3.2.1. Folyékony gyógyszerkészítmények

Oldatok

Az *oldat (solutio)* hatóanyag(ok) oldásával készült, bevételre vagy külsőleges használatra szánt üledékmentes, tiszta, folyékony gyógyszerkészítmény. Anyagszerkezeti szempontból valódi oldatok a per os, bevételre szánt cseppek, a szirupok, az oldatos szemcseppek, orrcseppek, fülcseppek, és a magisztrális gyógyszerkészítés egyes köztitermékei (pl. szemészeti alapoldatok, törzsoldatok) is. Az oldatos szemcseppeket a „*Szemcseppek*” fejezetben tárgyaljuk.

A *szirup (sirupus)* bevételre szánt nagy (50%-nál töményebb) koncentrációjú cukor vagy hexit oldat.

Az *elixír* olyan oldat, amely a hatóanyag(ok)on kívül nagyobb mennyiségű cukrot és alkoholt is tartalmaz. Az előbbi általában szirup, az utóbbi rendszerint tinktúra formájában kerül az elixír összetételébe.

A *mixtúra* olyan folyékony gyógyszerforma, amely tartalmaz(hat) finom eloszlású szuszpendált hatóanyagot is, így kolloid szuszpenziónak tekinthető. A szuszpendált hatóanyag általában a tinktúrák hígítása során keletkezik.

Az oldatok *egyszerű* (egy hatóanyag van az oldószerben) vagy *összetett oldatok* (több hatóanyag, ill. segédanyag van az összetételben) lehetnek.

Oldatot csak olyan hatóanyagokból és olyan koncentrációban készíthetünk, amelyek az oldószerben feloldva fizikai és kémiai szempontból stabilak, tehát a hatóanyag a felhasználhatósági időtartam alatt szobahőmérsékleten nem válhat ki és számottevő bomlást nem szenvedhet.

Az oldatok nevében megadott %-os koncentráció tömeg %-ot (% m/m) jelent. Vannak a FoNo-ban olyan oldatok, melyek pontos adagjának kiszámítása testtömeg-kilogramm alapján történik. Ilyenkor az oldat térfogategységében lévő hatóanyag-mennyiséget a cikkely „*Fontos tudnivalók*” pontjában közöljük. Készítéskor a tömegre mért hatóanyagokat oldjuk a tömegre mért oldószerben. Az oldás sorrendjének megválasztásakor a komponensek oldékonyságából indulunk ki. Pontos oldékonysági adatok hiányában a Gyógyszerkönyv cikkelyeinek oldékonyság pontjában található leíró szakkifejezések, és azoknak a Gyógyszerkönyv „*Alapelvek*” fejezetében, oldékonyság pontjában megadott számszerű értéktartományai alapján becsüljük az oldékonyságot, Legelőször a legrosszabbul oldódó komponenst oldjuk fel a még tiszta oldószerben, majd a növekvő oldékonyság sorrendjében oldjuk a többi ható- és segédanyagot a vivőanyagban. Ha a komponensek oldhatósága között nincs számottevő különbség, az alkotórészeket növekvő tömegük szerinti sorrendben oldjuk. Az illékony és átható szagú komponenseket utoljára adjuk az oldathoz. Indokolt esetben, pl. oldódás elősegítése és az oldat stabilitása érdekében, más oldási sorrendet is választhatunk. A FoNo készítmények esetében a „*Készítés*” pontban találhatunk az oldás sorrendjére vonatkozó előírást.

A lassan oldódó anyagok oldódását melegítéssel gyorsíthatjuk meg. Termolabilis hatóanyag melegítését kerüljük. Hőközlésre vízfürdőt, infralámpát vagy mikrohullámú berendezést használhatunk. A melegítés során elpárolgott oldószert pótoljuk. Az oldódás sebességét meggyorsíthatjuk a szilárd hatóanyagok porításával, s ezáltal diszperzitásának és fajlagos felületének növelésével is. Porításra praktikus eszközök a dörzstál (dörzsmozsár) és az elektromos őrlőgépek.

