

Görög Sándor

az MTA rendes tagja

A GYÓGYSZER- ANALITIKA SZÉPSÉGEI

Elhangzott 1996. január 16-án (részletek)

I.

Közel 37 éve dolgozom analitikusként a gyógyszeriparban. Úgy gondolom, ennyi év után indokolt volt, hogy az erre az előadásra való felkészülés közben feltettem magamnak a kérdést: mire fel mindez? Mi a gyógyszer-analitika értelme és célja, különös tekintettel az ipari gyógyszeranalízisre? *Miért analizáljuk gyógyszereinket?* Erre a kérdésre két objektív választ fogalmaztam meg. Ezeket fogom bemutatni és röviden kommentálni az előadás bevezetőjében. Maga az előadás egy harmadik, de az előzőekkel ellentétben teljesen szubjektív válasszal fog kezdődni, és azt fogom számos példával illusztrálni.

Lássuk tehát a két objektív választ a feltett kérdésekre. Az első, talán kissé fennköltén hivatalos választ úgy fogalmaztam meg, hogy a gyógyszer-analitika értelme és célja, különös tekintettel az ipari gyógyszeranalízisre, az, hogy a gyógyszeralapanyagok, ezek gyártási intermedierei, a gyógyszerkutatás termékei (potenciális farmakonok), kiszertelt gyógyszerkészítmények, gyógyszerek szennyezései és bomlástermékei, a gyógyszereket, illetve metabolitjaikat tartalmazó biológiai minták analitikai vizsgálatával olyan adatok birtokába jussunk, amelyek segítségével hozzájárulhatunk a gyógyszeres terápia maximális hatékonyságához, maximális biztonságához és a gyártási eljárások maximális gazdaságosságához.

A második válasz lényegesen rövidebb és pragmatikusabb: gyógyszereinket azért analizáljuk, hogy el tudjuk adni őket, vagyis el tudjuk fogadtatni egyrészt

a hatóságokkal, másrészt kereskedelmi partnereinkkel, figyelembe véve a gyógyszerek minőségével szemben támasztott követelmények folyamatos, nagymértékű növekedését.

Erre természetesen azt lehet mondani, hogy ez a két válasz nincs egymással ellentétben, hiszen a hatóságok és a kereskedelmi partnerek is azért emelik folyamatosan igényeiket a gyógyszerek minőségével szemben, hogy ezzel ők is hozzájáruljanak a gyógyszeres terápia biztonságához. Ez igen nagy mértékben valóban így van. Ezek az igények a gyógyszer-analitika eszköztárának az utóbbi években végbement látványos gazdagodásával együtt rendkívüli mértékben megnövelték a gyógyszeres terápia biztonságát. Bizonyos irracionális elemek azonban időnként belekeverednek a minőségi követelmények növelésébe. Ilyennek kell minősítenem az olyan eseteket, amikor kereskedelmi partnereink az általánosan elfogadott 0,1%-os limit alá menve már 0,01% nagyságrendű szennyezésre vonatkozóan is minőségi és mennyiségi információt kérnek még olyan esetben is, amikor a kérdéses gyógyszer napi dózisa 100 μg körül van. Ebben az esetben a szennyezés napi 10 nanogrammm nagyságrendben kerül be a szervezetbe, aminek nyilvánvalóan nincs fiziológiás jelentősége.

Egy másik példa gyógyszeralapanyagok nyomoldószertartalma meghatározásának bizonyos vonatkozásai. Itt gyakran olyan oldószerek mikrogrammos mennyiségeinek a szervezetbe való bejutása ellen küzdünk nagy technikai apparátussal és igen költséges analitikai módszerekkel, amelyek környezetünkben vagy élelmiszerekből esetenként nagyságrenddel nagyobb mennyiségben kerülnek be szervezetünkbe. Egy pohár bor elfogyasztása esetén pl. 10 mg nagyságrendben veszünk magunkhoz metanolt, sőt még egy olyan ártatlan italban is, mint a paradicsom-ivólé – a pektin-metil-hidroláz enzim működésének következtében – ennek a mennyiségnek a többszöröse is jelen lehet.

