



Proszenikov Anita, Berthótné Kuba Katalin

A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – II. rész

A FoNo szemészeti készítményeinek újdonságai

A 2021. első félévében hatályba lépő Szabványos Vényminta Gyűjtemény VIII. kiadásának előkészítése során a magisztrális gyógyszerkészítés kiemelt területeként jelent meg egy gyógyszercsoport, a szemészeti készítmények. A FoNo VIII. kiadását bemutató közlemény-sorozat¹ második részében ezen készítménycsoport várható változásait járjuk körül gyógyszerkönyvi, hatástani és technológiai szempontok szerint. Ezen belül bemutatjuk a módosítások, újítások hátterét, kiemelve a gyakorló gyógyszerészeti szempontokat és egy-egy fontosabb területet.

BEVEZETŐ GONDOLATOK

Az EFOP 1.9.6-16-2017-00001 számú projekt keretén belül megjelenő FoNo VIII. szerkesztésének külön nagy témakörét alkotta a FoNo VII. szemészeti készítmények felülvizsgálata; annak átgondolása, értékelése, hogy mely cikkelyek tarthatók meg, illetve melyeknél van szükség módosításra. Az orvosokból és gyógyszerészekből álló FoNo munkacsoport tagjai – *prof. Borvendég János, Eggenhofer Judit, Kőszeginé Szalai Hilda, prof. Paál Tamás* tudományos tanácsadók és *Nagy Anita* – szemész szakértő bevonásával a közleményünk első részében ismertetett módon azt is áttekintették, hogy a modern szemészeti ellátás területéről milyen új szemcseppek, szemkenőcsök felvétele lehet indokolt.

Az elmúlt két évtizedben megváltoztak a szemészeti készítmények mikrobiológiai tisztaságával kapcsolatos előírások, beleértve a gyógyszerkönyvi követelményeket is. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (Ph. Hg. VIII.) a sterilitás megkövetelése tekintetében nem tesz különbséget a gyárilag előállított és a magisztrális szemészeti készítmények között. A munkacsoport célkitűzése az volt, hogy jól elkészíthető, kémiailag, fizikailag és mikrobiológiailag stabil, a Ph. Hg. VIII. előírásainak megfelelő szemcseppek és szemkenőcsök kerüljenek a FoNo VIII.-ba. Ennek érdekében az OGYÉI Gyógyszerkémiai és Technológiai Laboratórium munkatársait bízták meg azzal, hogy a felételre javasolt készítmények elkészíthető-



Proszenikov Anita gyógyszerészként végzett a Semmelweis Egyetemen 2015-ben. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Gyógyszerkémiai és Technológiai Laboratóriumának analitikus munkatársa 2016 óta, mellette pedig közforgalmú gyógyszer-tári feladatokat is ellát. Munkája során a

FoNo szerkesztéséhez kapcsolódó laboratóriumi vizsgálatokban és szakértői vélemények elkészítésében vett részt, valamint azóta is a labort érintő gyógyszerészeti módszertani kérdésekben nyújt szakmai segítséget. Részt vesz külső konzulensként szakdolgozatos gyógyszerészhallgatók témavezetésében. A laboratórium munkájához kapcsolódóan rendszeresen tart előadásokat, amely során 2019-es és 2020-as évben a Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen különdíjat kapott.

séget és megfelelő minőségi paramétereit vizsgálatokkal igazolják, továbbá dolgozzanak ki technológiai javaslatot a gyógyszerkönyvi előírásoknak megfelelő, gyógyszer-tári körülmények között is elvégezhető sterilizációs eljárásra. Tehát első lépésként megtörtént a FoNo VII.-ből átvételre javasolt, valamint az új készítmények minőségi paramétereinek ellenőrzése és optimalizálása, majd mindegyik esetében a sterilizációs eljárás-ként kidolgozott steril szűrés kipróbálása. A fentiek alapján a FoNo VIII. szemészeti készítményei egy átfogó laboratóriumi felülvizsgálat után kerültek felételre.

