Interreg Szlovákia-Magyarország

EURÓPAI UNIÓ

Európai Regionális Fejlesztési Alap

Partnerséget építünk

A KENDER EGÉSZSÉGÜGYI FELDOLGOZÁSA

Dr. Keve Tibor

magyar nyelvű tananyag

SKHU/1802/3.1/012

KENDERBEN a JÖVŐ – FUTURE IN HEMP – KNOW-HOW

A magyar nyelvű tananyagok nem feltétlenül tükrözik az EU álláspontját.

A kender egészségügyi feldolgozása

Tartalom

ÁLTALÁNOS ISMERETEK 3
Általános növénykémiai ismeretek, a növényekben képződő vegyületek 3
A kender növény jellemző anyagai, és a növény részek közötti előfordulása 3
A pszichotróp és nem pszichotróp komponensek 3
ANALITIKAI ISMERETEK 4
Analitikai ismeretek a hatóanyagok kimutatására 4
Szerkezet meghatározási módszerek 5
HATÓANYAG KINYERÉSI ISMERETEK 7
A növényből kinyerhető hatóanyagok izolálási módszerei 7
Az extrakció, a diffúziós műveletek és az elválasztás módszerei 8
Szilárd folyadék-folyadék extrakció 8
A bepárlás és a szárazra párlás műveleti lehetőségei, komponensek kinyerési eljárásai, kristályosítás, kromatográfia 8
A gyógyszeriparban felhasználható termékformák 9
Oldatos termékek 10
Krém készítmények, gél készítmények 10
Szilárd termékformák: tabletták, kapszulák 10
Lágy zselatin kapszula 10
Száraz extraktok 10
Kúp készítmények 10
Injekciós készítmények 11
Az egészségiparban jogi formákat nyert készítmény típusok: 11
Az Egészségügyi feldolgozás néhány specifikus szabálya 11
Szakirodalmi áttekintés 11
Minőségbiztosítási követelmények 12
Szabadalmi jog 13
Önellenőrző kérdések a kender egészségügyi feldolgozásának oktatási anyagához 14

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

ÁLTALÁNOS ISMERETEK

Általános növénykémiai ismeretek, a növényekben képződő vegyületek

Az élővilág hihetetlen sokszínűségét vizsgálva, az elmúlt évszázadok tudományos eredményei igazolták, hogy ezt a sokszínűséget a teremtő Isten 4 elem felhasználásával alakította ki. A teljes növényvilág alapvetően: szénből, hidrogénből, oxigénből, és nitrogénből épül fel. Mindezeket a molekulákat a víz és a fény felhasználásával a fotoszintézisben építik fel a növények, amelyből a szenet, az oxigént és a hidrogént a levegőből, a nitrogént a talajból veszik fel.

Azon túl, hogy igen sokféle füvet, fát, lágyszárú növényt, haszonnövényt különböztetünk meg, ez a négy alapelem mindegyik növényben megtalálható. Ugyanakkor minden növényre igaz, hogy a növény különböző részeiben egymástól jelentősen eltérő szerkezetű molekulák szintetizálódnak. A különbözőség legalapvetőbb jellemzője, hogy azok lehetnek váz anyagok (cellulóz), tápanyagok (haszonnövények), egészségügyi szempontból hasznos vagy mérgező anyagok.

A növényben megtalálható különböző anyagok, nemcsak élettani, hanem kémiai tulajdonságukban, színükben, ízükben egymástól eltérnek. Ezt a különbözőséget élvezi az ember, és különböztet meg táplálékot adó ipari eszközt adó szálas anyagot adó stb. növényeket. A bennük lévő anyagok tulajdonsága alapján használjuk ezeket fel.

A kender növény jellemző anyagai, és a növény részek közötti előfordulása

Fenti általános bevezetés után, mely igaz a kender növényre is, a termesztés és a betakarítás feltételeivel itt most nem foglalkozunk. A lényeges szempont, hogy az elmúlt évszázad során, hasonlóan ahhoz, mint nagyon sok más növény, gyógynövény esetén megismertük és felismertük a növényben található különböző anyagokat. Felismertük és megismertük, hogy mely molekulák, mely hatóanyagtípusok a növény mely részében dúsulnak fel. Ma már tudjuk, hogy miből áll a kender rostanyagát képező anyag. Hasonlóképpen felismertük, hogy eltérő tulajdonságú anyagokat halmoz fel a növény a levelében, virágzatában, magjában. Kezdetben, amikor ez még nem volt ismert, a zöld növény leveles, virágos részéből – amely esetenként magot is tartalmazott – egy préselt pépet készítettek, felismerték annak fogyaszthatóságát és tapasztalták annak élénkítő hatását. Így vonult be az ázsiai és amerikai gyakorlatba a hasis és a marihuana. A rostjáról itt én most nem beszélek, azzal részletesen foglalkozik a többi ágazat. Ami az egészségipari felhasználás szempontjából fontos, hogy eljutott oda a tudományos kutatás, hogy mérhetően meg tudta határozni a levélben, virágban és magban lévő anyagok kémiai tulajdonságát és mennyiségét. Ez a felismerés tette lehetővé, hogy eldöntsük adott esetben, hogy rostanyagot vagy íz anyagot vagy egészségre ható anyagot szeretnénk kinyerni és a növény termesztését és feldolgozását ennek függvényében módosítjuk.