További destruktív példák helyett most megadom a harmadik, ígéretem szerint teljesen szubjektív választ a feltett kérdésre, amit akár vallomásnak is tekinthetnek. Miért analizáljuk tehát gyógyszereinket? A már elmondottakon túlmenően azért, mivel számomra a gyógyszer-analitika nemcsak az analitikának, hanem az egész kémiának is a legszebb ágazata, amely egyrészt a problémák, a vizsgálandó anyagok végtelen sokféleségével és változatosságával, másrészt pedig a problémák megoldására rendelkezésre álló módszerek hosszú, állandóan növekvő sorával arra készíti a gyógyszer-analitikust, hogy saját magát, ismeretanyagát és szemléletmódját állandóan megújítsa. Ez egy olyan tudományterület, amely az ezt művelő számára nemcsak a problémák megoldása felett érzett örömet szolgálhatja, hanem – amint azt előadásomban igyekszem bemutatni – kifejezetten intellektuális, sőt még azt is megköcköztatom, hogy esztétikai gyönyörűségeket is.

II.

Hogyan jelentkeznek ezek a szépségek a gyógyszer-analitikus számára? Ezt a kérdést két oldalról lehet megközelíteni: a vizsgált problémák és az alkalmazott módszerek oldaláról. Számomra az jelenti az igazi szépséget, ha *kémiai reakciókkal* foglalkozhatok. Lássuk tehát, milyen típusú reakciókkal találkozok munkája során a gyógyszer-analitikus!

1. Az első típust azok a reakciók képezik, amelyekkel a *gyógyszereket előállítják*. Az ipari gyógyszer-analitikus feladatai közé tartozik ezeknek a reakcióknak analitikai módszerekkel való vizsgálata. A vizsgálat egyrészt azt célozza, hogy megismerjük a reakció kinetikai és konverzió-viszonyait a hozam növelése, optimalása céljából, másrészt a mellékreakciók felderítésével megalapozhatók a nagy fontosságú szennyezésprofil-vizsgálatok. A hosszú pályafutásom alatt megvizsgált számtalan reakció közül példaként fenol-szteroid-metil-éterek cseppfolyós ammóniában fém nátriummal végzett *Birch-redukciója* mellékreakcióinak ez utóbbi szempontból való tanulmányozását mutatom be [1, 2]. A reakció fontosságát az határozza meg, hogy a redukcióval nyert 3-metoxi-2,5(10)-diének a gyógyászati szempontból nagy fontosságú 19-norszteroidok (pl. nortesztozteron-észterek, noretiszteron, norgesztrel, etinodiol-diacetát stb.) szintézisének kulcs-intermedierjei, a reakció melléktermékeinek megismerése tehát megalapozza a felsorolt gyógyszerek szennyezésprofil-vizsgálatát.

A vizsgálatot a Birch-redukciót követő sósavas hidrolízis 4-én-3-ketoszteroid típusú nyerstermékének gázkromatográfia-tömegspektrometriás (GC-MS) vizsgálatára alapoztuk, amit analitikai és preparatív nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfias (HPLC), ultraibolya és NMR spektroszkópiás vizsgálatok egészítettek ki. Ezek számos melléktermék felismeréséhez vezettek. Ezek közül a fontosabbak sztereoizomer 4-én-3-keto, 1-én-3-keto és telített 3-keto származékok, 3-deoxo-4-én, 3-deoxo-1-én, 3-deoxo-1(10)-én, szubsztituálatlan 1,3,5(10)-trién származékok, valamint 3-metoxi-monoén izomerek.

2. A gyógyszeranalitikus által vizsgálat tárgyává tett másik reakciótípus *gyógyszerek bomlása* mind normális tárolás, mind pedig extrém körülmények között. A feladat itt egyrészt a bomlási reakció kémiájának tisztázása, bomlás-specifikus analitikai módszer kidolgozása a reakció követésére, mennyiségi értékelése, másrészt kinetikai vizsgálatok elvégzése, amelyek lehetővé teszik az Arrhenius-egyenlet alkalmazását.

Az első feladattípus példaként az *Arduán* injekció hatóanyagának, a *pipecuronium-bromidnak* stabilitásvizsgálatát mutatom be [3]. Itt az oxidatív bomlás a 16-os helyzetű metil-piperazin csoporton játszódik le, és 2',3'-dehidro-pipecuronium-bromidhoz vezet. Mivel ezt az intenzív ultraibolya

spektrummal rendelkező bomlásterméket folyadék-kromatográfiás mérése során erősen túlértékeljük a spektrofotometriásan csak igen gyengén aktív pipecuronium-bromidban való mérése során, a mérés validálása és a bomlástermék-szennyezés standard mennyiségi jellemzése céljából szükség volt a HPLC-től és UV spektrofotometriától teljesen független módszerre: ezt az NMR spektroszkópiában találtuk meg. A mérések során 4-androsztén-3,17-diont használtunk belső standardként. A bomlástermék vinil-protonjainak 5,26 és 6,19 ppm-nél megjelenő dublettjeinek, ill. a belső standard 4-es helyzetű protonja 5,67 ppm-nél levő szingulettjének integráljaiból a bemérések és a molekulasúlyok figyelembevételével a bomlástermék ismeretlen koncentrációja kiszámítható.

