



45 éves az Európai Gyógyszerkönyv. Gyógyszerformák és segédanyagok az Európai Gyógyszerkönyv 8. kiadásában

Kata Mihály¹, Gyéresi Árpád²

¹ Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet

² Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék

Farmacopeea Europeană la 45 de ani. Forme farmaceutice și substanțe auxiliare oficinale în ediția a 8-a a Farmacopeei Europene

În urmă cu 50 de ani, în 1964 a fost constituită Convenția pentru elaborarea Farmacopeei Europene. După cinci ani a apărut prima ediție a acestei farmacopei. În această perioadă de jumătate de secol s-au produs progrese uriașe în domeniul științelor, sănătății, ca și în domeniul farmaceutic. În prezenta lucrare autorii trec în revistă formele farmaceutice și substanțele auxiliare oficinale în ediția a 8-a a Farmacopeei Europene recent apărute.

Cuvinte cheie: Farmacopeea Europeană ed. 8, forme farmaceutice, substanțe auxiliare.

European Pharmacopoeia is 45 years old. Dosage forms and auxiliary substances of the European Pharmacopoeia 8th edition

In 1964 – exactly 50 years ago – the Convention on the Elaboration of the European Pharmacopoeia was founded and five years later, its first edition was published. During this half-century, the development of sciences, public health – and in pharmacy is gigantic. In their publication, the authors review the dosage forms and auxiliary materials of the European Pharmacopoeia recently – 8th – edition.

Keywords: European Pharmacopoeia 8th edition, dosage forms, auxiliary substances.

2013. október 1-én megjelent az *Európai Gyógyszerkönyv 8. kiadása* két kötetben, két kiegészítő kötet – a 8.1 és 8.2 – kíséretében [10]. Előző kiadásaihoz hasonlóan érvényessége 3 évre szól, s a következő két évben 3-3 kiegészítő kötetet terveznek. Ez a kiadás on-line és USB hordozón is elérhető. A munkálatokban az *Európai Gyógyszerkönyvi Egyezmény* 37 tagországa és az Európai Unió szakértőin kívül az Egészségügyi Világszervezet, ill. 23 egyéb – köztük 16 más kontinenshez tartozó – ország küldöttei vettek részt megfigyelői státuszban. A rendkívüli fejlődést tükröző 8. kiadás 2014-ben, az első kiadás 45 éves évfordulóján lépett érvénybe.

Európai Gyógyszerkönyvi Egyezmény

Az Európai Gyógyszerkönyv (EGyK) létrehozására az első jelentős lépést az Európai Gyógyszerkönyvi Egyezmény megkötése jelentette 50 évvel ezelőtt (1964), amelynek célkitűzése a gyógyszeres termékek minőségbiztosításának és európai szinten történő kereskedelmi forgalmazásának egységesítése volt. Az Egyezményt 7 tagország (Belgium, Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Luxemburg, Német Szövetségi Köztársaság és Olaszország) írta alá, amelyhez Svájc is csatlakozott. Az EGyK első kiadása – az első kötet után (1969) – a javításokat és bővítéseket tartalmazó két másik kötetben (1971 és 1973) jelent meg, angol és francia nyelven [9, 15].

Az *Európai Unió* (EU) megalakulása és bővülése – nem utolsósorban a kelet-európai átalakulások – az egységes nemzetközi rendszer kidolgozását a gyógyszerminőség vonatkozásában egyre inkább igényelték. Az EU-felvételre váró országok első lépésként csatlakoztak

Dr. Gyéresi Árpád

540143 Marosvásárhely - Târgu Mureș,

Aleea Cornisa utca 4/16

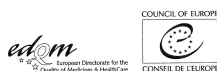
E-mail: agyeresi@gmail.com

EUROPEAN PHARMACOPOEIA

EIGHTH EDITION

Volume 1

Published in accordance with the
Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia
(European Treaty Series No. 50)



Council of Europe
Strasbourg

1. ábra. : Európai Gyógyszerkönyv 8. kiadás, I. kötet (2014).

az Európai Gyógyszerkönyvi Egyezményhez, köztük Magyarország (1999) és Románia (2003) is. Ez feltételezte az EGYK előírásainak átvételét, annak kötelező módon történő alkalmazását [5, 11].

Magyarországon az EGYK 4. kiadásától [2, 3, 5, 8] kezdve jelentek meg saját nyelvi adaptációban – magyar fordításban – az EGYK előírásai, a *VIII. Magyar Gyógyszerkönyv köteteiben* [14, 17]. Romániában a X. Román Gyógyszerkönyv (*Farmacopeea Română ed. X.*) kiegészítő köteteiben jelentették meg az EGYK általános előírásait a 3. kiadással kezdve [11].