A pszichotróp és nem pszichotróp komponensek

A kender esetében a legfontosabbnak az élénkítő hatású hatóanyagok felismerése volt a feladat. 1940-es években eljutott a kémia oda, hogy felismerte a tetrahidrocannabinol elnevezésű hatóanyagot, amely az élénkítő hatás hordozója. A következő években eljutottak a hatóanyagok izolálására és kémiai azonosítására. Az élettani szempontból kiemelkedő másik növényi rész a mag volt, amelyben

info@skhu.eu
www.skhu.eu

Európai Regionális Fejlesztési Alap

a 60-70-es években sorra azonosították a telítetlen zsírsavakat és a terpéneket. A magban található vegyületek szerkezetének felismerése idején már számos tudományos ismerettel rendelkeztünk, ezeknek az alkalmazhatóságáról. A későbbiekben 1964-ben azonosították a levélben és a virágban megtalálható egyéb cannabinoidokat. Ezekre vonatkozóan a következő igen fontos megállapításokat kell ismernünk. A száron kívül a növény többi részében különböző mennyiségben és koncentrációban 105-110 molekulát azonosítottak, melyek közül 48 molekula nem bizonyult élénkítő hatásúnak. Kettő molekula egyértelműen apszichotróp tulajdonságot hordozza, és ezek a molekulák eltérő arányban fordulnak elő a növényi részekben. A feldolgozás szempontjából nagyon fontos, hogy a magban csak analitikailag kimutatható igen kis mennyiségben található cannabidiol és THC. A virágban viszont legnagyobb mennyiségben a cannabidiol található a kevés THC mellett. A levél drogban mindegyik komponens kimutatható. A feldolgozás szempontjából ez azért különösen fontos, mert már az agrotechnikai feldolgozás során nem mindegy, hogy az egyes növényi részeket milyen mértékben tudjuk egymástól elválasztani. Nem megfelelő elválasztás esetén természetszerűleg a komponensek egymással keverednek és egymást szennyezik. Miután a THC-t szerkezetének azonosítása után 1961-ben kábítószernek minősítették, a növény egészére ráragadt ez a kedvezőtlen minősítés, és a kábítószertől való félelem okán mind a termesztést, mind a feldolgozást, mind a hatóanyagok feldolgozását különböző jogszabályok tiltják és korlátozzák. A hatóanyagokról még egy gondolat, az elmúlt 40 évben az orvos biológia igazolta a legfontosabb (de csak a legfontosabb, és nem mind a 105-110 molekula hatásmechanizmusát), élettani hatását, egyértelműen bizonyítottá vált a nem pszichotróp anyagok hatásmechanizmusa. A növény különböző részeinek a keveréke, vagy a nem megfelelő agrotechnikával elválasztott keverékek összetétele azt eredményezi, hogy a legfontosabb ismert és mérhető hatóanyagok mellett a növényben előforduló egyéb szennyeződések is megtalálhatók. Azok hatását nem ismerjük, alkalmazása bizonytalan.

ANALITIKAI ISMERETEK

Analitikai ismeretek a hatóanyagok kimutatására

A növényben található hatóanyagok analitikai mérési módszereit alapvetően az határozza meg, hogy az adott hatóanyagnak milyen a kémiai szerkezete. A mérhetőség szempontjából nagyon leegyszerűsítve annyit kell tudni, hogy a molekula szerkezet határozza meg, azt hogy milyen jelet képes a szerkezet megadni és azt a jelet milyen analitikai módszer alapján tudjuk indikálni. A kender növény esetében az élettani szempontból fontos hatóanyagok mindegyike tartalmaz valamely olyan kémiai kötést, amely spektroszkópiai úton indikálható, ezért a módszerek egyik része vagy a spektroszkópiai tulajdonságok mérésén vagy alkalmas elválasztás mellett az elválasztott molekulák spektroszkópiai tulajdonságainak indikálása alapján történik. Ez a két módszer az un. UV spektroszkópia, mely oldott állapotban a megfelelő jelet adó molekulák kvantitatív mérését teszi lehetővé.

A másik módszer az un. HPLC (nagy nyomású folyadék kromatográfia). A módszer lényege, hogy az oldatba vitt hatóanyagokat valamilyen alkalmas kromatográfiás oszlopon engedjük keresztül. A kromatografálás lényege, hogy egy többkomponensű rendszer keveréke az áramlás során időben elkülönül egymástól és az oszlopról levett oldatban, időben külön-külön jelenik meg. Az időben elkü-

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

lönült komponensek spektroszkópiai úton mérhetővé válnak. Standard anyagok birtokában mindkét módszerrel az egyes komponensek mennyisége egzakt módon meghatározható.

Egy másik lehetőség a komponensek kvalitatív kimutatása, a szerves kémia az elmúlt 70 évben számos módszert kidolgozott, melyek közül ma legelterjedtebb módon a vékony réteg kromatográfiát alkalmazzák. Ennek rövid lényege, hogy a vizsgálandó oldat igen kis mennyiségét – néhány mikrolitert – egy olyan adszorbens rétegre visszük fel, melynek specifikus tulajdonságai alapján alkalmas ún. eluensben történő futtatással a komponensek elválasztására. A kifuttatás után valamely kémiai reagenst permetezünk a lemezre. Ez a kémiai reagens az illető vegyülettel színes vegyületet alkot. Ilyen módon láthatóvá válnak az egymástól elválasztott komponensek. Ismét standardokkal kell rendelkeznünk ahhoz, hogy ezeket az elválasztott komponenseket azonosítani tudjuk. A módszer azonban igen egyszerű eszközigényű, rövid idő alatt kivitelezhető és alapvető információkat tudunk kapni a különböző komponensek jelenlétéről.