Oldószerként, ha nincs más megjelölve, nem steril készítmények előállításához tisztított vizet (Aqua purificata), steril készítmények előállításához pedig injekcióhoz való vizet (Aqua ad iniectabilia) használunk. Egyéb oldószerek: alkohol, glicerin, propilénglikol, izopropil-alkohol, telített, közepes lánchosszúságú trigliceridek (semleges olaj), különböző növényi olajok. Propilénglikolt, izopropil-alkoholt és folyékony paraffint bevételre szánt oldatok készítésére oldószerként nem használhatunk.

Oldatkészítéshez használható segédanyagok: oldékonyságot növelő (szolubilizáló vagy komplexképző) szerek, kémhatást beállító oldatok (sósav, nátrium-hidroxid–oldat), ízjavító szirupok vagy aromaanyagok, mikrobiológiai tartósítószerek.

Az oldékonyság növelésére a következő technológiai lehetőségek vannak: a rossz oldékonyságú hatóanyag helyett a vegyület jó vízoldékonyságú sójának használata, oldószer-elegy (koszolvens) alkalmazása, a kémhatás kedvező megváltoztatása, szolubilizáló, komplexképző vagy hidrotróp segédanyagok használata. A segédanyagok kiválasztása és optimális koncentrációjuk meghatározása

dokumentáltan, a segédanyag alkalmazhatóságára és biztonságosságára vonatkozó szakirodalmi adatok értékelése és – szükség esetén – kísérleti adatok alapján történhet.

A segédanyagokat a szükséges legkisebb mennyiségben használhatjuk csak, tömegüket a vehikulum tömegéből levonjuk, nevüket és mennyiségüket a vényre feljegyezzük.

Ha két hatóanyag egymással nem kívánatos kölcsönhatásba lép, és ez az oldékonyság csökkenésében (is) megnyilvánul, akkor az inkompatibilitás megoldását a kémhatás megváltoztatásával (sósav–oldat vagy nátrium-hidroxid–oldat hozzáadásával) vagy hidrotróp, ill. szolubilizáló vagy komplexképző segédanyag alkalmazásával kísérelhetjük meg. Ha ez az út nem járható, a hatóanyagokból külön oldatot készítünk. Ez esetben mindkét oldat (gyógyszerforma) esetében meg kell adni a pontos adagolást, figyelemmel az orvos eredeti rendelésére.

Bevételre szánt oldatok készítésekor fontos technológiai feladat az ízjavítás. Ízjavításra szirupokat (egyszerű szirup − Sirupus simplex FoNo VIII., narancs-szirup − Sirupus aurantii FoNo VIII., málna-szirup − Sirupus rubi idaei FoNo VIII., szorbit-szirup − Sirupus sorbiti FoNo VIII.), szacharimid-nátriumot használunk, Az ízjavításon kívül szagjavításra is szükség lehet. Erre a célra pl. a vanillin alkalmazható, 0,02% koncentrációban.

A vizes oldatokat – alkalmazási módjuktól függetlenül – mikrobiológiailag tartósítani szükséges. Tartósításra leggyakrabban 1% koncentrációban tartósító oldatot (Solutio conservans) használunk. Antimikrobás aktivitással rendelkező oldatok készítésekor nem minden esetben van szükség mikrobiológiai tartósítószer használatára.

Eszközök, technológiai berendezések: őrlőgépek, keverő berendezések (nagyobb mennyiség homogenizálása), vízfürdő, infralámpa, mikrohullámú berendezés, szűrőberendezések, adagolókészülékek.

Külsőleges és belsőleges oldatok expediálása: alkalmazásuknak megfelelő méretű és színű üvegben vagy műanyagtartályban, alkalmazásnak megfelelő kupakkal, majd üvegzáró szalagcímkével (szárnyas szigillummal) vagy garanciazárral lezárva. A *külsőleges* vagy *belsőleges* adagolásnak megfelelő színű (*piros* illetve *kék*) gyógyszertári azonosító címkét, a gyógyszernek megfelelő adattartalmú szignatúrát, szükség esetén a felhasználásnak megfelelő figyelmeztető címkét kell alkalmazni. Belsőleges felhasználás esetén műanyag gyógyszeradagoló kanalat vagy kupakot (térfogatbeosztással), cseppek esetén pipettás vagy cseppentős kupakot kell alkalmazni vagy gumihüvelyes cseppentőt kell mellékelni.