Gyógyszerkönyvi harmonizáció

A nemzetközi előírások kiterjesztésére és összehangolására – a globalizáció feltételei között – a világ három gazdaságilag legfejlettebb régiójának (Európa, Egyesült Államok és Japán) szakértői 1989-ben létrehozták a Gyógyszerkönyvi Egyeztető Csoportot (Pharmacopoeial Discussion Group). A három gyógyszerkönyv követelményrendszerének összehangolására hivatott szerv 1990 óta *Nemzetközi Harmonizációs Konferenciákon* (*International Conference on Harmonisation, ICH*) határozza meg az egyeztetett szempontokat. E téren egyelőre lassú az előrehaladás, bár az a cél, hogy az egyeztetés nyomán

csökkenjenek az iparra nehezedő vizsgálati terhek és lehetővé váljék a termékek szélesebb körű áramlása.

A régiós gyógyszerkönyvi egyeztetések az általános vizsgálati módszerek és a segéd-anyagok (*Excipient*) területén hoztak megállapodásokat, amelyek az Európai Gyógyszerkönyv 8. kiadásában is tükröződnek [10].

Az általános fejezetek harmonizálásának célja egymással kölcsönösen felcserélhető módszerek és követelmények kialakítása. A 8. kiadásban és első kiegészítő kötetében konkrétan 13 segédanyag esetében találunk harmonizált cikkelyeket, amelyek a következők: *cellulóz-acetát*, *cellulóz-acetát-ftalát*, *vízmentes és monohidrát citromsav*, *96%-os és vízmentes etanol*, *etil-cellulóz*, *metil-cellulóz*, *hipromellóz*, *mannitol*, *burgonya-, búza-, és kukorica-keményítő* [10].

Gyógyszerformák

Az Európai Gyógyszerkönyv definiálja a gyógyszer fogalmát (*Active substance*). Megadja az atom-, a molekula- és az egyenértéksúlyokat, a kémiai alapanyagok hatóanyag-tartalmát, a szag meghatározását, az oldékonyságot (amit hét csoportba sorol), a gyógyszerek raktározását, analitikai módszereket, összehasonlító színmérték-oldatokat, műszeres meghatározásokat stb. Foglalkozik a reagensekkel, a mértékoldatokkal és a mérőoldatokkal [9, 15].

Az Európai Gyógyszerkönyv kiadásában a fejlődés a ható- és segédanyagok, ill. a gyógyszerformák vonatkozásában látványos [8, 15]. A most hatályos Gyógyszerkönyvben [10] több fogalmat tisztáznak, pl. gyógyszerészeti célra használt anyagok (*Corpora ad usum pharmaceuticum*) az összes hatóanyag és segédanyag. *Segédanyag* a hatóanyagon kívül minden anyag. A folyékony halmazállapotú készítmények hordozója *vivőanyag* (*vehiculum*), míg a félszilárd és szilárd készítményeké *készítményalap* (*basis*).

A *gyógyszerformák* közvetlen felhasználásra alkalmas gyógyszerkészítmények, amelyek lehetnek hagyományos, módosított, nyújtott, késleltetett és szakaszos hatóanyagleadású preparátumok. A nagyterefogatú parenterálisak több, mint 100 ml készítményt tartalmaznak, a kistérfogatúak 100 ml-t, vagy kevesebbet [10].

A humán és állatgyógyászati *gyógyszerformák* – pontosabban gyógyszerforma-csoportok – száma 28, amelyek a magyar ábécének megfelelően az alábbiak:

- állatgyógyászati gyógypremixek,
- belégzésre szánt (inhalációs) gyógyszerkészítmé-

nyek (ezen belül 5 alfejezetet – vagy alcsoportot – különböztetünk meg),

- bendőben alkalmazott (intraruminális) állatgyógyászati készítmények,
- bevételre szánt (orális) folyékony gyógyszerkészítmények (6 alfejezet),
- bevételre szánt (orális) porok,
- bőrfelületre szánt (dermális) félszilárd gyógyszerkészítmények (7 alfejezet),
- bőrfelületre szánt (dermális) folyékony gyógyszerkészítmények (2 alfejezet),
- bőrfelületre szánt (dermális) folyékony állatgyógyászati készítmények (9 alfejezet),
- bőrfelületre szánt (dermális) porok,
- bőrön keresztül ható (transzdermális) tapaszok,
- fülészeti gyógyszerkészítmények (5 alfejezet),
- granulátumok (4 alfejezet),
- gyógyszeres habok,
- gyógyszeres pálcikák (3 alfejezet),
- gyógyszeres rágógumik (2 alfejezet),
- gyógyszeres tamponok,
- hüvelyben alkalmazott (vaginális) gyógyszerkészítmények (8 alfejezet),
- intrauterin állatgyógyászati készítmények (7 alfejezet),
- kapszulák (5 alfejezet),
- orrüregben alkalmazott (nazális) gyógyszerkészítmények (5 alfejezet),
- öblítésre szánt gyógyszerkészítmények,
- parenterális gyógyszerkészítmények (6 alfejezet),
- szájnyalvóhártyán alkalmazott készítmények (12 alfejezet),
- szemészeti gyógyszerkészítmények (5 alfejezet),
- tabletták (11 alfejezet),
- tőgy kezelésére szánt (intramammális) állatgyógyászati készítmények,
- túlnyomásos gyógyszerkészítmények és
- végbélben alkalmazott (rektális) gyógyszerkészítmények (7 alfejezet).