Szerkezet meghatározási módszerek

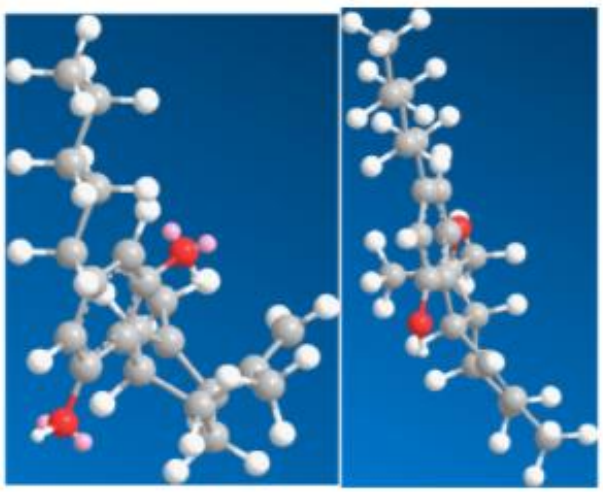
A kémiai szerkezetek azonosítására kidolgozott módszerek igen nagy fejlődésen mentek keresztül az elmúlt 100 évben. 100 évvel ezelőtt csak az a lehetőségünk volt, hogyha az eltérő oldékonysági tulajdonságok alapján sikerült valamely vegyületet kristályos vagy leválasztható csapadék formában kinyerni, akkor annak az anyagnak a szerkezetét szerkezetbizonyító szintézisekkel kellett igazolni. Nagyon leegyszerűsítve ez azt jelentette, hogy a feltételezett kémiai kötési kapcsolatot valamely ismert anyagokkal megvalósított reakcióban elő kellett állítani, és a két anyagot összehasonlítani. Más eszközök híján ez igen munkaigényes és hosszú időt igénylő feladat volt. Egy-egy anyag szerkezet azonosítása több évet igénybe vett. A technika fejlődésével lényegesen felgyorsult a szerkezet azonosítás lehetősége, ennek az alapja a következő.

Miután sikerült értelmezni a kémiai kötés természetét, amely az ún. kovalens kötések és az azokat körülvevő elektronok által létesített molekulapályák alapján tudott a kémia értelmezni, kialakult a következő lehetőség: minden egyes kötéstípus eltérő molekulapályával együtt jön létre és ezeknek a molekulapályáknak illetve az azt körülvevő elektronoknak egy meghatározott rezgésszáma van. Az elektronika fejlődésével kialakultak olyan eszközök, amelyek képesek ezeket az eltérő rezgésszámú molekulapályákat regisztrálni. Nagyon sok vizsgálat alapján évtizedek alatt sikerült feltérképezni a következő kötéstípusokhoz tartozó rezgéstípusokat, és ezek alapján olyan eszközöket létrehozni, mint pl. a mag mágneses rezonancia spektroszkópia. Az oktatás keretei között nem lehet cél, hogy a kedves hallgatók ezt a bonyolult fizikai és kémiai eszközrendszert részleteiben megismerjék. A lényeg az, hogy tudjanak arról, hogy erre felkészült kémikusok igenis képesek az egyes molekulák kémiai szerkezetének azonosítására. Ma ott tartunk, hogy nem szükséges egy új növényi komponenst hosszadalmas munkával először izolálni majd annak szerkezetét a 100 évvel ezelőtti szerkezetigazoló szintézisekkel igazolni. Elegendő, ha az oldatban kinyert komponenseket spektroszkópiai eszközökkel vizsgáljuk. Meg tudjuk határozni az adott molekulában található különböző kötéstípusokat és ezekből az igen nagyszámú felhalmozott ismeret alapján meghatározható a molekula térszerkezete.

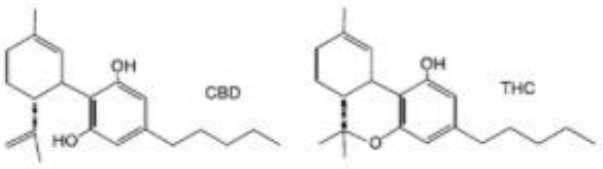
Ez egyébként azért is különösen fontos, mert az élettani hatás különlegesen specifikus, és hozzá van kötve az adott molekula meghatározott térszerkezetéhez. Elegendő egyetlen kémiai csoport módosí-

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

tása ahhoz, hogy az adott anyag térszerkezete megváltozzon, és ez már azt jelenti, hogy az élő szervezetben nem úgy működik, mint egy másik térszerkezetű molekula. Erre azért hívnám fel külön a figyelmet, mert ahogy már említettem, a kender növényben is 100 fölött van a már azonosított ismert molekulák száma. Nem történt meg minden molekula élettani hatásának és hatásmechanizmusának igazolása, de egészen biztos, hogy a különböző anyagok különféleképpen működnek. Ezért nem mindegy az, hogy valamely tiszta komponenst próbálunk izolálni és azt alkalmazzuk az egészségiparban valamilyen élettani funkciók szabályozására. Vagy egy sokkomponensű keveréket pl. fullextraktot próbálunk alkalmazni, ami egészen biztosan különböző szerkezetű molekulákat tartalmaz. A legtöbb esetben azt sem tudjuk, hogy azok milyen arányban és mennyiségben fordulnak elő a kivonatban, és még kevésbé ismerjük azok élettani hatását. A hatásmechanizmus egy külön ágazata az egészségtudományoknak. Igen sok munka és igen nagy felkészültség kell ahhoz, hogy egy-egy tiszta anyag hatásmechanizmusát tisztázni tudjuk. Ezekről csak annyit ismer adott esetben egy jól tájékozott felhasználó, hogy az adott molekulának mi a receptor kötő helye, és ahhoz kapcsolódva milyen sejtbiológiai folyamatot befolyásol vagy szabályoz. Példaként a kendernövény két meghatározó anyagát szemléltetésként szeretném bemutatni. Az egyik a THC, amelyről azt tudjuk, hogy pszichotróp hatású. Ma már az is ismert, hogy a központi idegrendszer CB1 receptorához kötődik. A másik a növényben megtalálható cannabidiol, amely a perifériás idegrendszerben található CB2 receptorhoz kötődik. Azon túl, hogy más anyagcsere folyamatokat szabályoz, nem rendelkezik pszichotróp tulajdonsággal.



