3.1. Bevezetés, általános fogalmak

E vezérfonalnak három célja van:

– segítséget nyújtani a gyakorló gyógyszerészeknek a technológiai (receptúrai gyógyszerkészítési) feladatok megoldásához,
– rövid elméleti áttekintést adni a receptúrában leggyakrabban előforduló gyógyszerformákról, ezen belül pontosan körülhatárolni néhány fontos fogalmat, az előállítással, az eltarthatósággal és az expediálással kapcsolatosan,
– összhangot teremteni - mind nevezéktani, mind tartalmi szinten - az Európai Gyógyszerkönyvön alapuló VIII. Magyar Gyógyszerkönyv és a hazai gyógyszerkészítési gyakorlat között.

A gyógyszerkészítés során alapvető követelmény, hogy eredményeként a terápiás szempontoknak, követelményeknek megfelelő, biztonságosan alkalmazható, hatékony készítmény álljon rendelkezésre.

A gyógyszerforma jelenti az adott fizikai szerkezettel rendelkező gyógyszerhordozó rendszert (pl. oldat, kenőcs, por, granulátum, kapszula stb.), amely a hatóanyag megfelelő adagolására szolgál a dozírozás és alkalmazási mód figyelembevételével, a terápia, illetve a kívánt hatás elérése céljából.

A gyógyszerhordozó rendszerrel szemben támasztott legfontosabb követelmények:

a) az összetétel helyessége, mind kvalitatív, mind kvantitatív szempontból;

b) a káros anyagoktól való mentesség, amely a kémiai és mikrobiológiai tisztaságot is magában foglalja;

c) a hatóanyag célba juttatását, az alkalmazhatóságot, adagolhatóságot biztosító fizikai forma;

d) a gyógyszer hatásosságát garantáló megfelelő hatóanyag-leadó képesség.

Az összetétel helyessége, a megfelelő fizikai forma és a káros anyagoktól való mentesség a megfelelő gyógyszerkészítési technológiával (beleértve a megfelelő higiénés körülményeket is) és a kiindulási anyagok és csomagolóanyagok megfelelő minőségével biztosítható. A megfelelő hatóanyag-leadó képesség szintén a fenti tényezők függvénye, azonban az *in vitro* hatóanyag-leadó képesség és a biohasznosulás közötti korreláció kiszámíthatóbb, ha a készítmény azonnali hatóanyag-leadású, a hatóanyag pedig az ún. Biofarmáciai Osztályozási rendszer I. vagy III osztályába tartozik, azaz jó vízoldékonysággal rendelkezik. Ezért a szisztémás hatású, szilárd gyógyszerformájú, *in vivo* vizsgálatok nélkül készített és alkalmazott magisztrális gyógyszerek hatásossága és biztonságossága elsősorban az ilyen tulajdonságú hatóanyagokat tartalmazó, azonnali hatóanyagleadású készítmények esetén garantálható. A hatásosság-biztonságosság biztosítékát jelentheti továbbá, ha a FoNo tartalmaz az adott hatóanyagot tartalmazó, azonos gyógyszerformájú, hasonló segédanyag-összetételű készítményt. Utóbbiról és a hatóanyagok BCS *(Biopharmaceutical Classification System)* besorolásáról a magisztrális gyógyszerkészítésre felhasználható anyagok és készítmények OGYÉI által közzétett listája, „*A magisztrális gyógyszerkészítéshez felhasználható kémiai gyógyszeranyagok, zsiradékok, viaszfélék, növényi drogok, illóolajok és gyógyszerkészítmények listája"* (a továbbiakban a „pozitív lista") ad tájékoztatást.

A gyógyszertári gyógyszerkészítés során a laboratóriumban végzett tevékenységekre vonatkozó előírásokat jogszabályok, a hatályos Gyógyszerkönyv, a FoNo, az *Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet* módszertani levelei és szakmai irányelvei, a *Magyar Gyógyszerészi Kamara* által kiadott Minőségügyi Kézikönyv rögzítik.

Gyógyszeranyag, ható- és segédanyagok

A gyógyszerkönyv definíciója szerint gyógyszeranyagnak nevezünk minden olyan szerves és szervetlen anyagot, amelyet ember- vagy állatgyógyászati gyógyszerek előállításához hatóanyagként vagy segédanyagként felhasználnak. Ezen anyagok nyerhetők természetes forrásokból, előállíthatók nyersanyagokból történő kivonással, továbbá fermentációval vagy szintézissel. A növényi drogok, a kivonatok, és ezen belül a tinktúrák, valamint az illóolajok – jóllehet nem tartoznak a gyógyszerkönyv gyógyszeranyag definíciójába – szintén hatóanyagai és/vagy segédanyagai lehetnek a gyógyszereknek.