Az extrém körülmények között végbemenő bomlási folyamatok kinetikai vizsgálatára a példa a klinikai kipróbálás alatt álló *posatirelin* nevű tripeptid (L-Kpc-L-Leu-L-Pro-NH₂) 0,01 M sósavban, illetve nátrium-hidroxidban lejátszódó bomlásának vizsgálata HPLC módszerrel [4, 5]. Megállapítható volt, hogy savas közegben a főreakció a ketopipekolinsav egység laktámgyűrűjének hidrolitikus felhasadása aminosav egységgé, amit csak kisebb mértékben kísér a terminális prolin-amid egység savvá való hasadása. Hasonló a helyzet lúgos közegben, azzal a különbséggel, hogy itt főreakcióként jelentkezik az L-Kpc egység epimerizációja is D-Kpc-vé. A reakciósebességek hőmérsékletfüggésének vizsgálata és az ennek során nyert, lúgos közegben egymást metsző Arrhenius-egyeneselek tanulmányozása során azt lehetett megállapítani, hogy az epimerizáció aktiválási energiája nagyobb, mint a lúgos hidrolízisé: alacsony hőmérsékleten az utóbbi, 50 °C felett pedig az előbbi reakciósebessége a nagyobb.

3. A harmadik reakció típus, amellyel munkája során a gyógyszer-analitikus találkozik, gyógyszerek élő szervezetben végbemenő *metabolizmusa*. Itt az elsődleges feladat a metabolitok szerkezetének meghatározása. Példaként egy ilyen komplex vizsgálat egy részfeladatának megoldását mutatom be. A klinikai kipróbálás alatt álló *bisaramil* patkányvizelet metabolitjainak vizsgálata során az oszlop-kromatográfiásan elkülönített poláris frakcióban fordított fázisú HPLC módszerrel két nagyobb metabolitot találtunk. A HPLC-MS vizsgálatok szerint ezek a molekula p-klór-benzoil egységén mono-, illetve dihidroxilezett származékok. A hidroxilcsoportok kötődési helyét a folyadék-kromatográf diódasoros UV-detektorával nyert ultraibolya spektrumok alapján határoztuk meg [2].

4. A gyógyszer-analitikus nemcsak vizsgálja, hanem fel is használhatja a *kémiai reakciókat saját analitikai feladatainak megoldására*. Gyógyszer-analitikusi pályám kezdetén, az 1960–1970-es években, az analitikus rendelkezésére álló műszeres technikáknak akkor még (különösen hazai viszonylatban) igen szerény színvo-

nala miatt kémiai reakciók alkalmazása a feladatok megoldására nélkülözhetetlen volt. A nagy teljesítőképességű spektroszkópiás és kromatográfiás módszerek elterjedésével a kémiai reakciók szerepe a gyógyszer-analitikában természetesen némileg csökkent ugyan, de a származékképzési reakciók ma is fontos eszközei a gyakorlati feladatok megoldásának. Így magam is kitűnően tudom egész a mai napig alkalmazni a korábban különösen a szteroid analitika [6–8] és a spektrofotometriás analízis [9] területén kidolgozott, kémiai reakciókon alapuló módszereket vagy legalábbis az ezekkel a reakciókkal szerzett tapasztalatokat új analitikai feladatok korszerű módszerekkel való megoldása során is.

Az elmondottakra első példaként ecetsav-hangyasav vegyes anhidriddel mint analitikai reagenssel kapcsolatos tapasztalatainkat ismertetem. Ezt pályám kezdetén vezettük be a *títrimetriás analízis*be tercier aminok primer és szekunder aminok jelenlétében való szelektív meghatározására [10]. Ennek a reagensnek előnyei az erre a célra általánosan alkalmazott ecetsav-anhidriddel szemben a sokkal nagyobb reakcióképesség és a keletkező savamidok sokkal kisebb bázicitása.