MIKROORGANIZMUS-SZEGÉNYTŐL A STERILIG – STERILITÁS A VIII. MAGYAR GYÓGYSZERKÖNYV FÉNYÉBEN

A FoNo VIII. szemészeti készítményei esetében az egyik legkritikusabb kérdés a sterilitás, amellyel kap-

¹ A sorozat első része a *Gyógyszerészet* 2021. februári lapszámában olvasható: *Berthótné Kuba K, Proszenikov A: A Formulae Normales VIII. kiadásával járó változások – Újdonságokról és módosításokról gyakorlati gyógyszerész szemmel. Gyógyszerészet. 2021;65(2):102-8.*

csolatban a – FoNo VII. kötetének szerkesztésekor még hatályos – Ph. Hg. VII., illetve hazánkban az Európai Unióhoz történő csatlakozást követően hivatalossá váló Ph. Hg. VIII. eltérően fogalmaz. A Ph. Hg. VII. előírásai szerint az aszeptikus körülményeket minden szemészeti készítmény előállításánál szükséges volt biztosítani, valamint az üzemi technológiával előállított szemcseppek, szemvizek esetében a sterilitás követelményként szerepelt. Azonban a magisztrális készítményeknél megengedett volt a sterilitástól való eltérés, az erre vonatkozó követelmények megállapítását az OGYI hatáskörébe utalva. A szemkenőcsök esetében a Ph. Hg. VII. a sterilitást vagy legalább a II. mikrobiológiai tisztasági osztályt követezte meg. A fentiekkel szemben a Ph. Hg. VIII. valamennyi szemészeti készítményre a sterilitás követelményét írja elő.

Ezt a szemléletbeli és szabályozási különbséget figyelembe kellett venni a FoNo VIII. szerkesztése során. A hazai gyógyszerügyi szemcseppkészítés eddig steril oldószeres vagy alapoldatok felhasználásával történő aszeptikus előállítást jelentett. A FoNo VII. – a Ph. Hg. VII. definíciójával összhangban – még így fogalmaz: „A szemcsepp (*oculogutta*) a szem szaruhártyájának vagy a szemhéj alatti kötőhártyának a gyógyszeres kezelésére szánt steril vagy **megfelelő mikrobiológiai tisztaságú** vizes vagy olajos oldat.” Illetve a szemkenőcs: „...a szem kezelésére szánt steril, vagy legfeljebb **csak megengedett számú nem patogén mikroorganizmusokat tartalmazó** lágy kenőcs.” A FoNo VIII. esetében már a Ph. Hg. VIII. szigorúbb előírásai az irányadóak: „A szemészeti gyógyszerkészítmények a szemgolyón és/vagy a kötőhártyán, valamint a kötőhártyazsákban alkalmazott, **steril, folyékony, félszilárd vagy szilárd készítmények** [...] A szemészeti készítményeket olyan anyagokból és olyan eljárásokkal kell előállítani, amelyekkel a **sterilitás biztosítható** és megakadályozható a szennyezések bevitelére, valamint a mikroorganizmusok szaporodására.” [1] (Kiemelések a szerzőktől.)

A szigorúbb követelmények és szabályok szükségességét a korábbi készítési eljárás kapcsán felmerült problémák, hiányosságok is alátámasztják. A nemzetközi szakirodalomban leírtak szerint a szemészeti gyulladások harmadáért a nem megfelelő sterilitású készítmények a felelősek. Ezért is vált kiemelten fontossá a magisztrális szemészeti készítmények sterilizációs eljárásának fejlesztése [2].

