. malignus bőrrák gyakoriságának megnövekedését.

Ennek alapján szükséges lehet a Freon 11 és 12

felhasználás csökkentése. (86)

A National Academy of Sciences tovább-vizsgálta az ózon problémát, hogy az 1974-es ózon elmélet igazolást vagy cáfolatot nyerjen. 1976-ban a National Academy of Sciences megtette a nyilatkozatát:

"Feltételezve, hogy az 1973-as szint (értve ezalatt a Freon termelést, felhasználást és az ózon csökkenést) állandósul, néhány 100 év mulva kritikus szintre fogy az ózonréteg. " (87)

Mivel a számitásokban sok volt a bizonytalansági tényező, pl. váratlan hatások a troposzférában, a National Academy of Sciences vizsgáló bizottsága, a CISC (Comitee on Impacts of Stratospheric Change), további két év megfigyelést ajánlott.

A CISC vizsgálatok szerint éghajlatváltozást eredményez az atmoszféra növekvő széndioxid tartalma. A széndioxid a fő IR elnyelő, és amennyiben az atmoszféra széndioxid tartalma az elkövetkező 50-100 évben a duplájára nő, ez 3°C átlaghőmérséklet emelkedést jelent a felszinen.

A Freonok éghajlatra való hatása ennél jóval kisebb, de a számitások szerint a két hatás (széndioxid és Freon) összeadódva lényegesen nagyobb hőmérséklet emelkedést okozhat, mint a széndoxid egymaga. Mindezek figyelembevételével a CISC szerint elegendő csak a Freonokra hozni

korlátozó intézkedéseket, ennek elégséges hatása lesz a hőmérsékleti probléma megoldásában. (87)

Az 1970-1976-ig terjedő időszak vizsgálati eredményei nem maradtak hatástalanok az aeroszol iparra.

A közös piac országai 1976-ban 30%-os Freon felhasználás csökkentést irányoztak elő, amit be is tartottak. Például Svájcban a statisztikák szerint az aeroszol ipar 1977-től 1982-ig 51,2%-kal csökkentette a Freon felhasználást saját elhatározásából.(88-92)

Ugyanakkor komoly erőfeszitések történnek uj hajtóanyagok kutatására, amelyekkel minden területről ki lehetne szoritani a Freont. A hetvenes évek Freon ellenes hangulata a nyolcvanas évek elejére mérséklődött. Erre bizonyára hatással volt a Freon felhasználás csökkentése.

1983-ra már inkább a savas esők, és az erdőpusztulások foglalkoztatták a nyugati ujságirókat.

Mivel a Freonok, melyek az atmoszférába jutottak, gyorsan eloszlanak a levegőben és a légáramlatokkal a Föld minden részére eljutnak, a Freon környezetvédelmi kérdése világprobléma, megoldása összefogást igényel. A különböző kormányok és szervezetek e témakörben folytatott kutatásának a WMO (World Meterological Organization) az aktiv összehangoló központja. Hasonlóképpen

fontos irányitó szerepe van a WHO-nak az ózon koncentráció változással összefüggésbe hozható lehetséges biológiai hatások figyelésében, ezekről adatgyüjtésben. (93)

A Freon felhasználásának korlátozásai:

1981-ben Skandinávia országaiban határozat született, ami megtiltja a Freonok felhasználását. Kivételt képeznek ez alól az inhalációs aeroszolok, pl. az ASTRA cég által gyártott Bricanyl spray. Ezt a mai napig Freonnal töltik,hiszen más elfogadható megoldás még nem született.

Az USA-ban és Kanadában hozott rendelkezés a Freon 11 és 12 felhasználását a gyógyászat és katonai alkalmazás területére korlátozta,de a Freon 113-ra (triklor trifuor etán) ez nem vonatkozik.

A Szovjetunió a Freonok betiltása mellett foglal állást, de a fejlödö országokban engedményeket tesz lehetövé.

A közös piac továbbra is kitart 1976-ban hozott döntése mellett, miszerint elég megállitani a Freon 11, 12 felhasználás növekedését az ózonréteg állandó ellenörzése mellett.

Japán véleménye szerint csökkenteni kell a Freon felhasználást, de a helyi adottsügok figyelembevételével.