Évtizedekkel később ugyanezt a reakciót sikerrel alkalmaztuk a jelenkori gyógyszer-analitika egyik legfontosabb feladatköre, az enantiomerek kromatográfiás elválasztásán alapuló *királis analitika* területén. Ismeretes ugyanis, hogy szabad primer aminocsoportot tartalmazó vegyületek enantiomerjei csak igen gyengén választhatók el az ez idő szerint kereskedelmi forgalomban levő egyik legnagyobb teljesítőképességű királis HPLC oszlop, az immobilizált α_1 savas glikoproteint tartalmazó Chiral AGP segítségével. Amint azt alaninbenzilészter enantiomerek elválasztásának példáján bemutatom, a probléma megoldható volt az utóbbi α -aminocsoportjának a fenti reagenssel való formilezése segítségével [11].

Hasonlóan „újjáéleszthető” volt az a kettős származékképzésen alapuló módszer, amit még a 70-es évek kezdetén dolgoztunk ki 21-amino-, illetve 21-hidroxi-kortikoszteroidok meghatározására. Az előbbieket ugyanis szelektíven oxidálhatók higany(II)-kloriddal 20-keto-21-aldehid származékká. Ez a reakció kihasználható volt ilyen származékok igen szelektív meghatározására a keletkező higany(I)-klorid *gravimetriás* mérése [12] alapján, *vékonyréteg-kromatográfiás* detektálásukra [13] és – 4,5-dimetil-o-feniléndiaminos kondenzáció mint második reakció után – *spektrofotometriás* [14] meghatározásukra. Ezek a módszerek igen hasznosnak bizonyultak a *mazipredont* tartalmazó *Depersolon* készítmények analízisének és stabilitásvizsgálatánál. A spektrofotometriás módszer 21-hidroxi-kortikoszteroidokra is alkalmazható; ez esetben azonban réz(II)-acetátot kell alkalmazni oxidálószerként [15]. Ez utóbbi reakciók egy japán kutatócsoporttal való együttműködés eredményeként új alkalmazást nyertek mint egy előzetes derivatizációs módszer reakciói 21-hidroxi-kortiko-

szteroidok vizeletből való *nagy hatékonyságú folyadék-kromatográfias* meghatározásánál [16].

Számos más kondenzációs típusú reakciót is alkalmaztam pályám első szakaszán elsősorban *spektrofotometriás* vizsgálatokban. Így pl. bevezettem a dietil-oxalátos Claisen-kondenzációt aktív metilénsoportot tartalmazó ketoszteroidok analízisére [17, 18], anilinnel [19], illetve 2-nitro-fenil-hidrazinnal [20] való kondenzációt spektrofotometriásan inaktív karbonsavak meghatározására, piridint mint analitikai reagenst 21-halo-, ill. 21-aktív észtert tartalmazó kortikoszteroidok mérésére [21]. Ezekkel a – ma már korszerűtlennek tekinthető és általunk sem használt – módszerekkel szerzett tapasztalataink kitűnően gyümölcsözteszethetők voltak aktuális analitikai feladatok korszerű módszerekkel való megoldása során. Így pl. a védett aminocsoportot tartalmazó aminosavak, illetve aktív észterek *enantiomer tisztaságának HPLC módszerrel való meghatározására* bevezettük a homokirális O-(4-nitro-benzil)-tirozin-etilészter-reagenseket.

A szabad karbonsavak esetén DCC-s, aktív észterek esetén pedig anélküli kondenzáció során képződő diasztereomer párok akirális HPLC oszlopokon jól elválaszthatók és az enantiomer szennyezések mérhetők [22, 23]. Végül a legkorszerűbb gyógyszer-analitikai technika a *kapilláris elektroforézis* területén is sikerrel alkalmaztunk egy kondenzációs reakción alapuló származékképzési módszert: az elektromos töltést nem tartalmazó, tehát elektromos térben nem vándorló lipofil ketoszteroidok is vizsgálhatóvá válnak ezzel a módszerrel, ha keto-csoportjaikat előzetesen kondenzáljuk Girard P- vagy T-reagensekkel. Ezzel a módszerrel számos ketoszteroid-elválasztási feladat volt megoldható az UV detektálhatóság egyidejű javítása mellett [24].

Végül megemlítem, hogy a klasszikus értelemben vett, kovalens kötések képződésén alapuló származékképzési reakciókon túlmenően a korszerű gyógyszer-analitikában egyre nagyobb szerephez jutnak a dinamikus addukt-képzésen, pl. *ionpároképzésen* alapuló módszerek. Perklorátiónnal alkotott ionpárok képzésén alapuló *HPLC* módszer segítségével pl. számos kényes elválasztási problémát sikerült megoldanunk peptidok és szteroidok körében, így pl. *pipecuronium bromid* szennyezéseinek (köztük a már említett 2',3'-dehidro származéknak) elválasztását [25].