A



B

info@skhu.eu
www.skhu.eu

Európai Regionális Fejlesztési Alap

HATÓANYAG KINYERÉSI ISMERETEK

A növényből kinyerhető hatóanyagok izolálási módszerei

A bevezető részben már említettem, hogy a növény különböző részeiben különböző kémiai szerkezetű anyagok halmozódnak fel. Függetlenül attól, hogy tápanyagról vagy más biológiai hatású anyagról beszélünk, ezeknek az anyagoknak a kémiai tulajdonságai határozzák meg az izolálás módszereit és lehetőségeit. Mivel a kender növény esetében alapvetően nem a tápértéke a meghatározó, sorrendben ez a következőket jelenti.

A legegyszerűbbek talán az illóolajok. Ezeknek alapvető tulajdonsága, hogy viszonylag alacsony forráspontúak, ebből adódik, hogy desztillálhatók. Magára a desztillációra, mint vegyipari műveletre a későbbiekben még visszatérek. A lényeg az, hogy ha illóolajokat tartalmazó növényi részeket felaprítva vízzel összekeverünk és a vizes keveréket forraljuk, akkor a víz forráspontján a növényben lévő illóolajok is kidesztillálnak és lekondenzálva a párlatot, az illóolajok a víztől elválva külön rétegben jelennek meg és ilyen módon kinyerhetőek.

A másik jellemző növényi komponens az un. zsíros olajok. Ezek elsősorban a növények magvaiban találhatók. A legáltalánosabb esetben a magokat elválasztva a többi növényi résztől préseléssel a zsíros olajok kinyerhetők. Erre klasszikus példák az olajos magvak legkülönbözőbb változatai, melyekből az olajat préseléssel nyerik ki.

Az előzőekben bemutatott két viszonylag egyszerű fizikai tulajdonságú olajokon túl a sejt többi alkotóeleme nem desztillálható és préseléssel sem nyerhető ki. Ezeknek az izolálására a kémia iparok az ún. extrakciós eljárásokat fejlesztették ki. Az extrakciós eljárások technikai részletei alapvetően annak függvényei, hogy az izolálásra szánt anyagok kémiai tulajdonságai elsősorban oldékonysága milyen jellegű.

Leegyszerűsítve 3 alapvető kémiai tulajdonság határozza meg az extrakciót. A vízben oldódó komponenseket vizes extrakcióval fogjuk kinyerni. A hatóanyagok másik nagyon széles csoportja a különböző szervez oldószerben oldható komponensek. Ez esetben legáltalánosabban valamilyen alkohol vagy vizes alkohol kombinációt alkalmazunk. A vegyületek harmadik csoportja a zsírban oldódó komponensek. Ebben az esetben a feldolgozóipar vagy valamely alkalmasan megválasztott oldószert vagy oldószer kombinációt vagy folyékony szén-dioxidot alkalmaz.

A szén-dioxidos eljárás néhány jellemzője: az eljárás lényege az, hogy a szén-dioxid nagy nyomáson (200-300 atmoszféra) folyadékként van jelen, és ha a növényi anyagot egy olyan nyomásálló tartályba tesszük, amely ezt az extrém magas nyomást elviseli, akkor az oldószeres extrakcióval hasonló módon a növényekben található hatóanyag a szén-dioxidban feloldódik, hasonlóan, mint az egyszerű teafű leszűrésénél alkalmazunk egy szűrési lépést. A szén-dioxidos oldatot a növényi részektől elválasztjuk, természetesen mindezt nyomás alatt. A szén-dioxidot egy ún. diffúzorban elpárologtatjuk. Az eljárást szuperkritikus extrakciónak nevezik. Különleges berendezést igényel.

Az előzőekben bemutatott extrakciós eljárások másik közös jellemzője, hogy ezek mindegyike diffúziós művelet. Azért nevezzük, így mert a különböző anyagok a sejtek különböző részeiben halmozód-

info@skhu.eu
www.skhu.eu

Európai Regionális Fejlesztési Alap

nak fel. Ahhoz, hogy bármely oldószerrel ezt a kinyerni szánt hatóanyagok kivonjuk, a növényt fel kell aprítani, mert ez által csökkenteni tudjuk a diffúzióhoz szükséges időt. Oldódásról minden esetben csak akkor beszélhetünk, ha az adott hatóanyag molekulája, molekuláris szinten kapcsolatban kerül az alkalmazott oldószerrel. Gondoljunk csak arra, hogy a közismerten vízben jól oldódó cukor feloldása csak akkor történhet meg, ha a cukorszemek kellően aprítottak és a cukor felületén a víz adszorbeálódni tud. A vízzel adszorbeált cukormolekula ezután már képes a vizes oldatban oldott állapotban megjelenni, de ez térben a víz és a cukormolekuláknak molekuláris közelségben találkoznia kell. Egy azonos tömegű cukormennyiségnek nyilvánvalóan hosszabb a feloldódási ideje, ha azt egyetlen megolvasztott vízmentes cukortömb formájában tesszük a vízbe, vagy ha aprított formában keveréssel elősegítve lerövidítjük a diffúziót. A fentiekben a szilárd folyadék extrakció lehetőségeit mutattam be.