A különböző országok aeroszol szervezetei

végeredményben egyetértenek a Freon felhasználás csökkentésével, mikor 1986-ban berobban a hir (94):

Orosz tudósok a Leningrádi Egyetemről egy közleményt publikáltak, miszerint a Csendes óceán északi részén a Kuril Kunaschir szigetek vulkáni kráterei fölött a levegőben jelentős mennyiségü Freont találtak, méghozzá jóval többet, mint a Freon gyártó üzemek fölött! Egészen eddig azt hitték, hogy a Freonok mesterséges eredetüek, a természetben nem fordulnak elő. Ha az orosz tudósok mérései világméretekben bebizonyosodnak, az zavart visz az ózon vitába, de a Freonok elleni közhangulat lényeges megenyhülését már nem lehet várni.

1987-ben, megszületett a ma is érvényes montreali egyezmény, amihez 61 ország csatlakozott. A montreali előirás szerint a résztvevő országok önként vállalják, hogy 1989. jul. 1-re visszatérnek az 1986-ban előállitott és felhasznált Freon gáz mennyiségre. Ezt követően 1993.jul. 1-re 20%-kal csökkentik az 1986-os Freon mennyiséget, és 1998-ra ujabb 30% csökkentést valósitanak meg. Összegezve tehát: 10 éven belül az 1986-os szintet a felére csökkentik. (95)

A montreali egyezmény óta eltelt másfél év alatt az NSZK, Hollandia, Belgium, Svájc és a

Skandináv országok minden olyan aeroszolos területen, ahol lehetséges, lecserélték a Freonokat más hajtóanyagokkal. Igy ezek az országok már túlszárnyalták a montreali előirást.

NSZK, Anglia és Ausztria önálló környezetvédelmi programként az összes Freon felhasználás (tehát nem csak az aeroszolos területek) beszüntetését tervezi 1989-re. Ez alól csak azok a területek jelentenek kivételt (pl. inhalációs aeroszolok) ahol a Freonok semmi módon nem helyettesithetők. A legnagyobb Freon előállitó cég a "Du Pont" USA 1987. III. hóban bejelentette, hogy felszámolja a Freon gyártást. (96)

Hazánk 1989-ben csatlakozik a montreali egyezményhez.

A leirtak alapján megállapitható, hogy a Freonnak "leáldozott a napja". Az aeroszol gyártás folytatódik, mivel a kereslet a termékek iránt egyre nő, és igy óriási kutatómunka folyik a Freonok helyettesitésére.

Az aeroszol kiszerelőanyag (szelep, pumpa, palack. . .) gyártó cégek termelési adatai egyértelműen a megnövekedett érdeklődést mutatják az aeroszol termékek iránt. Pl. a VARI olasz szelep és pumpagyártó cég 1988-ban 4,8 millió darabbal emelte pumpagyártási tervét, hogy eleget tudjon tenni az igényeknek.

IV. MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A bemutatott szakirodalmi adatok és a különböző felméréseim alapján megállapitható, hogy Az első, belső tulnyomáson alapuló gyógyszeres aeroszol, az etilklorid, helyi érzéstelenitő spray volt, amely 1889-ben jelent meg.

2. 1899-ben folyékony sebkötöző készitményt állitanak elő oly módon, hogy filmképzőt kevernek az etilkloridba. Megállapitható tehát, hogy a világon a második gyógyszeres aeroszol-készitmény egy folyékony sebkötöző.

3. Ugyancsak az etilklorid a hajtóanyaga az 1902-ben forgalomba kerülő dezinficiens és tapaszok eltávolitására szolgáló készitményeknek.

4. A gyógyszeres aeroszolokban másodiknak felhasznált hajtóanyag a széndioxid, amit 1921-ben alkalmaznak aszeptikus spray készitményben.

5. A környezetvédelem szempontjából napjainkban oly érdekes Freonok csak a II. világháboru után hóditanak tért a gyógyszeres aeroszolok között.

6. A világon az oldatos és emulziós készitmények után az első szuszpenziós, más néven

"por" aeroszol 1955-ben kerül forgalomba az USA-ban. Hatóanyaga az asthma kezelésére szolgáló epinephrin.

7. Magyarországon az első hazai gyártmányu aeroszol 1970-ben kerül forgalomba "Plastubol spray" néven.

8. A legtöbb uj magyar aeroszolos gyógyszer készitmény 1971-1975 között került forgalomba A fejlődés üteme 1979-ben volt a legnagyobb.