III.

Előadásom második felében egy jelenséget szeretnék bemutatni és azt egy példával illusztrálni. Ezt *Menuhin-effektusnak* neveztem el. Yehudi Menuhin, a kiváló hegedűművész olyan analógia kapcsán került bele ebbe a képbe, hogy

számos más szólómuzsikus pályatársával együtt, Pablo Casaltól egészen Vásári Tamásig, pályája második felében ő is egyre gyakrabban cseréli fel szólóhangszerét a karmesteri pálcával. Természetesen nem szeretném a magam jelentőségét az analitika területén összehasonlítani Yehudi Menuhin jelentőségével az egyetemes zenekultúrában. A motivációját sem ismerem, ami erre a lépésre készíti. A párhuzamosságot ott érzem, hogy számos más, vezető pozícióba került gyógyszer-analitikus pályatársamhoz hasonlóan nekem is be kellett látnom, hogy a rendkívül gyors fejlődés következtében előbb-utóbb le kell mondanom még azoknak a gyógyszer-analitikai technikáknak aktív műveléséről is, amikben ifjabb koromban bizonyos eredményeket értem, hiszen fiatalabb munkatársaim hovatovább már a közelébe sem engednek az új generációnak, komputerezált műszereknek. Mi marad ezek után a magamfajta, vezető pozícióba került, de a gyógyszer-analitikát még magas hőfokon szerető kutató számára? A karmesteri pálcá! Ilyen tevékenységre napjainkban, a specializáció korában egyre nagyobb szükség van. A jelenkori gyógyszer-analitikában a feladatok száma és bonyolultsága egyre növekszik, és velük együtt nő a megoldásukra rendelkezésre álló analitikai technikák száma és bonyolultsága is. A feladatok gyors és hatékony megoldása céljából ezeket a technikákat egyidejűleg és összehangoltan kell alkalmazni: ez igényeli a karmesteri tevékenységet. Ez a tevékenység annyi intellektuális örömet hoz magával, hogy az bőven kárpótol azért a veszteségért, amit a műszeres mérés direkt lehetőségének elvesztése okoz. Úgy gondolom, hogy ez hasonló lehet ahhoz az örömhöz, amit Yehudi Menuhin és pályatársai éreznek akkor, amikor a saját szólóhangszereikkel megszerzett tapasztalataikat és a zenéről ily módon kialakított képüket egy magasabb szinten, a zenekaron keresztül is ki tudják fejezni.

Az elmondottakra egyetlen példát szeretnék ismertetni, ahol egy gyakorlati feladat gyors megoldása szinte valamennyi rendelkezésünkre álló analitikai technika összehangolt, komplex alkalmazását igényelte. A feladat *norgesztrel szennyezésprofil- vizsgálata* során került előtérbe. Ennek a totálszintézissel előállított szteroidnak bonyolult a szintézise, és a sokféle mellékreakció lehetőség miatt igen bonyolult a szennyezésprofilja is; ezzel korábbi közleményeinkben foglalkoztunk [2, 26]. A minőségi követelményeknek a *bevezetésben* említett emelkedése miatt szükségessé vált egy addig részletesen nem tanulmányozott, az USP-XXIII *vékonyréteg-kromatográfiás* rendszerében 0,83-as R_f értéknél megjelenő kis intenzitású folt vizsgálata, amelynek mennyiségére vonatkozóan foszfor-molibdénsavas előhívás utáni *denzitometrállás* segítségével lehetett (főanyagban kifejezett) adatokhoz jutni. A folt *direkt reflexiós UV spektruma* és a folt-elúciót követő *UV spektrofotometriás és tömeg-spektrometriás* vizsgálatok során nyert spektrumok tanulmányozása során megállapítható volt, hogy a szennye-