Az extrakció, a diffúziós műveletek és az elválasztás módszerei

Folyadék-folyadék extrakció

Az extrakciónak egy további lehetősége a folyadék-folyadék extrakció. Léteznek olyan vegyület csoportok, vegyület összetételek ahol egymástól lényegesen különböző molekulák látszólag egységes oldatban vannak jelen, de különböző kémiai tulajdonságú komponenseket tartalmaznak. Ilyen esetben egy további elválasztási lehetőség a folyadék extrakció. Ha például egy szerves oldószerben – például hexánban – olyan komponensek is előfordulnak, melyek vízben is oldódnak, akkor egy további elválasztási lehetőség, hogy a hexános oldott vízzel összekeverjük. A vízben oldódó komponensek a vizes részben, a hexánban oldódó komponensek a hexános fázisban dúsulnak fel. Miután a két fázis egymástól elválasztható, ez egy további lehetőség a hatóanyagok elválasztására. Ez esetben egy további fizikai-kémiai finomság az ún. megoszlási tulajdonság. Általában egyetlen lépésben nem tudjuk az eltérő oldékonyságú komponenseket egymástól elválasztani, mert az oldatban kialakult koncentráció függvényében változik az ún. megoszlási hányadosa a komponenseknek. A gyakorlatban ezt úgy oldjuk meg, hogy ugyanazt az oldatot többször extraháljuk az eltérő kémiai tulajdonságú oldattal, majd az elválasztott oldatokat egyesítjük, és így tudjuk a kívánt anyagot elválasztani.

A bepárlás és a szárazra párlás műveleti lehetőségei, komponensek kinyerési eljárásai, kristályosítás, kromatográfia

Amennyiben sikerült a növény sejtállományából a kérdéses komponenseket valamely oldószerbe vinni, a további lépés minden esetben a bepárlás. Ez azt jelenti, hogy az adott anyag, mely többnyire híg alacsony koncentrációban van jelen az adott oldószerben, annak koncentrációját az oldószer lepárlásával, desztillálásával oldjuk meg. A cél az, hogy a kinyerni kívánt hatóanyagot minél töményebb állapotban kapjuk meg. A bepárlás másik oka, hogy a felhasznált oldószereket ismételten felhasználhassuk. Ez ugye azt jelenti, hogy pl. alkohol esetén, az alkoholos oldatból az alkoholt visszanyerjük, de ugyanez a helyzet a szén-dioxid esetében is. Az oldószer ismételten felhasználható lehessen egy következő műveletben.

A bepárlás műveleteihez még egy gondolat. Egy összetett technológiai és biztonságtechnikai kérdés, hogy az alkalmazott oldószernek milyen a forráspontja, milyen hőmérsékleten lehet a bepárlást elvé-

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

gezni és milyen a tűzveszélyességi tulajdonsága.

A hőmérsékletnek azért van különösen fontos szerepe, mert a kinyerésre szánt molekuláink nagyon sok esetben hőérzékenyek. Az élő sejtben, a legmagasabb esetben is 40-50°C lehet a hőmérséklet, de az oldószerek forráspontja általában ennél magasabb, és ezen a hőmérsékleten a molekulák elbomlanak. Többek között ezért is alakult ki a szén-dioxidos eljárás, mert ott az oldószert szobahőmérsékleten is vissza lehet nyerni a nyomás csökkentésével.

Amennyiben az izolálási folyamat eljutott oda, hogy valamely oldószerben oldott állapotban van jelen a hatóanyag, ezekre az oldatokra általánosan jellemző, hogy többkomponensű keverékek. A feladat általában mindig az, hogy a komponenseket valamilyen mértékig tisztított dúsított formában nyerjük ki.

Ennek egyik módja a kristályosítás. Az anyagok kémiai szerkezete határozza meg, hogy az illető molekula milyen oldószerben oldódik, ahogy erről már az extrakció során beszéltünk. És milyen másik oldószerben nem oldódik. Ennek részletes ismertetése, további nagyon komoly kémiai ismereteket igényelne, ezért most fogadják el a következő egyszerűsített technológiai képet.

Sok munka szerkezet azonosítás és analitika után a technológiai kidolgozóinak egyik lehetősége, hogy megtalálják azt az oldószert vagy oldószerpárt, amelyben a feloldott anyag koncentrációját betöményítik pl. bepárlással, és a betöményített oldatból az oldékonysági tulajdonságok miatt az anyag kristályosan kiválik. Klasszikus példa a cukorgyártás ahol a vízzel kioldott cukrot illetve cukoroldatot betöményítik és a tömény oldatból a cukor oldékonysági tulajdonságai miatt kiválik. Hasonló elvek alapján számos más anyag izolálását sikerült kristályosítással megoldani.

A kinyerés illetve a tisztítás másik alapvető lehetősége a kromatográfia. Ennek rövid elvi lényege, hogy felismerte a kémiai tudomány, hogy vannak bizonyos többnyire szervetlen vegyületek, melyek a felületükön adszorbeálni képesek a szerves molekulákat. Ha egy szerves anyag keveréket egy megfelelően szemcsézett adszorbens felületére felviszünk, akkor az az elválasztási műveleti lehetőségünk nyílik, hogy az adszorbeált felületről alkalmasan megválasztott oldószerrel vagy oldószer eleggyel az anyagok kémiai tulajdonságai alapján először a kevésbé adszorbeálódó anyag, majd egymás után az erősebben adszorbeálódott anyag eluálható. Technikailag ezt úgy oldjuk meg, hogy az adszorbenst egy csőbe (ún. oszlopba) töltjük, az oszlop tetejére a megfelelő oldószer keveréket folyamatosan áramoltatjuk, és az oszlop végén a kilépő oldatban először a legkevésbé adszorbeálódó, majd időben egymástól elkülönülve a különböző adszorpciós tulajdonságú molekulák jelennek meg. Amennyiben az oszlopról kilépő oldatot időben egymástól elválasztjuk, a különböző frakciókban a különböző komponensek jelennek meg, de már mindenképpen tisztább formában, mint ahogy azt az oldatkeverékben az oszlopra vittük. Alkalmasan megválasztott adszorbens és eluens rendszer esetén az időben elkülönített frakciókban a tiszta komponensek kinyerhetők, amikből az oldószer ledesztillálása után a tiszta anyag kerülhet a kezünkbe.