9. 1971-1988 időszakban Magyarországon a forgalomban lévő gyógyszeres aeroszolok között a külsőleges és belsőleges készitmények aránya közel állandó.1978-ig csak külsőleges aeroszolokat gyártottak,a belsőleges készitményeket importból szerezezték be.1978-tól megindult a belsőleges aeroszolok hazai gyártása is.

10. Az aeroszol készitmények számát összevetve az összes forgalomban lévő gyógyszerkészitménnyel (ld.1.táblázat) megállapitható, hogy ez a gyógyszerforma igen kis hányadát jelenti a gyógyszeres terápiának. Magyarországon az aeroszol készitmények aránya az összes többi között nem marad el a vizsgált francia és nyugatnémet megoszlástól, de mégis a gyógyszeres aeroszol választék szegénynek és hiányosnak mondható. Ez az ellentmondás azzal magyarázható, hogy a hazai gyógyszerkinálat, vá-

laszték szempontjából meg sem közeliti a nyugat-európait.

11. Az összeállitott táblázatokból (IV.-VI. táblázatok) és a 7.ábrából az is megállapitható, hogy Magyarországon még 1988-ban sincsenek kihasználva az aeroszol forma által nyujtott gyógykezelési lehetőségek:sok területen,bár hatóanyag rendelkezésre áll,teljesen hiányzik az aeroszol gyógyszerforma alkalmazása.Bőven van tehát tennivalója a magyar gyógyszeriparnak, hogy korszerü, és az igényeket valóban kielégitő gyógyszerkinálatot nyujthasson. Ez éppen ugy igaz az aeroszol készitésre, mint a többi gyógyszerformára.

12. Megállapitható továbbá,hogy az aeroszol gyógyszerforma meghatározása csak a közelmultban került bele a különböző országok gyógyszerkönyveibe.Nem egy országban, pl.Japán,NSZK,még a legutolsó érvényes gyógyszerkönyvben sem szerepel ez a gyógyszerforma.Legkorábban az Amerikai Egyesült Államokban az 1970-ben kiadott XVIII. gyógyszerkönyvben található meg a gyógyszeres aeroszolok meghatározása.

13. Megállapitható végül, hogy az aeroszol gyártás, beleértve a gyógyszeres aeroszolok előállitását is, 1988-ban továbbra is fejlődésben van, egyre nő az érdeklődés az egyes

termékek iránt és bővül a termék választék.A gyógyszertechnológusok változatlanul számontartják ezt a gyógyszerformát és az orvosok is egyre inkább számitanak rá.

V.ÖSSZEFOGLALÁS

Disszertációmban aeroszol tárgyu szakkönyvek és szabadalmi leirások alapján átfogó képet igyekeztem nyujtani az aeroszol gyógyszerformáról.

Az irodalmi részben nyomonkövettem az amerikai,angol,francia,nyugatnémet,osztrák,svájci japán és magyar gyógyszerkönyvekben az aeroszol gyógyszerforma meghatározásának megjelenését,és összefoglaltam e meghatározások lényegét,ill. a VII.Magyar Gyógyszerkönyv (Ph.Hg.VII.) idevágó részét szó szerint idéztem.

Legrészletesebb leirást az amerikai gyógyszerkönyvekben találtam (USP XX.és XXI.).Ennek alapján,csupán a lényegre szoritkozva,ismertettem az aeroszol gyógyszerformát.Bemutattam mind a más gyógyszerformába (pl.kapszula) csomagolt és belélegeztető készülékkel alkalmazott,mind a nyomás alatt csomagolt készitmények főbb technológiai és élettani jellmezőit.

Vérkoncentráció-idő grafikonokon szemléltettem a különféle gyógyszeradagolási módok az aeroszol formához viszonyitott felszivódását.