zés a teljesen újszerű 3,17-bisz-etinil szerkezettel rendelkezik, ahol a 3-as helyzetű etinilcsoport két kettős kötéssel van konjugációban. A szennyezés keletkezésének magyarázata a szintézis utolsó intermedierjének, a 13-etil-4-gonén-3,17-dionnak nem teljesen regioselektív etinilezése a 17-es helyzetben, amikor is csekély mennyiségben 3-etinil vegyület is keletkezik. Ennek a karbinolnak az etinilezési reakcióelegy feldolgozása során végbemenő savkatalizálta dehidratálása vezet az említett dienin típusú szennyezéshez. A kettős kötések helyzetét az UV spektrumok tanulmányozása és a Woodward-szabály alkalmazása révén csak valószínűsíteni lehetett. A pontos meghatározás céljából a *szintetikus* előállított bisz-etinil-karbinol *preparatív HPLC* módszerrel való frakcionálása, majd UV spektrofotometriás módszerrel követett savkatalizált dehidratálása útján a szennyezés előállítható, volt és az így nyert mintából *NMR spektroszkópia* segítségével a kettős kötések helye és így a szennyezés pontos szerkezete is megállapítható volt: 13-etil-3,17 α -dietinil-3,5-gonadien-17-ol. A szintetizált anyag és a keresett szennyezés azonosságát az UV spektrumok azonosságán túlmenően a vékonyréteg-kromatográfias R_f értékek, valamint a *nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfias (HPLC)* és *gáz-kromatográfias* retenciós idők azonossága is bizonyította.

A bisz-etinil-karbinol ($\lambda_{\max}=205$ nm) dehidratálásának már említett UV spektrofotometriás követése során azt az érdekes megfigyelést tettük, hogy a reakció nem egy lépésben megy végbe. Először (tömeg-spektrometriásan és NMR spektroszkópiával igazoltan) hidroxilvándorlás révén 13-etil-3,17 α -dietinil-3-gonén-5 β ,17-diol keletkezik (225 nm), majd ez alakul át az azonosított szennyezéssé (268 nm). Ennek további lassú (gyakorlati szempontból már nem jelentős) átalakulása egy 279 nm-nél abszorpciós maximummal rendelkező terméké valószínűleg a hármas kötés víz-addíciójának következménye. A három lépés során előálló négy szerkezet egymástól jól elkülönülő UV spektrumai és ezek időben igen jól követhető átalakulásai egymásba a szakmai örömkön túlmenően intellektuális, sőt olyan esztétikai élvezetet is jelentenek a gyógyszer-analitikus számára, ami összemérhető azzal az élvezettel, amihez egy nagy képtárban egy világhírű festmény szemlélése során lehet jutni. Egy-egy spektrumot kiragadva a sorozatból, azok végtelenül leegyszerűsített, megnyúlt formáinak feszültsége nekem egy *El Greco-kép* eksztatikus áhítatát idézi. Ha viszont az átmeneti állapotokat reprezentáló spektrumok egymásra rakódó, lágy formáinak összességét szemléljük, akkor az egy impresszionista festménynek, pl. egy *Renoir*-vászonnak hangulatát hozza el számomra.

Visszatérve a gyógyszer-analitika realitásaihoz, az említett HPLC módszer és a szintetikus előállított szennyezésstandard lehetővé tették a szennyezés pontos mennyiségi meghatározását. Ennek eredményét összevetve a már ugyancsak

említett foszfor-molibdénsavas denzitometrálas eredményeivel, csekély (0,01% nagyságrendű), de egyértelmű eltérés mutatkozott, ami azt jelezte, hogy az USP XXIII vékonyréteg-kromatográfias rendszere nem eléggé szelektív: az ott észlelt folt alatt egy másik is van. Egy másik apoláris anyag jelenlétét szelektívebb VRK rendszer kidolgozásával és az említett HPLC módszerrel ki is lehet mutatni. Szerkezetét GC-MS módszerrel határoztuk meg: 13-etil-17 α -etinil-4-gonén-17-ol. Ennek a 3-deoxo-norgesztrelnek keletkezése az előadásom elején tárgyalt Birch-redukció ott bemutatott egyik mellékreakciója alapján értelmezhető. Mennyiségi mérése legcélszerűbben gáz-kromatográfiasan végezhető el. A két szennyezés mennyiségére HPLC, ill. gáz-kromatográfias módszerrel nyert eredmények összege már jól egyezik a foszfor-molibdénsavas denzitometrálassal nyert értékkel, jelezvén azt, hogy a problémát nem kevesebb, mint tíz technika összehangolt alkalmazásával sikerült megoldani.

IV.