Orrcsepp expediálása: műanyag, nem steril cseppentőflakonban vagy megfelelő méretű és színű üvegben vagy műanyagtartályban pipettás vagy cseppentős kupakkal, nem szuszpenziós orrcseppek esetében orrspray-pumpa feltéttel ellátva. Külsőleg, orrcsepp feliratú, az adagolásra, felhasználásra, eltartásra vonatkozó adattartalmú *piros* szignatúrával és *piros* színű gyógyszertár azonosítóval, szigillum vagy garanciazáras lezárással.

Fülcsepp expediálása: műanyag, nem steril cseppentőflakonban vagy pipettás/cseppentős kupakkal ellátott megfelelő méretű és színű üvegben, műanyagtartályban. Külsőleg, fülcsepp feliratú, az adagolásra, felhasználásra, eltartásra vonatkozó adattartalmú *piros* szignatúrával és *piros* színű gyógyszertár azonosítóval, szigillum vagy garanciazáras lezárással.

Rektális oldatok

A *rektális oldat (klysma)* gyógyszeranyagok oldásával készült, rektális alkalmazásra szolgáló (végbélbe juttatandó) vizes oldat, amely általában – a viszkozitás növelése érdekében - makromolekulás segédanyagot is tartalmaz. A kis térfogatú rektális oldatokat (2-10 ml) mikroklizmáknak, a nagyobb térfogatú oldatokat (50-1000 ml) makroklizmáknak nevezik. A gyógyszeres klizmákon kívül használnak még tápláló és tisztító klizmákat is. Előállításuk lényegileg megegyezik a vizes oldatok készítésével.

Expediálás: lehetőség szerint rektális oldat beadására alkalmas feltéttel ellátott műanyagtartályban. Egyéb esetben megfelelő méretű és színű üvegben vagy műanyagtartályban kupakkal ellátva, majd üvegzáró szalagcímkével (szárnyas szigillummal) vagy garanciazárral lezárva. Ebben az esetben az oldat beadását segítő, megfelelő eszközről a beteggel vagy orvossal egyeztetve szükséges gondoskodni (pl. körtefecskendő, fecskendő – végbélcső). A *belsőleges* adagolásnak megfelelő színű (*kék*) gyógyszertári azonosító címkét, a gyógyszernek megfelelő adattartalmú szignatúrát, szükség esetén a felhasználásnak megfelelő figyelmeztető címkét kell alkalmazni.

Főzetek, forrázatok

A *főzet (decoctum)* és a *forrázat (infusum)* növényi drogokból többnyire magasabb hőmérsékleten készített vizes kivonat vagy tinktúrákból vizes hígítással készült oldat.

Ha e készítményeket drogból állítjuk elő, és a FoNo egyedi cikkelye másként nem rendelkezik, a főzeteket 40 percig tartjuk gőztérben és forrón szűrjük, a forrázatokat 20 percig tartjuk gőztérben és kihűlés után szűrjük. A növényi részeket a hőkezelés előtt az előírt szitafinomságúra fel kell aprítani (előírás hiányában lásd: „*Teakeverékek*"), majd a kivonó folyadék kis részletével gondosan át kell nedvesíteni, meg kell duzzasztani. A hőkezelésre megfelelő fémedényt használunk. Használható például az ún. Schulek-fazék, amely hőmérővel és betétkosárral felszerelt henger alakú fémedény, melynek aljára tisztított vizet töltünk. A víz forrásától számítjuk a hőkezelés idejét. A főzeteket és forrázatokat szűrjük, majd adott tömegre kiegészítjük. Ha a készítmény más hatóanyagot is tartalmaz, azt/azokat a kész kivonatban, általában szobahőmérsékleten oldjuk. Nyálka-tartalmú drogokból (pl. Althaeae radix, Lini semen) szobahőmérsékleten készítünk kivonatot. Ha a nem erős hatású drog mennyiségét az orvos nem jelöli, 3 g drogból készítünk 100 g kivonatot. Tinktúrából elállítható készítmények esetében a következő mennyiségi arányokat vesszük figyelembe: Ipecacuanhae radix et rhizoma: 1 g drognak 10 g tinktúra felel meg, Saponariae albae radix: 1 g drognak 2 g tinktúra felel meg. A készítmény segédanyagai: mikrobiológiai tartósítók (Solutio conservans).