A tárgyalási fejezet első részében számos irodalmi adat alapján nyomonkövettem az aero-

szol gyógyszerforma kialakulását és fejlődését.
A Füstölő-,vizgőzzel belélegeztetett szereket és a gyógyhatásu levegőt ismertettem elöször,mint a gyógyszeres aeroszolok öseit.Ezek alkalmazása az őskorig nyulik vissza.
Ezután a belélegeztető készülékeket,pl.spinhaler, igénylő,más gyógyszerformába csomagolt gyógyszer készitmények,majd a gáznyomás segitségével szelepen át tulnyomásos rendszerből adagolt aeroszolok fejlődéstörténetét mutattam be.
A tulnyomásos készitmények kialakitása nem kizárólag a gyógyszeres kezelés igénye volt.Az ipar számos területén szükség van az aeroszolokra,pl. kozmetikumok,formaleválasztó spray-k.Ezért az aeroszol gyógyszerforma fejlődéstörténetének leirásakor nem lehetett csupán gyógyászati mozgatórugókat emliteni.igy,helye van a történeti ismertetésben a kozmetikai-,és háztartásvegyiparból származó felfedezéseknek is,melyek
elöreleniditet-
ték a gyógyszeres aeroszolok fejlődését.

A tárgyalási fejezet második részében az aeroszol gyógyszerformában felhasznált hatóanyagokat mutattam be. A hazai mellett két nagy nyugateurópai gyógyszerpiacot vettem alapul,a franciát és a nyugatnémetet.Táblázatokon és ábrán szemléltettem a spray-ben adagolt gyógyszerható-

anyagok mennyiségi és minőségi vonatkozásait, (7.ábra,VI-7 és VI. táblázatok), összehasonlitva a három vizsgált forgalmazási területet.

A tárgyalási fejezet harmadik részében a környezetvédelem problémakörére tértem ki egy kicsit védelembe véve az inhalációs aeroszolokban alkalmazott freonokat.Nyomonkövettem a freon -ózon vitát 1970-től napjainkig,és meggyőződésem, amit számos nyugateurópai szakvélemény is alátámaszt,hogy nem a gyógyászatban alkalmazott igen kis mennyiségü freon betiltásával kell az ózonréteget megmenteni,hanem a katonai és egyéb ipari felhasználás visszaszoritásával.Dolgozatomban egy összeállitásban (III.4.1 rész) ezt a véleményemet részletesen meg is indokoltam.
Táblözatban ismertettem továbbá a gyógyszeres aeroszolok helyzetét a többi gyógyszerforma között az 1971-1988 időszakban (I.táblázat) összehasonlitva a hazai helyzetet a francia és nyugatnémet viszonyokkal.

Végül a bemutatott ismeretanyag alapán megállapitottam,hogy az aeroszol gyógyszerforma nyujtotta előnyök még nyugateurópában sincsenek kihasználva.Nagyok a gyógyszertechnológusok lehetőségei ezen a területen,hiszen szükség van a minél szélesebbkörü alkalmazásra.

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNITÁS

Köszönetet mondok dr. Zalai Károly egyetemi tanár, dékán Urnak, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet igazgatójának aki hozzájárulást és engedélyt adott értekezésem elkészitéséhez, és a témaválasztásban és annak kidolgozásában mindvégig segitségemre volt.

Köszönettel tartozom továbbá dr. Tornyos Zoltán egyetemi adjunktus urnak, (Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet), aki értekezésem gyakorlati kivitelezésében nyujtott felbecsülhetetlen segitséget.

Köszönet illeti az EGIS Gyógyszergyár igazgatóját dr Orbán Istvánt, aki engedélyt és lehetőséget adott disszertációs munkám kivitelezéséhez, továbbá közvetlen főnöknőmet dr. Nagy Kálmánnét, az EGIS Gyógyszergyár Kisérleti II üzemének vezetőjét, önzetlen támogatásáért, és azért, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kisérte.

Szeretettel mondok még köszönetet édesapámnak, dr. Fedina László kandidátusnak (Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet) munkámat kisérő jótanácsaiért, és édesanyámnak dr. Fedina Lászlónénak a sok bátoritó szóért.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1.Ostwald,W.(1906) Kolloid-Z.1:332

2.Whytlaw-Gray,R.W.,Patterson(1932) Smoke (Edward Arnold and Co.,Ltd.,London)

3.Sinclair,D.(1950) Handbook on aerosols (Atomic Energy Comission,Washington,D.C.) old:64

4.Sanders,P.A.(1979) Hadbook of Aerosol Technology(VanNostrand Reinhold Company)old:3

5.Aerosol Guide (1971 marc.) (Aerosol Division CSMA,Inc.) VI.kiad.