A gyógyszerkészítmények sterilitása kétféleképpen érhető el:

- **Steril eszközökkel, steril alapanyagokból aszeptikus körülmények közötti készítéssel:** Az aszeptikus körülmények között – manipulátorban vagy lamináris fülkében – végzett készítés, letöltés és csomagolás önmagában nem tudja biztosítani a szemészeti készítményektől elvárt mikrobamentességet, mert ehhez a steril eszközök használatán kívül steril alapanyagok alkalmazására lenne szükség. Ezek a feltételek pedig nem biztosítottak az összes magisztrális szemészeti készítmény esetében. Az ultrabolya sugarakat keltő germicidlámpa csupán a manipulátor légtérének csíramentesítésére, és nem az alapanyagok sterilizálására szolgál. Megjegyezzük, hogy fényérzékeny, illetve hőérzékeny anyagok nem tehető ki a germicid lámpa hatásának.
- **Végsterilizációval:** A Ph. Hg. VIII. javaslata szerint: *“Lehetőleg olyan eljárást kell választani, amelynek során a terméket végső tartályában sterilizálják (végső tartályban történő sterilizálás vagy végsterilizálás).”* Az alkalmazható technikák közül a száraz hő alkalmazó hősterilizátorok, valamint a gőzzel sterilizáló autoklávok ugyan hatékonyak, azonban használatuk időigényes, illetve hőérzékeny anyagok (pl. aszkorbinsav, kloramfenikol, rifampicin stb.) szintén nem sterilizálhatók ezeken a módokon. A Gyógyszerkönyv „Steril készítmények előállításának módszerei” című fejezete alapján a membránszűrés használható folyékony készítményekben előforduló élő-, és élettelen részecskék esetében, amikor hővel vagy sugárzással nem végezhető sterilizálás. Más sterilizációs módszerekkel ellentétben, a membránszűrés alapelve nem az inaktiválás, hanem a mikroorganizmusok eltávolítása a termékből [3].

Steril szűrés

A FoNo VIII. kiadásában a szemészeti készítmények sterilizálásának biztosítására a membránszűrésű eljárás kerül bevezetésre, amely egy gyógyszerkönyvi sterilizációs módszer és ma már több nyugat-európai ország gyógyszerügyi gyakorlatának a része. Mivel számos tényező befolyásolja a szűrésű folyamat hatékonyságát, a szűrésre kerülő FoNo VIII.-beli szemészeti termékek és a felhasználható szűrőmembránok kémiai és fizikai kompatibilitását, továbbá a szűrésű eljárás körülményeit fejlesztési vizsgálatokban határozta meg és ellenőrizte az OGYÉI Laboratórium.

Ezen vizsgálatok alapján a magisztrális szemészeti készítmények sterilizálásához maximum 0,22 µm-es pórusátmérőjű, 25–33 mm átmérőjű, egyszer hasz-



1. ábra Szemcsepp steril szűrése. A szemcseppentő flakon és a fecskendő között helyezkedik el a fecskendőre helyezhető (jelen esetben zöld peremű) membránszűrő feltét (fecskendőszűrő).

nálatos, steril membránszűrő alkalmazása javasolt. A membránszűrő típusok közül a poliéter-szulfon (PES) anyagú használható a FoNo VIII. szemészeti készítményei esetében kompatibilitási probléma felmerülése nélkül. Ugyan a 0,22 μm -es pórusátmérő csak baktériumszűrő és nem vírusszűrő tulajdonságú, azonban sokkal kisebb pórusátmérőt nem javasolunk, mert az már nagymértékben megnehezítené a sterilizálni kívánt oldat membránszűrőn való, kézi erővel történő átjuttatását. A szűrő átmérője többek között a szűrendő oldat térfogatával van összefüggésben. Magisztrális szemcseppekhez 25–33 mm szűrőátmérő az ideális mérettartomány, mert így nem szükséges nagy mennyiségű oldattal nedvesíteni és kondicionálni a szűrőt, de akár 100 ml készítmény sterilizálására is alkalmas.

A készítéshez és letöltéshez használt egyéb eszköz tisztaságának biztosításával az átszennyezés kerülhető el. Az aszeptikus körülmények közötti készíttéssel és az eszközök sterilitásának biztosításával pedig csökken a szűrendő oldat mikrobiológiai terheltsége, ami a sterilizálás hatékonyságát befolyásolja. Az aszeptikus letöltés és csomagolás továbbá a szűrt steril termék visszaszennyeződésének megelőzéséhez is hozzájárul [3].