A gyógyszeriparban felhasználható termékformák

Amennyiben eljutottunk a növényi sejtekből izolált tiszta vagy legalábbis tisztított hatóanyagokhoz, a felhasználás következő lépése a különböző termékformák előállítása. A folyamat első lépése minden-

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

képpen az analitika, amiről már volt szó. Meghatározzuk az adott vegyület tisztaságának mértékét, dokumentáljuk a kémiai szerkezet azonosságát és ezáltal juthatunk el egy dozírozható termék előállításához. Ezekre minden esetre csak akkor van lehetőség, ha ezekből a tiszta anyagokból hatástani vizsgálatokban, orvosbiológiai vizsgálatokban eldöntöttük, hogy milyen dózisban kerüljenek felhasználásra. Ennek ismeretében az egészségipar a következő termékformákat alakította ki.

Oldatos termékek

A hatóanyagot valamilyen az emberi fogyasztás számára alkalmas oldatban meghatározott és deklarált koncentrációban állítjuk elő. Az oldatot cseppekben vagy milliliterben meghatározott napi alkalmazás mellett konfekcionáljuk.

Krém készítmények, gél készítmények

Külsőleges dermális alkalmazás esetén a növényi hatóanyagokat valamilyen vizes vagy vizes gél vagy olajos krém formájában állítjuk elő, ahol ismét definiált a krémek hatóanyag tartalma, mikrobiológiai tisztasága, stabilitása, felhasználhatósági ideje.

A krémgyártás többnyire keverős berendezésekben esetleg fűthető berendezésekben történik és az előállított krémet különböző típusú krémtöltő berendezésekben töltjük le különböző tubusokba, vagy tégelyekbe.

Szilárd termékformák: tabletták, kapszulák

A növényi hatóanyagot valamely szilárd formájában szükséges segédanyagokkal keverve vagy tablettázzuk, vagy ún. kemény zselatin kapszulába töltjük. Mindkét termékformánál szigorúan biztosított az egy tabletta vagy kapszula hatóanyagtartalma, mikrobiológiai tisztasága, felhasználhatósága. Egy korszerű megoldása a keményzselatin kapszulázott termékeknek az a változata, amikor úgy védik a gyomor enzimrendszerének károsító hatását egyes érzékeny hatóanyagokkal szemben, hogy a terméket olyan speciális kemény zselatin kapszulába töltik, ami a gyomorban nem, csak a vékonybélben oldódik, és ezzel megvédik a hatóanyagokat a gyomornedv esetleges károsító hatásától.

Lágy zselatin kapszula

Olyan hatóanyagokat, melynek a konzisztenciája olajos, ún. lágy zselatin kapszulázott formában állítjuk elő. Ez egy különleges gyógyszeripari gép, amely zselatinból képezett héjba tölti az olajos terméket. A minőségi és mennyiségi feltételek az előbbiekhez hasonlóak.

Száraz extraktok

Korábban az un. magisztrális készítményekben közvetlenül a por alakú hatóanyagokat is forgalmazták a gyógyszertárak, amit ostyában csomagolva kellett a fogyasztónak felhasználni. Ezek alkalmazása ma már erősen korlátozott.

Kúp készítmények

Szintén a gyomornedv emésztő hatásának csökkentése érdekében alkalmazzák egyes hatóanyagoknak végbélkúpban történő felhasználását. Ezzel javul a hatóanyagok hasznosíthatósága a szervezet számára, és nem kell orvoshoz menni, hogy injekciós formában történjen a felhasználás.

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

Injekciós készítmények

Olyan hatóanyagokat, amelynek alkalmazása előnyösebb az orális vagy egyéb alkalmazási lehetőségekhez képest, injekciós formában állítják elő, és közvetlenül a bőr alá, vagy esetleg vénába beadva alkalmazzák.

Az egészségiparban jogi formákat nyert készítmény típusok:

- gyógyszerek
- gyógytermékek
- magisztrális gyógyszerek
- tradicionális növényi gyógyszerek
- orvostechnikai eszközök
- speciális gyógyászati célra szánt élelmiszer, étrend-kiegészítők, kozmetikumok

A forgalmon belüli készítmények két csoportba sorolhatók. A gyógyszerek, gyógytermékek, magisztrális gyógyszerek, tradicionális növényi gyógyszerek, orvostechnikai eszközök. Előzetes bejelentés és ún. törzskönyvezés alapján készülhetnek. Részletes biológiai és klinikai vizsgálatoknak kell megelőzni a bejelentést, és a bejelentett termékekben dokumentálni kell az elvégzett vizsgálatokat. Egy törzskönyvezett készítményen fel kell tüntetni a törzskönyvi számon kívül az alkalmazás leírását, és a mellékelt betegtájékoztatóban ezt igen részletesen dokumentálni kell.

A speciális gyógyászati célra szánt élelmiszerek, étrend-kiegészítők, kozmetikumok nem kerülnek az OGYÉI részéről előzetes vizsgálatra, azokra csak bejelentési kötelezettség vonatkozik. A termékeken nem lehet megjeleníteni valamely betegség gyógyítására vonatkozó alkalmazási ajánlást.

Az Egészségügyi feldolgozás néhány specifikus szabálya

Szakirodalmi áttekintés

A következő fejezetekben röviden bemutatom az elmúlt negyven év néhány kiemelt publikációját, amelyek cannabidiol egészségipari alkalmazását igazolja és bizonyítja.