Mindezekről további részletek olvashatók Sipos E. dolgozatában [8]. A felsorolás külön említi az emulziókat, kolloid diszperziókat, oldatokat, szferoidokat és szuszpenziókat; viszont néhány, ma már korszerűtlen gyógyszeralakot elhagy. Az alfejezetekben összesen 109 gyógyszerformát ismertet. Érdekes, hogy „*Tablettae*” elnevezés helyett „*Compressi*” nomenklaturát használ.

A „*Compressi*” cikkely 11 alfejezete pl. a következő: bevonat nélküli, bevont, pezsgő, oldódó, diszpergálható,

szájban diszpergálható, gyomornedv-ellenálló, módosított hatóanyagleadású, rágó, száj kezelésére alkalmazott és fagyasztva szárított *per os* tabletták.

A gyógyszerformák között öt kifejezetten állatgyógyászati gyógyszeralak is van, ami összesen 16 alfejezetet jelent (a Magyarországon használt veteriner gyógyszerformák tényleges száma legalább 80) [10].

Segédanyagok

A gyógyszerek elkészítéséhez gyakran segédanyagokat használunk. Kedvessy szerint ezek alkalmas mennyiségben ártalmatlan szerek, s a készítmények terápiás hatását kedvezőtlenül nem befolyásolhatják [4].

A gyógyszerészetben használt mintegy 8 ezer segédanyaggal kapcsolatos fontosabb tudnivalókat elsőként Fiedler foglalta össze [1]. Az újabb segédanyagokról egy 2006-ban kiadott kötetben részletesen olvashatunk [7]. A gyógyszerészetben leggyakrabban használt segédanyagok száma 200-300 körül van, s ezeket általában csak a feltétlenül szükséges mennyiségben alkalmazzuk [4].

Egy-egy segédanyag több gyógyszer technológiai célra is alkalmazható (pl. bentonit, kolloid szilícium-dioxid stb.). S van néhány hatóanyagként is használt segédanyag (karbamid, NaCl, NaHCO₃ stb.). Az *E.Ph.* 8. kiadása összesen 263 segédanyag cikkelyt sorol fel, ami a 2238 cikkely 11,75%-ának felel meg.

Az *E.Ph.* 8. kiadásának segédanyagai lehetnek [10]: adhézió-csökkentők, anionaktív anyagok, antioxidánsok, antisztatikus anyagok, porok *per os* cseppek készítéséhez, detergensok, dipkoncentrátumok, anyagok drasztik bevonáshoz, emulgensek, felületaktív anyagok, gél-képzők, gördülékenységet fokozók (glidánsok), anyagok granulátumok készítéséhez, habzásgátlók, hajtógázok, hidrotrop segédanyagok, segédanyagok hintőporok készítéséhez, anyagok infúziós oldatokhoz, anyagok injekciós oldatok előállításához, ioncserélők, anyagok intestinoszolvens bevonáshoz, ízjavítók (korrigensek), kapilláraktív anyagok, anyagok (kemény, lágy, gyomornedvnek ellenálló és módosított hatóanyagleadású) kapszulák készítéséhez, kationaktív anyagok, kenőcsalap-anyagok, képlékenységet alakító anyagok, kivonáshoz használt szerek, komplex-képzők, kötőanyagok, kúpalapanyagok, micellaképző segédanyagok, mikrobiológiai tartósítók (konzerváló) szerek, mucoadhezív szerek, nedvesítőszerek, nyákképzők, oldódás elősegítésére használt anyagok, oldószerek, anyagok oldatok izotóniássá tételéhez, pH-befolyásoló

szerek, anyagok pilulák készítéséhez, pigmentek, anyagok helyi és szisztémás hatású rágógumik készítéséhez, fizikai és kémiai stabilizáló szerek, természetes oldószerek, anyagok szemcseppek viszkozussá tételére, szemkenőcs alapanyagok, szolubilizáló szerek, anyagok szuszpenziók és tabletták előállításához, szűréshez használt anyagok, kivonások tinktúrák készítéséhez, tompítóoldatok szemcseppekhez, tőgy-dípek, töltőanyagok, viszkozitásnövelő anyagok stb. – Összesen mintegy 120 gyógyszer technológiai célra szánt segédanyag-féleség.