Az eljárás során az elkészített, fecskendőbe juttatott szemészeti oldatot a fecskendőre helyezett steril szűrőn történő átnyomással elválasztjuk a 0,22 μm méret feletti részecskéktől, azaz sterilre szűrjük (1. ábra). A lépések részletesen leírásra kerültek a FoNo

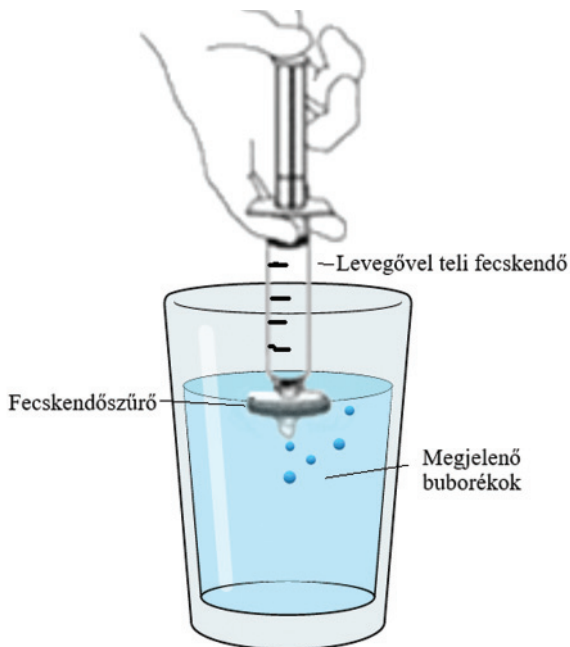
VIII. „Technológiai vezérfonal” részében, valamint rövid videóságlet is a kollégák rendelkezésére fog állni a művelet elsajátításához. Így csak néhány fontosabb tudnivalót hangsúlyoznánk a steril szűrés kivitelezése kapcsán:

- A steril fecskendőszűrő kimeneti végét kibontás után ne érintsük semmilyen felülethez, ügyeljünk a kontamináció kerülésére.
- Fontos, hogy a szűrőn ne szívjunk át a fecskendőbe sem oldatot, sem levegőt, mert szennyeződhet a szűrőmembrán, valamint levegőbeszívás esetén az integritása is sérülhet.
- Kerüljük a hirtelen vagy túl nagy nyomás kifejtését, hogy ne sérüljön ezáltal a membrán.
- Minden egyes fecskendőszűrőt a letöltés megkezdése előtt egyszeri alkalommal nedvesíteni, kondicionálni szükséges az oldat első 3-4 ml-ének (3-4 g-jának) szűrőn keresztüli előntésével. Ugyanis a szűrőn, sőt az azt körülvevő műanyag burkolaton adszorpció, valamint a folyadékkal érintkező részekből szennyezőanyag kibocsátás történhet.
- 25–33 mm átmérőjű szűrővel általában legfeljebb 100 ml oldat szűrhető. Ha a használni kívánt szűrő dokumentációjában vagy dobozán a gyártó ettől eltérő szűrőkapacitást ad meg, természetesen azt kell figyelembe venni.
- Ha több mint 100 ml oldatot szeretnénk leszűrni, akkor a 100 ml elérésekor új szűrő felhelyezése és kondicionálása után lehet folytatni a letöltést.
- Tapasztalatok alapján 25–33 mm átmérőjű fecskendőszűrő használata során körülbelül 1,0-1,5 g oldat a fecskendő és a szűrő holtterfogaiban marad és nem nyerhető ki. Ez figyelembe lett véve minden egyes FoNo VIII. szemészeti készítmény előiratánál (bemérendő mennyiség = I dózis + rámerés; nagyobb átmérőjű szűrővel egyszerre 100 ml-nél több oldat is szűrhető, azonban a holtterfogat az átmérővel együtt növekszik.)

Szemkenőcsök szűrési eljárással történő sterilizálása nem kivitelezhető. Előállításuk steril szűrővel készült, hatóanyagot tartalmazó oldat és hőlégtérilezéssel kezelt kenőcsalap aszeptikus körülmények közti emulgeálásával valósulhat meg, így érhető el a szemkenőcs sterilítása.