A cannabidiol izolálást Mechoulam először 1963-ban írta le a Tetrahedron c. tudományos folyóiratban. A THC izolálást és azonosítást Gaomi publikálta 1964-ben a Journal of the. American Chemical Society-ban. A következő évtizedekben több mint 40 azonosított szerkezetű nem pszicho-aktív komponenst izoláltak a növényből. Az alábbiakban a legnagyobb mennyiségben előforduló cannabidiol tisztított változatának szakirodalmát mutatom be.

M. Ben-Amar 2006-ban egy review-ben tekintette át cannabinoidoknak a gyógyászati használatát. Bemutatta a neurodegeneratív betegségek klinikai alkalmazásának eredményeit olyan betegségekben, mint a multiplex szklerózis, epilepszia, glaukóma, Parkinson-betegség.

Fernandes Ruiz a British Journal of Clinical Pharmacologyban 2012-ben a fitocannabionoidok neurodegeneratív betegségekben alkalmazott újabb klinikai eredményeiről számol be.

Pauola Massi a British Journal of Clinical Pharmacology 2013-számában a cannabidiol daganatos ellenes hatásait mutatja be.

Burstein a Bioorganic and Medicial Chemistry-ben 2015-ben a CBD gyulladásgátló hatásairól és az abban elért eredményeiről számol be.

Campos a Freunters of Pharmacology 2017-es számban a CBD neuroprotektív eredményeit mutatja be.

Waissengrin 2015-ben a daganatos betegek körében eredményes alkalmazását mutatja be.

Bonaccorso 2019-ben egy szisztematikus review-ben mutatja be a CBD pszichiátriás betegségek történő alkalmazhatóságát.

Egy amerikai és egy angol cég a Sativex és az Epidiolex elnevezésű készítményére gyógyszer törzskönyvezést kapott, ahol a cannabidiolt alkalmazza hatóanyagként.

A jelenlegi tudásunk szerint a CBD a perifériás idegrendszer CB2 receptorához kapcsolódva meghatározó szerepet játszik a szervezet immunszabályozási mechanizmusában. A bemutatott összefoglaló alapján több mint 1300 szakirodalmi publikáció foglalkozott a CBD alkalmazhatóságával. Megjelentek a mellékhatásra és a toxikológiára vonatkozó vizsgálatok. A vegyületet az 5mg / testsúly-kg dózistól – 600 mg/kg intervallumban, a legkülönbözőbb egészségügyi állapotokban klinikai vizsgálatokban elvégezték.

A fentiekben bemutatott szakmai összefoglalóval arra kívántam rámutatni, hogy álláspontom szerint a következő évtizedben a CBD-t tartalmú készítményeknek jelentős szerepe lesz az egészségünk megőrzésében és a gyógyításában. Nagyon szeretném, ha ezt a lehetőséget Magyarország is ki tudná használni, és nem az ellenőrizetlen hatását fel nem tüntethető étrend-kiegészítőkre – azon belül igen nagyszámú hamisított termékekre – korlátozódna a magyarországi alkalmazhatóságának a lehetősége.

Minőségbiztosítási követelmények

Az egészségipari alkalmazás előbbiekben bemutatott műveletei és termékformái mellett egy igen lényeges követelmény a tanúsított gyártás. Ez azt jelenti, hogy minden egyes feldolgozási és konfekcionálási műveletet olyan higiéniai feltételek mellett kell megvalósítani, amely biztosítja a termékek mikrobiológiai tisztaságát. További követelmény, hogy a felhasznált anyagoknak dokumentált minőségi bizonylattal kell rendelkeznie. A gyártási folyamatokban az egyes készülékek tisztítási feltételei a technológiai előírásokban rögzítettek. A gyártási lapokat olyan részletességgel, a felhasznált anyagok és készülékek minőségének és tisztaságának dokumentálásával, a gyártás méretek feltűntetésével kell vezetni, hogy az egyes gyártások visszamenőleg is ellenőrizhetők legyenek. Ezeket a minőségi követelményeket egyszerűbb esetekben az ISO tanúsítási rendszerek rögzítik, gyógyszerek esetében az ún. Good Manufacturing Practise (GMP) követelményei rögzítik. A gyártásban résztvevő munkatársak képzését, egészségügyi ellenőrzését rendszeresen biztosítani kell.

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

Szabadalmi jog

Az egészségipari alkalmazásnak van még egy igen lényeges feltételrendszere: a szabadalmi jog. A felsorolt élelmiszer kategóriájú termékekre, amennyiben a jogrendszer ezt felhasználhatóvá teszi, bárki bejelenthet további készítményeket és ezek lehetnek azonos hatóanyag összetételűek és azonos indikációs területen felhasználhatók. A gyógyszeripar azonban, alapvetően szabadalommal védett originális termékekre épül. Miután a cannabidiolt több mint 40 éve már leírták és orvosi, élettani hatását különböző területeken bizonyították, tiszta cannabidiolra már nem lehet originális terméket bejelenteni. A generikus termékek esetében pedig, ha olyan terméket jelentünk be, amelyre már korábban törzskönyvet kapott valamely cég, az kereskedelmi konfliktusokhoz vezethet. Amennyiben tehát élettani hatást feltüntető terméket szeretnénk előállítani, azt valamilyen szabadalom képes gondolat alkalmazási területre kell felépíteni és arra szabadalmi oltalmat kérni. Erre a körülményre mindenképpen felhívnám a figyelmet, és további alapos megfontolásokat igényel a kiválasztható termékek köre.