6.United States Pharmacopeia (1970)XVIII.kiad. (United States Pharomacopeial Conventio,Inc Rockville)

7.Österreichische Pharmacopeia (1981)(Verlag der Österreichischen Staatsdruckerei,Wien)

8.Pharmacopeia Francaise (1985)1987 add. (Maisonneuve S.A. 57160 Sainte-Ruffine)

9.Pharmacopoea Hungarica (1987) VII.kiad. (Medicina)

10.Pharmacopeia Helvetia (1987) VII. kiad. (Eidgenössische Drucksachen und Material-Zentrale,Bern)

11.British Pharmacopoeia (1988)(Her Majestys Stationery Office,London)

12.Deutsches Arzneibuch (1986)9.kiad.(Deutsches Apotheker Verlag,Stuttgart,Cogi-Verlag GmbH Frankfurt)

13. The Pharmacopoea of Japan (1986)

14.United States Pharmacopeia (1975) XX.kiad (United States Pharmacopeial Conventio,Inc. Rockville)

15.United States Pharmacopeia (1985) XXI.kiad. (United States Pharmacopeial Conventio,Inc. Rockville)

16.Gyarmati,L.,Rácz,I.,Plachy,J.,Csontos,A. (1982) A gyógyszertechnológia és a biofarmácia kémiai ellenörzö módszerei old.:80-81 (Medicina)

17.Aiche,J.M. (1973) "Les aerosols medicamenteux" Il Farmaco.Ed.Prat. 28(5):255

18.Moren,F.,Newhouse,M.T.,Dolovich,M.B. (1985) Aerosols in Medicine (Elsevier)

19.Tájékoztató a Gyógyszerkészitmények Rendelésére (1971) VI.kiad. (Medicina)

20.Utmutató a Gyógyszerkészitmények Rendelésére (1977) I.kiad. (Medicina)

21.Utmutató a Gyógyszerkészitmények Rendelésére (1988) II.kiad. (Medicina)

22.Rote Liste (1971)(Cantar,Aulendorf)

23.Rote Liste (1977/78)(Cantar, Aulendorf)

24.Rote Liste (1988)(Cantar,Aulendorf)

25.Vidal (1971)(O.V.P.,Paris)

26.Vidal (1977)(O.V.P.,Paris)

27.Vidal (1988)(O.V.P.,Paris)

28.Moren,F.,Newhouse,M.T.,Dolovich,M.b. (1985) Aerosols in medicine (Elsevier) old.:167

29.Nagykáldi,A.,Zalai,K.(1987) "Los sahumerios orientales en la terapia durante la invasion arabe en Espana y la invasion turca en Hungaria

30.Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Pergamon,London) old:571

31.Sciarra,J.J. (1956) Aerosol Age 1 (5):14

32.TUR Ultrasonic aerosol Inhalation Units. prospectus No 9308 (Dewag,Dresden)

33.Aiche,J.M. (1973) "Les aerosols medicamenteux" il Farmaco. Ed.Prat. 28(5):243-266

34.Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Pergamon,London) old.:1

35.Lynde,J.D. (1862) U.S.Patent 34,894

36.Helbing,H.,Pertsch,G. (1889) U.S.Patent 528,463

37.Helbing,H.,Pertsch,G. (1899) U.S.Patent 628,463

38.Gebauer,C.L. (1901) U.S.Patent 668,815

39.Gebauer,C.L. (1902) U.S.Patent 711,045

40.Moore,R.W. (1903) U.S.Patent 746,866

41.Mobley,L.K. (1921) U.S.Patent 1,378,481

42. IAA Information (1984)Nr.87.március/április

43.Midgley,T.,Henne,A.L. (1930) Ind.Eng.Chem. 22:542

44.Sanders,P.A. (1979) Handbook of aerosol technology (Van Nostrand Reinhold Co.) old:6