A FoNo VIII. és a magisztrális gyógyszerkészítés szempontjából tágabb értelemben mindezeket az anyagokat gyógyszeranyagnak tekintjük.

A gyógyszeranyagok minőségi jellemzői meghatározzák a felhasználhatóságot, befolyásolják a hatékonyságot és tolerálhatóságot.

A gyógyszeranyagok gyógyszerkészítmények előállítására felhasználhatók önmagukban, vagy gyógyszerformulálás kiindulási anyagaiként is. Bizonyos gyógyszeranyagok hatóanyagként és segédanyagként is használhatók. A polimorfia, illetve kristályos vagy amorf állapot befolyásolhatja a felhasználhatóságot.

A gyógyszeranyagok egyenletes minősége és a jóváhagyott minőségi előírások követelményeinek való megfelelése alapkövetelmény. A minőségi előírásokban (pl. gyógyszerkönyv egyedi cikkelyeiben) rögzített követelményeknek való megfelelésen túl a gyógyszeranyagok egyéb – a gyógyszerkönyv általános cikkelyeiben említett – szennyezőire, így pl. az előállításuk során felhasznált oldószerek és elemszennyezők maradványának szintjére és toxicitására, az arra érzékeny állatokból nyert anyagok TSE mentességére (TSE = Transmissible Spongiform Encephalopathies, magyarul: fertőző szivacsos agyvelőbetegségek), a növényi drogok idegen anyagoktól való mentességére, peszticid-maradvány és mikotoxin-szintjére is figyelmet kell fordítani. Erre vonatkozó információ a pozitív listán is található.

A szilárd gyógyszeranyagokat különböző eljárásokkal, pl. tömörítéssel, bevonással, granulálással, adott finomságúra porítással, ill. egyéb feldolgozási műveletekkel előkezelhetik, így elsősorban fizikai tulajdonságaik eltérhetnek. Esetenként szükség lehet a fizikai sajátságok előírására. Ugyanígy szükséges lehet pl. megfelelő mikrobiológiai tisztaság, bakteriális endotoxintól való mentesség előírására.

Amennyiben a magisztrális készítmény elkészítéséhez az OGYÉI speciális minőségi fokozatú gyógyszeranyag használatát írja elő, akár a pozitív listán, akár a FoNo-ban, vagy adott gyógyszer elkészítésénél ez indokolt, ellenőrizni szükséges, hogy a gyógyszeranyag dokumentációjában adott esetben szerepel-e, hogy az anyag:

- az előírt speciális célra használható,
- jól meghatározott kristályformával rendelkezik,
- meghatározott porfinomságú,
- tömörített,
- bevont,
- granulált,
- steril,
- bakteriális endotoxinoktól mentes,
- pirogénmentes,
- csúsztató anyagokat tartalmaz, stb.
- adott esetben milyen hidratáltsági fokkal rendelkezik,
- segédanyaggal együtt kezelt hatóanyag, megadva minden segédanyag nevét és koncentrációját.

Ugyancsak szerepeltetni kell a dokumentációban a segédanyagok funkcióval összefüggő sajátságait, amennyiben ezt az OGYÉI előírja.

A Gyógyszerkönyv *Gyógyszeranyagok* cikkelye értelmében a segédanyagok felhasználásával előkezelt (feldolgozott) hatóanyagok csak abban az esetben tekinthetők hatóanyagnak, ha a hatóanyag egyedi cikkelyének definíció része ezt kifejezetten megengedi. Egyébként az ilyen feldolgozott (pl. bevont vagy granulált) hatóanyagok a készítménygyártás köztitermékei, és előállításukra a készítménygyártás GMP előírásai vonatkoznak.

A magyar jogszabályok értelmében magisztrális gyógyszerkészítés során nem a gyógyszeranyagok teljes köre, hanem csak a pozitív listán szereplő gyógyszeranyagok használhatók. A pozitív listán szereplő gyógyszeranyagokon és készítményeken kívül forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek is használhatók alapanyagként (hatóanyagforrásként), amennyiben a hatóanyag tiszta

formában nem áll rendelkezésre. Ennek során különös figyelmet kell fordítani pl. a felhasznált készítmény segédanyagaira, mikrobiológiai tisztaságára, stabilitására és hatóanyagleadó képességére. Ezen szempontokról az OGYÉI módszertani levélben ad tájékoztatást.