További igen fontos szempont, hogy a program indulásánál feltétlenül próbáljunk meg lehetőséget találni a jogrendszer olyan módosítására, átsorolására, amely kiveszi a tiltott felhasználás köréből a cannabidiolt. Jelenleg az élelmiszer kategóriában, amiből kb. csak Magyarországon 200 notifikált termék van a piacon, tiltott kategóriában használják a cannabidiolt és tiltott kategóriában tüntetik fel annak alkalmazási területét.

info@skhu.eu
www.skhu.eu

Európai Regionális Fejlesztési Alap

Önellenőrző kérdések a kender egészségügyi feldolgozásának oktatási anyagához

Általános ismeretek fejezethez

Kérdés: A növény a növekedése során szintetizálja a növényt felépítő anyagokat. Hogyan nevezzük a növények szintézisét?

Helyes válasz: fotoszintézis

A kender növény jellemző anyagai, és a növény részek közötti előfordulása fejezethez

Kérdés: A kender növény is különböző részekből áll, melyeket megkülönböztetünk egymástól. A megkülönböztetés lehet formai és lehet felhasználási szempont szerint. Mit nevezünk a növény hatóanyagának?

Helyes válasz: Azokat a növényi komponenseket melyeknek valamely bizonyított élettani hatása van.

A pszichotróp és nem pszichotróp komponensek fejezethez

Kérdés: Minden növény több száz különböző szerkezetű molekulából épül fel, melyek közül az élettani hatással rendelkező komponenseknek külön jelentősége van. Mit nevezünk pszichotróp hatású anyagnak?

Helyes válasz: azt a kémiai komponenst, amely a központi idegrendszerre hat és a központi idegrendszer működését módosítja.

Analitikai ismeretek a hatóanyagok kimutatására fejezethez

Kérdés: Miután a növények kémiai szerkezetüket tekintve nagyon különböző anyagokat tartalmaznak, különböző analitikai módszerek szükségesek azok kimutatására, azonosítására. Hogy nevezzük azt az egyszerű analitikai módszert, amely alkalmas lehet bizonyos vegyületek kimutatására.

Helyes válasz: vékonyréteg kromatográfia

Szerkezet meghatározási módszerek fejezethez

Kérdés: A növény különböző komponenseit a kémiai szerkezetük határozza meg és jellemzi. 100 évvel ezelőtt nem rendelkeztünk olyan analitikai eszközökkel, melyek az oldatból is lehetővé tették volna a kémiai szerkezet meghatározását, ebben az időben még csak az izolált molekulák adhattak tájékoztatást az egyes komponensekre vonatkozóan. Milyen módszerrel oldották meg 100 évvel ezelőtt a kémiai azonosítást?

Helyes válasz: szerkezet igazoló szintézissel

A növényből kinyerhető hatóanyagok izolálási módszerei fejezethez

Kérdés: Ahhoz, hogy egy növény élettanilag hasznosítható anyagát izolálni tudjuk, valamilyen módon oldatba kell, hogy vigyük, és el kell tudni választani a többi komponenstől. Hogyan nevezik azt a ki-

info@skhu.eu
www.skhu.eu

Európai Regionális Fejlesztési Alap

nyerési eljárást, amivel az oldatba vitelt elvégezzük?

Helyes válasz: extrakciós eljárás

Az extrakció, a diffúziós műveletek és az elválasztás módszerei fejezethez

Kérdés: A komponensek elválasztásának számos módszerét kidolgozta a kémia, egyik speciális eset, amikor valamely komponens oldékonysági tulajdonságát használjuk ki az elválasztásra. Hogyan nevezi a kémia az ilyen típusú elválasztási módszert?

Helyes válasz: folyadék-folyadék extrakció

Az extrakció, a diffúziós műveletek és az elválasztás módszerei fejezethez

Kérdés: A tiszta hatóanyagok kinyerésének egyik lehetősége, amikor az adott molekula oldékonyságának a tulajdonságait használjuk ki, a módszer lényege, hogy adott vegyület milyen mértékig oldódik valamely oldószerben. Ha ezt a tulajdonságot alkalmazzuk az izoláláshoz, hogy nevezzük a kémiában ezt a módszert?

Helyes válasz: kristályosítás

A gyógyszeriparban felhasználható termékformák fejezethez

Kérdés: A hatóanyagok egészségipari alkalmazása igen különböző lehet, ezért az alkalmazás szempontjából a gyógyszeripar számos változatot különböztet meg és alkalmaz, általánosságban, hogy nevezzük ezeket a változatokat?

Helyes válasz: gyógyszerformák

Az egészségiparban jogi formákat nyert készítmény típusok fejezethez

Kérdés: Az egészségiparban a késztermékek különböző jogi kategóriákban kerülnek törzskönyvezésre, hogyan nevezzük azokat a készítményeket, amit külsődlegesen a bőrfelületen eldörzsölve használunk, és nem tüntetünk fel meghatározó élettani hatást?

Helyes válasz: kozmetikumok

Minőségbiztosítási követelmények fejezethez

Kérdés: Az egészségipari alkalmazásra kerülő hatóanyagok izolálása, konfekcionálása különleges és jól dokumentált feltételek között lehetséges. Hogy nevezik a gyógyszeriparban ezt a feltételrendszert?

Helyes válasz: tanúsítási rendszerek

Szabadalmi jog fejezethez

Kérdés: A gyógyszeripar különös figyelmet fordít arra, hogy egy-egy új termékének a gyártási jogát megfelelően védje. Hogyan nevezik azt a jogrendszert ami lehetővé teszi azt, hogy a tulajdonos en-

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap

gedélye nélkül, azt a terméket más ne állíthassa elő?

Helyes válasz: szabadalmi jog

info@skhu.eu
www.skhu.eu
Európai Regionális Fejlesztési Alap