Buborékpont-teszt

A membránszűrés egy rutin ellenőrző vizsgálattal jeleződik be. Az ellenőrzés szintén gyógyszerkönyvi követelmény, amelynek teljesítésére az ún. buborék-



2. ábra Buborékpont-teszt kivitelezésének sémája

pont-tesztet választottuk, valamint meghatároztuk a patikai körülmények közt is kivitelezhető lépéseit. A buborékpont-teszt egy nem destruktív membrán-integritás-vizsgálat, melyet közvetlenül szűrés után a még nedves szűrővel kell elvégezni. A teszt lépései és értékelése bekerült a FoNo VIII. „Technológiai vezérfonal” részébe, valamint egy rövid videósegédlet szintén elérhető.

A buborékpont-teszt során levegővel teleszívott fecskendő segítségével a membránra növekvő nyomást helyezünk, és figyeljük, mikor jelenik meg az első levegőbuborék (*buborékpont*) a szűrő víz alatt tartott kimeneténél (2. ábra). A vizsgálat azon alapszik, hogy 0,22 µm-es pórusátmérőnél az első levegőbuborék “átréseléséhez” és megjelenéséhez szükséges nyomás (ún. *áttörési nyomásérték* vagy *nyomástartási maximum*) eléréséhez – laboratóriumi kísérleteink és számításaink alapján – a fecskendőben lévő levegőt a kiindulási térfogat 20%-ára (vagy még ennél is kisebb térfogatra) kell összenyomnunk.

Ez azt jelenti egy 10 ml-es levegővel teli fecskendő esetében, hogyha az első buborék az összenyomás

során a 10 és 2 ml-es osztás közt már megjelenik, akkor a membránfelületen volt 0,22 µm-nél nagyobb pórus, vagyis nem tekinthető sikeresnek a sterilizálás és azt másik szűrővel ismételni szükséges. Bármilyen más esetben – vagyis, ha a 2 ml-es érték elérése után, vagy egyáltalán nem jelenik meg levegőbuborék a kézi erővel kifejthető legnagyobb nyomás hatására sem – a teszt és a sterilizálás eredménye megfelelőnek tekinthető.

Számolási példa több dózis szemcsepp készítése esetén

Mint korábban említettük a szemészeti készítmények bemérése során számolnunk kell nemcsak az expedíálendő oldatmennyiséggel, hanem a kondicionálási lépés és a holtterfogatok miatti ún. ráméréssel is (3–4 g kondicionálás + kb. 1,3 g holtterfogát/szűrő). Emiatt a szemészeti készítmények gyógyszerési cikkelyének felépítése is valamelyest megváltozott, ahogy az *Oculogutta neomycini FoNo VIII.* példáján láthatjuk a 3. ábrán. A cikkely elején a recept részénél az egy dózis elkészítéséhez szükséges bemérendő mennyiség szerepel, mely már a ráméréssel megnövelt összetétel. Azonban, ha több dózist szeretnénk készíteni, akkor a laborálendő bemérési mennyiségek számolásához szükséges a rámérés nélküli, expedíálendő dózis összetételének ismerete. Ez az információ a cikkely „Készítés” részénél található.

Gyógyszerési cikkely

Formulae Normales VIII.

Erzékiszervek

Szemészeti készítmények

083/2020/01

Oculogutta neomycini (Oculogutt. neomycin.)

Neomycini sulfas	0,08 g
Natrii chloridum	0,13 g
Aqua ad iniectabilia	ad 16,0 g

Készítés

Az elkészült tiszta, szintelen, úszó és lebegő részecskéktől mentes oldatot egyszer használatos polieterszulfon membránon (pórusátmérő: $\leq 0,22 \mu\text{m}$) mikrobamentesre szűrjük. A membrán integritását ezután a buborékpont-meghatározási vizsgálattal ellenőrizzük.