A FoNo receptjei összetevőként nem tartalmaznak forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszert. Ugyanakkor a vitamint (pl. A-, E-vitamin) tartalmazó bőrgyógyászati készítmények elkészítéséhez használható vitamin-hígítások koncentrációját úgy állapítottuk meg, hogy az megegyezzen egyes forgalomba hozatalra engedélyezett készítmények vitamin-koncentrációjával. Praktikus szempontok miatt a vitamin-hígítások gyógyszertári elkészítése és készletben tartása helyett használhatók az azonos koncentrációjú és vivőanyagú, forgalomba hozatalra engedélyezett készítmények.

A magisztrális, beleértve a FoNo készítmények készítésére a tágabb értelemben vett gyógyszeranyagokon, és a fent említett, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszereken kívül hagyományosan alkalmazhatók még a pozitív listán szereplő gyógyszerkészítmények (többnyire a FoNo VIII-ban is szereplő alapkészítmények), melyek elsősorban iparilag, GMP körülmények között gyárthatók, de – indokolt esetben – a gyógyszertárban is elkészíthetők. A Gyógyszerkönyv szerint a készítménygyártás köztitermékének tekintendő, segédanyaggal feldolgozott hatóanyagok a pozitív listára történő felvétel útján kerülhetnek a „gyógyszerkészítmények köztitermékei” alapanyag-kategóriába.

Hatóanyag

Hatóanyagnak nevezzük a gyógyszerkészítmény minden olyan összetevőjét, amelyet valamely betegség diagnózisában, kezelésében vagy megelőzésében farmakológiai- vagy egyéb közvetlen hatás kifejtésére, vagy az emberi, ill. állati szervezet felépítésének vagy működésének farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus úton történő befolyásolására szánnak. Egy gyógyszerkészítmény több hatóanyagot is tartalmazhat.

Segédanyag

Segédanyagnak nevezünk − a hatóanyag(ok)on kívül − minden olyan összetevőt, amelyet a gyógyszerkészítmény tartalmaz, vagy amelyet előállításához felhasználtak. A segédanyagokat alkalmazhatják azzal a céllal, hogy befolyásolja a termék stabilitását, biofarmáciai profilját, küllemét és felhasználhatóságát, továbbá hogy megkönnyítse a termék előállítását. Egy-egy gyógyszerkészítmény előállításához általában többféle segédanyagot használnak.

Vivőanyag

Vivőanyagnak nevezzük a folyékony halmazállapotú készítmények hatóanyagának/hatóanyagainak egy vagy több segédanyagból álló hordozóját.

Készítményalap

Készítményalapnak nevezzük a félszilárd vagy szilárd halmazállapotú készítmények egy vagy több segédanyagból álló hordozóját.

Gyógyszerformák

A FoNo VIII. sok és változatos szerkezetű gyógyszerformát tartalmaz, de a FoNo-ban található és a magisztrális gyógyszerkészítés során készíthető gyógyszerformák köre mégis jelentősen szűkebb az iparilag előállított gyógyszerformákénál. Utóbbiakról az Európai Unióban hivatalos, Az Európai Gyógyszerminőségi Főigazgatóság (EDQM) által kiadott Szabványos Elnevezések (Standard Terms) kiadvány tájékoztat. Ez a kiadvány az egyes gyógyszerformák teljes nevén kívül közli a gyógyszerformák bizonyos esetekben használható rövid neveit is. A gyógyszerformákra vonatkozó részletesebb leírás, valamint előállítási és minőségi követelményrendszer a Gyógyszerkönyv *Gyógyszerformák* fejezetében található, amely a szakkifejezések összefoglalásán túl az egyes gyógyszerformák, illetve gyógyszerforma-csoportok cikkelyeit tartalmazza. A gyógyszerformák Szabványos Elnevezésekben és a Gyógyszerkönyvben található csoportosítása alapvetően az alkalmazás módját követi, de a fizikai szerkezet is szerepet játszik mind a főcsoportok, mind az alcsoportok

képzésében.

Jelen fejezetben csak azokkal a gyógyszerformákkal foglalkozunk, amelyek a FoNo-ban szerepelnek, illetve a magisztrális gyógyszerkészítés során szóba jöhetnek. Megjegyezzük, hogy a FoNo VIII. készítmények receptjeiben a gyógyszerformát a készítmény nevében továbbra is a hagyományos terminológia szerint, latinul adjuk meg.