Értékelés. Tendenciák

Az Európai Gyógyszerkönyv kiadásainak bevezetésével a nemzeti gyógyszerkönyvek háttérbe szorultak [3, 14]. Pedig a Magyar Gyógyszerkönyvnek is vannak olyan részei, amelyek sokkal jobbak, mint az EGYK-é (pl. színértékelő-rendszer) [14, 16, 17]. Gyógyszerkönyvünk használata nehézségekbe ütközik akár mi vásárolunk gyógyszert külföldről, akár eladni szeretnénk.

Korábban szó volt arról, hogy majd lesz egy *nemzeti* *kötetünk* is, amely a hagyományos magyar jellegzetességeket tartalmazza: kamillát, galenikumokat, keresztjelzéseket, adagokat (gyermekek, felnőttek és idősek részére) stb., amelyek a VII. kiadás 3. és 4. kötetében találhatók [14, 16].

Érdekes helyzetet jelent a magisztrális készítmények arányának drasztikus csökkenése (ma legfeljebb 1-2% lehet, míg 50 évvel ezelőtt 17-20% volt)! Ez a készítési lehetőség Európa számos országában már teljesen ismeretlen.

A FoNo és a FoNoVet [6, 12, 13] egykor a Gyógyszerkönyv kiegészítő kötetének számított. Lényegében ma is a magisztrális rendelés része (mivel nem gyári készítményekről van szó), jöllehet, újabban az orvosok mind gyakrabban írnak fel gyárilag előállított kenőcsöket magisztrális vényeken. A FoNo és a Gyógyszerkönyv 3. kötet galenikumai helyenként párhuzamosságot is jelenthetnek [6, 12-14]. E kiadványok és készítmények jelentősége egyre csökken.

Az EGYK hatályba léptetése mindenképpen a fejlődést szolgálta, ami néhány megoldandó feladatot is jelent.

Irodalom

1. Fiedler, H. P. – Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie. Kosmetik und angrenzende Gebiete. Ed. Cantor K. G., Aulendorf, 1971.
2. Gyéresi Á. – Az Európai Gyógyszerkönyv 4. kiadása és annak szerepe a gyógyszer-minőségbiztosítás egységes nemzetközi rendszerében, OrvTudÉrt, 2003, 76(1):52-58.
3. Gyéresi Á., Kata M., Sipos E. et al. – A nemzeti gyógyszerkönyvtől az Európai Gyógyszerkönyv nyelvi adaptációjáig – a Magyar Gyógyszerkönyv 140 éve, OrvTudÉrt, 2012, 85(1):47-53.
4. Kedvessy Gy. – Gyógyszertechnológia, V. kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1981, 29-30.
5. Kőszeginé dr.Szalay H. – Megjelent a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv I. kötete, Gyógyszerészet, 2003, 47(4): 211-212 és 2004, 48(8): 485-487.
6. Révész P. – Gyógyszertechnológia, JATEPress, Szeged, 2009: 23.
7. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. (ed.) – Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Pharmaceutical Press, London-Chicago, 2006.
8. Sipos E. – A 4. Európai Gyógyszerkönyv gyógyszer technológiai vonatkozásai, OrvTudÉrt, 2003, 76(1): 59-65.
9. Zalai K. – Európai Gyógyszerkönyv 1969, Gyógyszerészet, 1970, 14(10): 367-369.
10. ***European Pharmacopoeia 8.0th, Vol .I-II., Suppl. 8.1, 8.2, Council of Europe, Strasbourg, 2013.
11. ***Farmacopeea Română ed. X., Supl. 2000, 2001, 2004, 2006, Editura Medicală, București.
12. ***Formulae Normales (FoNo) VII., Medicina Könyvkiadó, Budapest 2003.
13. ***Formulae Normales Veterinariae (FoNoVet) IV., Press GT Kft, Budapest, 2009.
14. ***Közös érdek. Beszélgetés dr. Paál Tamás professzorral – Gyógyszerészet, 2005, 49(11): 697-705.
15. ***Pharmacopée Européenne, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 1969.
16. ***Pharmacopoea Hungarica. Magyar Gyógyszerkönyv VII. kiadás, I-IV. k., Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.
17. ***Pharmacopoea Hungarica. Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, I-IV. k., Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2003-2010.