A steriliszűrő kondicionálásához szükséges, elvetendő oldatmennyiség, illetve a szemcsepp előírt tömegének biztosításához az alkotórészeket megnövelt mennyiséggel, a fenti kémiai összetétel szerint kell bemérni. Egnél több adag szemcsepp készítése esetén a további adagokhoz bemért mennyiségek adagonként a következők:

Neomycini sulfas	0,05 g
Natrii chloridum	0,08 g
Aqua ad iniectabilia	ad 10,0 g

Expedíció

Az elkészített szemcsepp 10 g-ja, sötét, cseppentő feltétlen ellátott steril üveg-, vagy műanyag tartályban.

3. ábra *Oculogutta neomycini FoNo VIII.* gyógyszerési cikkely részlet



Több dózis készítéséhez szeretnénk egy szemcseppek esetében általánosan használható számolási példát bemutatni. Alkalmazható képlet:

$$m_{\text{laborálandó}} = (n-i) \times m_{\text{I dos}} + i \times m_{\text{I dos bemérendő}}$$

Ahol: $m_{\text{laborálandó}}$: a laborálni kívánt több dózis elkészítéséhez szükséges bemérési mennyiség az adott alapanyagból [g]; n : az elkészíteni kívánt dózisok száma; i : az elkészítés során összesen használandó fecskendőszűrő száma (0–100 ml közt 1 db, majd minden megkezdett 100 ml-enként új szűrő); $m_{\text{I dos}}$: a cikkely „Készítés” részénél található ténylegesen expedíálandó, egy dózisnyi mennyiség az adott alapanyagból [g] (3. ábrán zöld színnel kiemelt rész); $m_{\text{I dos bemérendő}}$: a cikkely elején a recept részénél az egy dózis elkészítéséhez szükséges, ráméréssel megnövelt bemérendő mennyiség az adott alapanyagból [g] (3. ábrán kék színnel kiemelt rész).

Például az *Oculogutta neomycini FoNo VIII.* 5 dózisának laborálása esetében ($n=5$; $i=1$ – mivel 5 dózis összesen 50 ml, így 100 ml alatt vagyunk, vagyis elég 1 szűrő) ez számértékekkel *Neomycini sulfasra* nézve:

$$m_{\text{laborálandó}} = (5-1) \times 0,05 \text{ g} + 1 \times 0,08 \text{ g} = 0,28 \text{ g}$$

Pl. az *Oculogutta neomycini FoNo VIII.* 25 dózisának laborálása esetében ($n=25$; $i=3$ – mivel 25 dózis összesen 250 ml, így minden megkezdett 100 ml-rel számolva összesen 3 szűrő szükséges) ez számértékekkel *Neomycini sulfasra* nézve:

$$m_{\text{laborálandó}} = (25-3) \times 0,05 \text{ g} + 3 \times 0,08 \text{ g} = 1,34 \text{ g}$$

A SZEMÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEK VÁLTOZÁSAI

A szemészeti készítmények főbb tulajdonságai

A közlemény bevezetőjében leírtak szerint a munkacsoport célkitűzése az volt, hogy a FoNo VIII.-ban hatékony, szakszerű és elkészíthető szemészeti készítmények szerepeljenek. De mikor is mondhatjuk el ezeket egy készítményről? Az első és legfontosabb megválaszolható kérdés, hogy van-e rá terápiás igény. Fontos az alapanyag beszerezhetőségének, patikai körülmények közti eltarthatóságának és a készítmény biztonságos elkészíthetőségének kérdése is. Ezenkívül egy szemészeti készítmény tulajdonságainak – ideális esetben – minden vele szemben támasztott követelménynek és ajánlásnak meg kell felelnie.