Eszközök, technológiai berendezések: a drogok aprítására szolgáló eszközök, hőközlő edény.

Expediálás: megegyezik a külsőleges vagy belsőleges oldatokéval.

Emulziók

Az *emulzió (emulsio)* bevételre vagy külső használatra szánt, egymással nem elegyedő fázisokból álló folyékony gyógyszerkészítmény, amelyben az egyik fázis a másikban tartósan diszpergált.

A külsőleges használatra szánt emulziókat szokták linimentumnak is nevezni (pl. Linimentum scabicidum), de fontos megjegyezni, hogy nem minden linimentum emulziós rendszer. Az emulziók legalább három komponensből állnak: külső (vagy kontinuus) fázisból, belső (vagy diszkontinuus) fázisból és az emulgeált cseppek stabilitását biztosító emulgensből. A felsoroltakon kívül az emulziók még számos más segédanyagot is tartalmaz(hat)nak pl. viszkozitást növelő stabilizátorokat, mikrobiológiai tartósítószereket, íz- és szagjavító komponenseket.

Anyagszerkezeti szempontból az emulziók a heterogén rendszerek csoportjába tartoznak. Az emulziók „*víz az olajban*" (v/o) és „*olaj a vízben*" (o/v) típusúak lehetnek. Az emulzió típusát az emulgens kémiai szerkezete és ezzel összefüggő polaritása határozza meg. Általában az a komponens alkotja az emulzió külső (kontinuus) fázisát, amelyben az emulgens oldódik, vagy jobban oldódik. Bevételre szánt emulziók kizárólag o/v típusúak lehetnek.

Az emulziók stabilizálására használhatunk olyan segédanyagokat, amelyek a külső fázis viszkozitását növelik, ezáltal a fázisok elkülönülését késleltetik (pl. makromolekulás anyagok oldatai, nagy diszperzitású kolloid anyagok).

Az emulziók előállítása során a vízoldékony komponenseket a vízfázisban oldjuk, ill. elegyítjük, az olajoldékony komponenseket pedig az olajfázisban oldjuk. A két fázist célszerű egymással kisebb részletekben elegyíteni, gondos keverés vagy rázás közben. Nagyobb mennyiségű (több dózis) emulzió előállítására megfelelő eszközök a nagy fordulatszámú mixer típusú keverők. A tartályba először az olajfázist mérjük be, majd az emulgenst és a viszkozitás növelő anyagot egyaránt tartalmazó vizet. A helyesen elkészített emulzióban a belső fázis cseppjei általában kicsik, ezért a fázisok szétválása nem vagy csak hosszabb tárolás után következik be. Ha az összetételben megfelelő mennyiségű emulgens van, a szétvált emulzió könnyen és gyorsan rediszpergálható. Ha az emulzió olyan hatóanyago(ka)t is tartalmaz, amely egyik fázisban sem oldódik, ezt a kész emulzióval szuszpendáljuk. Célszerű az emulzió kis részletével gondosan eldörzsölni, majd az emulzió további részleteivel hígítani.

Segédanyagok: emulgensek (poliszorbátok, szappangyökér-tinktúra, külsőleges emulziókban trietanol-amin, nátrium-lauril-szulfát), viszkozitást növelő anyagok (zselatin, cellulózszármazékok, polivinil-alkohol, povidon), íz- és szagjavítók (vanillin, citromsav).