Az alábbi táblázatban találhatók a Gyógyszerkönyv azon cikkelyei, amelyek a magisztrális gyógyszerkészítési gyakorlatban (közforgalmú, vagy intézeti gyógyszertári) is előforduló gyógyszerformákra vonatkozó előírásokat tartalmazzák.

Auricularia	**Fülészeti gyógyszerkészítmények**
Capsulae	**Kapszulák**
Granulata	**Granulátumok**
Inhalanda	**Belégzésre szánt inhalációs gyógyszerkészítmények**
Nasalia	**Orrüregben alkalmazott/nazális gyógyszerkészítmények**
Ophthalmica	**Szemészeti gyógyszerkészítmények**
Parenteralia	**Parenterális gyógyszerkészítmények**
Praeparationes buccales	**Szájnyálkahártyán alkalmazott gyógyszerkészítmények**
Praeparationes liquidae ad usum dermicum	**Bőrfelületre szánt folyékony gyógyszerkészítmények**
Praeparationes liquidae peroraliae	**Bevételre szánt, orális folyékony gyógyszerkészítmények**
Praeparationes molles ad usum dermicum	**Bőrfelületre szánt félszilárd gyógyszerkészítmények**
Pulveres ad usum dermicum	**Bőrfelületre szánt porok**
Pulveres perorales	**Bevételre szánt/orális porok**
Rectalia	**Végbélben alkalmazott gyógyszerkészítmények**
Styli	**Gyógyszeres pálcikák**
Vaginalia	**Hüvelyben alkalmazott gyógyszerkészítmények**

További fontos szempont, hogy – bár számos gyógyszerforma lehet hagyományos vagy módosított hatóanyagleadású – a magisztrális gyógyszerkészítésben csak hagyományos hatóanyag-leadású készítmények készítése javasolt.

Az alábbiakban a Gyógyszerkönyv *Gyógyszerformák* fejezete *Fogalmak* részének alapján megadjuk néhány, a magisztrális gyógyszerkészítésben is használt fogalom meghatározását.

Hagyományos hatóanyag-leadású gyógyszerforma

Hagyományos (vagy azonnali) hatóanyag-leadású gyógyszerformának az olyan készítményeket nevezzük, amelyeknek a hatóanyag-leadását különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással szándékosan nem módosították. Szilárd gyógyszerformák esetében a hatóanyag kioldódási profilja alapvetően annak anyagi tulajdonságaitól függ.

A módosított hatóanyag-leadású gyógyszerformák esetében a hatóanyag-leadás kezdete, sebessége és/vagy helye eltér az azonos módon alkalmazott, hagyományos hatóanyag-leadású készítményekétől. Ez a módosítás különlegesen tervezett összetétellel és/vagy gyártási eljárással érhető el, amely a magisztrális gyógyszerkészítés számára bonyolult és nehezen kivitelezhető.

Diszperzió

A diszperzió két vagy több fázisból álló rendszert jelent.

Kolloid diszperzió

A kolloid diszperzió olyan rendszer, amely bármilyen jellegű (szilárd, folyékony vagy gáz halmazállapotú) kolloid méretű (kb. 1 nm és 500 nm közötti névleges átmérőjű) részecskéket tartalmaz, egy eltérő összetételű és/vagy halmazállapotú, összefüggő közegben eloszlatva. A „névleges átmérő" használata arra utal, hogy nem minden részecske gömbformájú. Az 1 μm-nél kisebb részecskékből álló diszperziók a Brown-mozgás következtében kevésbé hajlamosak ülepedésre.

Szuszpenzió

Szuszpenziónak nevezzük azt a diszperz rendszert, amely valamely folyékony vagy félszilárd összefüggő fázisban eloszlatott (diszpergált), abban gyakorlatilag nem oldódó szilárd részecskéket tartalmaz.

Emulzió

Az emulzió olyan diszperz rendszer, amely legalább két, egymással nem elegyedő folyadék keverékéből áll. Az egyik folyadék a másik folyadékot finom cseppekre eloszlatott (diszpergált) formában tartalmazza.

Oldat

Az oldat egyetlen fázist képező, egy vagy több oldott anyagot tartalmazó homogén keverék; ez azt jelenti, hogy az anyagok valamely oldószerben vagy oldószerelegyben molekuláris vagy ionos állapotban vannak eloszlatva. Az oldott anyagok szilárd, folyékony vagy gáz halmazállapotúak is lehetnek.