A legfontosabbak paraméterek közé tartozik a hatóanyag-tartalom, valamint a pH, az ozmolalitás, részecske- és idegen anyag-mentesség, illetve – jellemzően műkönyvek esetében – a viszkozitás. A fiziológián még tolerált pH-tartomány 4,5–8,5 (ideális 6,5–7,9), az ozmolalitás 220–430 mOsmol/kg (ideális 270–320 mOsmol/kg) között található. Az elkerülendő részecskék származhatnak az alapanyagokból, valamint üveg-ampullák töréséből, és a gumidugók sérülése során is bekerülhetnek idegen anyagok a szemészeti készítményekbe. Ez a probléma szintén orvosolható a steril szűrés alkalmazásával [1,4,5].

Továbbá, mint az korábban kifejtésre került, fontos a sterilitás biztosítása. Ez egyrészt a FoNo VIII. készítményei esetében a steril szűréssel való készítés jelenti. Másrészt minden szemészeti készítménynek meg kell őriznie a mikrobiológiai ellenálló képességét végig az adagolás és felhasználás során [1]. A jelenlegi magisztrális többadagos szemészeti tartályok használata mellett ez a követelmény kizárólag megfelelő mikrobiológiai tartósítószer hozzáadásával biztosítható. Ugyanis többszöri, több napon át tartó használat esetén semmi sem nyújt védelmet a tartósítószermentes készítmény környezeti mikrobiológiai kontaminációja ellen, így magas mind a készítmény, mind általa a szem fertőződésének kockázata [6-8].

Tartósítószer

A FoNo VIII. szemészeti készítményeinek szerkesztése során a higanytartalmú tartósítószer elkerülése és megfelelő alternatívára történő cseréje is megoldandó feladatként szerepelt. Az ideális mikrobiológiai tartósítószer megfelelő hatékonysággal, de minél kisebb toxicitással bír, illetve patikai körülmények közt is alkalmazható. Gyógyszerészekről beérkező javaslatok alapján a nátrium-perborát-tetrahidrát mikrobiológiai tartósítószer patikai felhasználhatóságát is vizsgáltuk. A nátrium-perborátból a szem felszínével való érintkezéskor – hatékony germicid szerként – kis mennyiségű hidrogén-peroxid szabadul fel, ami egy percen belül vízre és oxigénre bomlik, emiatt kontaktlencse viselése mellett is lehetne alkalmazni [9].

A nátrium-perborát azonban nem adott megfelelő eredményeket feltehetően pont a könnyű bomlékonysága miatt. Koncentrációjának növelésével viszont már megbízhatósági kockázat merülne fel, így magisztrális használata egyelőre nem valósulhat meg. Végül a benzalkónium-klorid további használatán kívül bevezetésre került a *Solutio cetrimidi 0,1%* tartó-



4. ábra Ophthalmia neonatorum prevenció (forrás: wiseGeek)

sító törzsoldat, amely felhasználásával a szemészeti készítmények 0,005% cetrimidet tartalmaznak majd antimikrobiális tartósítószerként [10].

Fagyasztva tárolás

Javaslat, illetve igény érkezett a gazdaságos felhasználás, illetve a felhasználhatósági idő növelése érdekében szemészeti készítmények fagyasztva történő tárolásával kapcsolatban is. Reprezentatív modellkészítmények vizsgálata alapján a FoNo VIII. lehetővé teszi a megjelölt szemcseppek esetében legfeljebb egy hónapig a mélyhűtőben tárolást, amely készítmények felhasználhatósági idejének kezdetét így a lefagyasztott készítmény felolvasztásának megkezdésétől kell számítani. Megjegyezzük, hogy műkönyvek fagyasztva tárolása továbbra sem javasolt.

I. táblázat A FoNo VIII. szemészeti készítményei a FoNo VII.-hez képest

Változatlan összetétel	Módosult összetétel	Új összetétel
Oculogutta atropini	Oculentum neomycini	Oculentum prednisoloni 0,125%
Oculogutta homatropini	Oculogutta chloramphenicoli	Oculentum prednisoloni 1%
Oculogutta naphazolini	Oculogutta neonatorum	Oculogutta fluoresceini 0,3%
Oculogutta neomycini	Oculogutta polymyxini	Oculogutta povidoni iodinati 2,5%
Oculogutta pilocarpini 1%	Oculogutta zinci	Oculogutta viscosa FoNo VIII.
Oculogutta pilocarpini 2%		Oculogutta viscosa cum hydroxyethylcelluloso
Oculogutta rifampicini		
Oculogutta scopolamini		
Oculogutta tetracaini		