A Menuhin-effektus bevezetése és illusztrálása után szeretném bevezetni a *Menuhin-Kaszparov-effektust* is. Kaszparov, a sakkbajnok úgy került bele ebbe a képbe, hogy ő is, mint az élsakkozók általában, rengeteg szimultán partit játszik. A gyógyszer-analitikus-karmester élete, munkája ehhez hasonlóan szimultán „partik” sorozatából áll, hiszen általában az előzőekben ismertetett feladathoz hasonló további 6–8 feladattal kell egyidejűleg foglalkoznia. A zenekari analógiánál maradván, ez kb. annyit jelent, mintha a karmesternek ugyanazokkal a zenészekkel és hangszerekkel 6–8 zeneművet nem egymást követően, hanem szimultán kellene eljátszania, ami nem kis nehézséget jelentene mind a karmester, mind a zenész számára. Ha ehhez hozzávesszük azt, hogy egy ipari munkahelyen az időtényezőnek, pontosabban a határidőtényezőnek is komoly szerepe van, ez még csak növeli a nehézségeket. Ismét visszatérve a zenekari analógiához, ez olyan, mintha a szimultán előadott 6–8 zenemű előadásához rendelkezésre álló idő korlátozva lenne pl. fél órára. Ez olyan zeneművek esetén, mint pl. egy Bach: *Brandenburgi verseny* vagy egy Mozart: *Symphonia concertante* újabb, extra problémát már nem jelent az előadók számára, de ha a zeneművek között olyanok is vannak, mint pl. Bruckner *VII. szimfóniája* vagy Wagner: *Istenek alkonya* című zenedrámája, akkor a nehézségek hatványozódnak.

A vázolt nehézségekért azonban bőségesen kárpótol a problémák megoldása kapcsán érzett elégedettség és az ezekkel kapcsolatos intellektuális örömeik. Remélem, hogy a felsorolt példák segítségével sikerült megértetnem Önökkel azt, hogy miért választottam előadásom címéül a *gyógyszer-analitika szépségeit*.

V.

Előadásom végére érve szeretnék *köszönetet mondani* mindazoknak, akik közvetlenül vagy közvetve hozzájárultak ahhoz, hogy ma ki tudtam állni Önök elé ennek a székfoglaló előadásnak megtartására. Az első csoportban azoknak mondok köszönetet, akik szakmai fejlődésem elősegítésével járultak hozzá eredményeimhez. Ezek közül elsőként édesapámra, *dr. Görög Dénesre* emlékezem, akitől kisgyermek koromban a kémiai gondolkodás alapjait sajátítottam el. Kitűnő középiskolai kémiatanáiramról, *Diósy Ákosról* és *Pauer Istvánról* való megemlékezés után azt szeretném elmondani, hogy egész tudományos pályámat meghatározó jelentőségű volt az a néhány év, amit a Szegedi Tudományegyetem *dr. Szabó Zoltán* akadémikus vezetett Szervetlen és Analitikai Kémiai Intézetében *dr. Beck Mihály* diplomázójaként, majd disszertánsaként töltöttem el. A Richterben a gyógyszer-analitika alapjait *dr. Nyiredy Szabolcstól* tanultam meg, gyógyszer-analitikus kutatóvá pedig a *dr. Gyenes István* mellett eltöltött évek alatt váltam. Amit ez alatt az idő alatt a gyógyszerkutatásról megtanultam, azt nagyrészt *dr. Fekete Györgynek* köszönhetem, itt azonban köszönetet szeretnék mondani nagyszámú nem analitikus kollégámnak is, akiktől a problémák közös megoldása során minden segítséget megkaptam, és akiktől igen sokat tanultam.

A második csoportban azoknak mondok köszönetet, akik a feltételeket biztosították munkámhoz, elsősorban *Pillich Lajos* elnök úrnak, aki a gyárba való belépésem napjától egészen a mai napig kitüntetett figyelemmel kísérte fejlődésemet. Biztatása, segítsége nagyon sokat segített munkám során. Vezérigazgatói, illetve tudományos vezetői minőségben hosszú ideig élvezem *dr. Varga Edit* és *dr. Fekete György*, majd rövidebb ideig *Szolnoki József* és *Simonovits Emília* támogatását. Végül jelenlegi vezetőimnek, *Bogsch Erik* vezérigazgató úrnak és *dr. Vas Ádám* kutatási igazgató úrnak köszönöm meg azt, hogy tőlük munkám sikeres elvégzéséhez minden erkölcsi és anyagi támogatást megkapok.