45.Rotheim,E.(1931) U.S.Patent 1,800,156

46.Rotheim,E. (1933) U.S.Patent 1,892,750

47.Rotheim,T., Henne,A.L., McNary,R.R. (1933) U.S.Patent 1,923,396

48.Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Pergamon,London) old:177

49.Bichowsky,R.R. (1935) U.S.Patent 2,021,981

50.Rotheim,E. (1938) U.S.Patent 2,128,433

51.Sullivan,W.N., Goodhue,L.D., Fales,J.H. (1942 febr.) J.Econ.Ent.35:48

52.Goodhue,L.D. (1942) Ind.Eng.Chem. 34:1456

53.Goodhue,L.D., Sullivan,W.N.(1943)U.S.Patent 2,321,023

54.McGovern,E.R., Fales,J.H., Goodhue,L.D. (1943 sept.) Soap.Sanit.Chem. 19:99

55.Fales,J.H., Goodhue,L.D. (1944 jul.) Soap. Sanit.Chem. 20:107

56.Rhodes,W.W.(1944 jul.)Soap.Sanit.Chem.20:108

57. Goodhue,L.D. (1965 maj.)Aerosol Age 10:30

58. U.S.Patent 2,633,785 (1947)

59. Sanders.P.A. (1979) Handbook of aerosol technology (Van Nostrand Reinhold Co.)old:8

60. Sanders,P.A. (1979) Handbook of aerosol technology(Van Nostrand Reinhold Co.)old:85

61. Foreman,R.A. (1961) "The metal container" Aerosols:Science and Technology (Sepherd,H.R Interscience Publishers,Inc., New York)

62. Reed,F.T. "Aerosol Powders" Freon R Aerosol Report FA 17

63. Banie,J.(1980 maj.)"Pharmaceutical Aerosols" Aerosol News

64. Sanders,P.A. (1979) Handbook of aerosol technology (Van Nostrand Reinhold Co.)old:19

65. Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Pergamon,London) old:42-43

66. Porush,J., Maison,G. (1959) U.S.Patent 2,868,691

67. Deutrebande,L. (1952) Physiol.Rev. 32:214

68. Deutrebande,L.(1962)Microaerosols (Academic, New York) old:86

69. Deutrebande,L.(1960)Arch.Intern.Pharmacodyn. 129:455

70. Kanig,J. (1963) J.Pharm.Sci. 52:513

71. Sciarra,J.J., Lynch,V. (1960) Drug Cosmetic

Ind. 86:752

72. Sciarra,J.J. (1971) Aerosols (Interscience, New York) old:1570-1751

73. Geary,D.C., West,R.D. (1961 aug.) Aerosol Age 6:25

74. Sanders,P.A. (1979) Handbook of Aerosol Technology(Van Nostrand Reinhold Co.)old:422

75. Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Pressurised Packaging (Pergamon,London) old:240

76. IAA Information (1983) Ur.80 Januar/február

77. Sanders,P.A. (1979) Handbook of Aerosol Technology (Van Nostrand Reinhold Co.) old:9

78. Du Pont Company (1974) Market report

79. "Pressurised Products Survey" (1975 maj.) (Chemical Specialties Manufacturers Association (CSMA))

80. "Fressurised Products Survey" (1976 maj) (Chemical Specialties Manufacturers Association (CSMA))

81. Herzka,A. (1966) International Encyclopaedia of Presseurised Packaging Pergamon,London) old:74

82. Tájékoztató a Gyógyszerkészitmények Rendelésére,Pótfüzet (1975) (Medicina)

83. Utmutató a Gyógyszerkészitmények rendelésére (1980) II.kiad. (Medicina)

84.Utmutato a Gyógyszerkészitmények rendelésére,Pótfüzet (1984) (Medicina)

85.dr.Nagy Kálmánné (1988 okt.) EGIS főoszt. jelentés inhalációs aeroszol tárgyban

86.Sanders,P.A. (1979) Handbook of Aerosol Technology (Van nostrand Reinhold Co.) old:418-421

87."Halocarbons: Environmental Effects of Chlorofluoromethane Release" (1976) Committee on Impacts of Statosferic Change,National Academy of Sciences

88.IAA Information (1982) Nr. 76 május/június

89.IAA Information (1982) Nr. 78 szeptember/október

90.IAA Information (1982) Nr. 79 november/december

91.IAA Information (1983) Nr. 79 november/december

92.IAA Information (1984) Nr. 88 május/június

93.Sanders,P.A. (1979) Handbook of Aerosol Technology(Van Nostrand Reinhold Co.)old:445

94.IAA Information (1986) Nr. 100 május/június

95.IAA.Information (1987)

96.Financial Times (1987 március 26)