Expediálás: megegyezik a beviteli útnak megfelelően a külsőleges vagy belsőleges oldat/orrcsepp/fülcsepp/rektális oldat útmutatásával, azzal a kitétellel, hogy a tárolóedény térfogata

mindig nagyobb legyen, mint az emulzió térfogata, hogy a készítmény könnyen felrázható legyen.

Szuszpenziók

A *szuszpenzió* (*suspensio)* bevételre vagy külsőleges használatra szánt folyékony gyógyszerkészítmény, amelyben a szilárd fázis a folyékony diszperziós közegben egyenletes eloszlásban lebeg, ill. szétválás után rediszpergálható.

Anyagszerkezeti szempontból a szuszpenziók heterogén rendszerek, mert a szilárd részecskék szabad szemmel, ill. mikroszkóppal láthatók.

A szuszpenziók előállítása a szilárd hatóanyagok őrlésével kezdődik. Általában 355 (2/2013. MAG. sz. közlemény szerinti VI-os szitaszám), egyes esetekben 180 szitaszámnak megfelelő (2/2013. MAG. sz. közlemény szerinti VII-es szitaszám) szitafinomságú részecskéket állítunk elő. Porításhoz jól használhatók az elektromos őrlőgépek. Mivel a szuszpenziók hatóanyagai közül több vízzel rosszul nedvesedik, a nedvesedés javítása gyakran szükséges. Ehhez tenzideket használunk fel, a szükséges, legkisebb, biztonságos mennyiségben. (Lásd a segédanyagok kiválasztására vonatkozó előírásokat az „*Oldatok*” fejezetben).

A szuszpendált szemcsék ülepedésének késleltetését biztosítja a közeg megfelelő viszkozitása, amely viszkozitást növelő makromolekulás anyagokkal biztosítható.

Korszerűbb technológiai szemlélet szerint úgynevezett flokkulált (pelyhesített) szerkezetű üledékkel rendelkező szuszpenziót célszerű előállítani, mivel ez könnyen felrázható, így a hatóanyag egyenletes adagolása jobban és könnyebben biztosítható, mint az ún. deflokkulált üledék esetében. Pelyhesített üledék keletkezik elektrolitoldatok, tenzidek és/vagy polimerek hatására. A pelyhesítéshez szükséges koncentrációt gondos méréssel lehet meghatározni. (Lásd a segédanyagok kiválasztására vonatkozó előírásokat az „*Oldatok*” fejezetben).

Kis mennyiségű (egy dózis) szuszpenziót általában dörzsmozsárban készítünk. A megfelelően elporított hatóanyagot a diszperzió közegének kis részleteivel gondosan csomómentesre keverjük. Több adag előállításához jól használhatók az elektromos mixelő berendezések. Ekkor először a közeget (desztillált víz, nyák, nedvesítőszer, tartósítószer stb.) tesszük a készülék tartályába, és ebbe szórjuk a közegben nem oldódó szilárd hatóanyagot (egyszerre vagy részletekben), minden hozzáadást követően alapos keverést végezve. (Ellenkező esetben a hatóanyag pasztaszerűen letapad a keverő aljára és a forgó kés nem képes egyenletesen eloszlatni.)

Szuszpenziók esetében is szükséges lehet a mikrobiológiai tartósítás és a bevételre szánt készítmények esetében az ízjavítás.

A szuszpenziók segédanyagai: nedvesítőszerek (tenzidek, pl. poliszorbátok, külsőleges készítményekben nátrium-lauril-szulfát), polimerek az ülepedés késleltetésére, ill. flokkulált szerkezet kialakítására (metil-cellulóz, hidroxi-etil-cellulóz, karmellóz-nátrium), mikrobiológiai tartósítószerek, ízjavítók.

Expediálás: megegyezik a beviteli útnak megfelelően a külsőleges vagy belsőleges oldat/orrcsepp/fülcsepp/rektális oldat útmutatásával. A tárolóedény térfogata mindig nagyobb legyen, mint a szuszpenzió térfogata, hogy a készítmény könnyen felrázható legyen.