Végezetül az itt ismertetett kísérleti munkában közvetlenül részt vevő munkatársaimnak mondok köszönetet lelkes, pontos, invenciózus munkájukért, ami nélkül ez az előadás nem születhetett volna meg. Először *Bihari Mária*, *dr. Csizér Éva*, *Herényi Bulcsu* és *dr. Szepesi Gábor* volt munkatársaim munkáját köszönöm meg. Köszönettel tartozom jelenlegi munkatársaimnak, akik az előadásomban szerephez jutott analitikai technikák kiváló művelői, így a *dr. Gazdag Mária* vezetett Minőségfejlesztési Kutatólaboratórium munkatársainak (*Gilányiné Osztheimer Éva*, *Kemenesné dr. Bakos Piroška*, *Mihályfi Katalin*, *Zsoldosné Babják Mónika*), a *dr. Horváth Péter* vezetett Alkalmazott Fizikai-kémiai Kutatólaboratórium munkatársainak (*Dravecz Ferenc*, *dr. Halmos Zoltánné*, *Kerekesné dr. Láncoz Krisztina*, *Laukó Anna*, *Rényei Márta*, *dr. Trischler Ferenc*, *Varga Katalin*) és az

iff. dr. Szántay Csaba vezette Szerkezetkutatási Laboratórium munkatársainak (Balogh Gábor, Brlik János, Csehi Attila, Demeter Ádám, dr. Hegedüs Béla).

Neveik felsorolása nélkül köszönetet mondok a kísérleti munkában nagy szerepet vállaló technikus munkatársaimnak kitűnő munkájukért, kivételt téve közvetlen munkatársammal, Doktor Nándorné Etelkával, aki egyebek mellett az előadás ábraanyagának összeállításáért érdemel köszönetet.

Irodalom

1. Görög S., Laukó A., Aranyi A., Balogh G., Halmos Zs.: *Abstract Book, 5th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Swedish Academy of Pharmaceutical Sciences, Stockholm, 1994. 10 p.
2. Görög S., Bihari M., Csizér É., Dravecz F., Gazdag M., Herényi B.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 14, 85 (1996).
3. Görög S., Balogh G., Gazdag M.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 9, 829 (1991).
4. Görög S., Gazdag M., Herényi B., Horváth P., Kemenes-Bakos P., Mihályfi K.: „The Role of Analytical Methods in Drug Development”. In D. Littlejohn, T. D. Thornburn-Burns (ed.) *Reviews on Analytical Chemistry*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994. 349–362.
5. Görög S., Gazdag M., Herényi B., Horváth P., Kemenes-Bakos P., Laukó A., Mihályfi K.: *Magy. Kém. Lapja*, 49, 409 (1994).
6. Görög S., Szász Gy.: *Analysis of Steroid Hormone Drugs*. Akadémiai Kiadó, Budapest – Elsevier, Amsterdam, 1978.
7. Görög S.: *Quantitative Analysis of Steroids*. Akadémiai Kiadó, Budapest – Elsevier, Amsterdam, 1982.
8. Görög S. (ed.): *Steroid Analysis in the Pharmaceutical Industry*. Ellis Horwood (Chichester) 1989.
9. a) Görög S.: *Spektrofotometriás gyógyszeranalízis*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1994.
b) Görög S.: *Ultraviolet-Visible Spectrophotometry in Pharmaceutical Analysis*. CRC Press (Boca Raton), 1995.
10. Görög S., Szepesi G.: *Z. Anal. Chem.*, 251, 303 (1970).
11. Görög S., Herényi B.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 8, 837 (1990).
12. Görög S., Tuba Z., Egyed, I.: *Analyst*, 94, 1044 (1969).
13. Görög S., Hajós Gy.: *J. Chromatogr.*, 43, 541 (1969).
14. Görög S., Szepesi G.: *Analyst*, 97, 519 (1972).
15. Görög S., Szepesi G.: *Analyt. Chem.*, 44, 1079 (1972).
16. Yoshitake, T., Hara, S., Yamaguchi, M., Nakamura, M., Ohkura, Y., Görög, S.: *J. Chromatogr.*, 489, 364 (1989).
17. Görög S.: *Analyt. Chem.*, 42, 560 (1972)
18. Görög S.: *Analyst*, 96, 437 (1971)
19. Görög S., Rényi M.: *Acta Chim. Hung.*, 115, 65 (1984).
20. Görög S., Laukó A., Rényi M., Hegedüs B.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1, 497 (1983).
21. Görög S., Tuba Z.: *Analyst*, 97, 523 (1972).
22. Görög S., Herényi B., Löw M.: *J. Chromatogr.*, 353, 417 (1986).
23. Görög S., Gazdag M.: *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 659, 51 (1994).
24. Görög S., Gazdag M., Kemenes-Bakos, P.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 14, 1115 (1996).
25. Gazdag M., Babják M., Kemenes-Bakos P., Görög S.: *J. Chromatogr.*, 550, 639 (1991).
26. Görög S., Herényi B.: *J. Chromatogr.*, 400, 177 (1987).