A FONO VIII. SZEMÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEI

Az említett szempontok mérlegelése és vizsgálatok elvégzésének eredményeképp a FoNo VIII.-ban a szemkenőcsök száma 3 db-ra, míg a szemcseppek száma 17 db-ra módosul. A felülvizsgálat során megfelelőnek talált FoNo VII. receptúrák esetében csak a cikkekelyek FoNo VIII. szempontok szerinti felújítása történt (formai változások, betegtájékoztató, steril szűrés, rámerés beépítése a receptúrába, orvosi információ korszerűsítése). Bizonyos FoNo VII.-ben szereplő készítményekre továbbra is van terápiás igény, azonban a fenti szempontokhoz igazodóan optimalizálni kellett az összetételüket. Ebben az esetben a labor a már átdolgozott receptúrájú készítménnyel végezte el a steril szűrést, és ez alapján készült el a felújított, módosult cikkely.

A FoNo VII. megjelenése óta (2003/2004) új igények is jelentkeztek a szemészeti ellátásban mind a betegek, mind a szakma részéről. Ezen terápiás területekre a beküldött receptúra javaslatokból, illetve saját fejlesztésekből született receptúrák új készítményként jelennek meg a FoNo VIII. kötetében. Az **I. táblázat**ban csoportosításra kerültek a FoNo VIII. szemészeti készítményei, ebben a korábbi FoNo VII. receptúrákhoz képest változatlan, módosult és az újonnan felvételre kerülő összetételek nevei láthatók.

KIEMELT INDIKÁCIÓK

Ophthalmia neonatorum prevencióban alkalmazott készítmények

Az újszülöttek 1-12%-ánál alakul ki kötőhártya-gyulladás. Az *ophthalmia neonatorum* akut mucopurulens conjunctivitis, mely leggyakrabban vaginalis szülést követően, az élet első hónapjában lép fel. Leggyakoribb kórokozók Gram-negatív baktériumok,

Chlamydia trachomatis, ritka esetben a *Neisseria gonorrhoeae*, és még ennél is ritkábban vírusok okozzák az *ophthalmia neonatorum* kialakulását [11]. A születés után cseppentett antiszeptikus vagy antibiotikus hatású szemcseppek a fertőzés megelőzését szolgálják (4. ábra). Ezért vált kiemelten fontosá ezen indikációs terület lefedése is.

A FoNo VII.-ben szereplő *Oculogutta erythromycini* alapanyaga nem beszerezhető, az ezüst-tartalmú *Oculogutta neonatorum* FoNo VII.-beli receptúrájában az *argenti acetat* fő komponenssel pedig több probléma is adódott. Ezért szükségessé vált a receptúra átdolgozása. Az ezüst-acetátot ezüst-nitráttal helyettesítettük, ügyelve, hogy az ezüst a korábbival ekvivalens mennyiségű legyen. Nagyon fontos az *Oculogutta neonatorum* FoNo VIII.-ban szereplő receptúrája kapcsán a bemérési sorrend betartása az ezüst-nitrát kiválásának elkerülése végett. Itt jegyezzük meg, hogy bár a szemcsepp összetétele optimalizált és többszörösen ellenőrzött, használata okozhat irritációt az alapanyagok tulajdonságai miatt.

Mivel az 1%-os ezüsttartalmú szemcseppekkel kapcsolatban leírásra került, hogy ugyan *Neisseria gonorrhoeae*-vel szemben hatékonyak, de *Chlamydia trachomatis* fertőzés esetén nem hatásosak, így további készítmény felvételére is sor került ebben az indikációban. Külföldi jó gyakorlatok és a szakirodalom alapján vettük át a magyar gyakorlatba az *Oculogutta povidoni iodinati* újszülöttek számára használt szemcseppet szemfertőzések prevenciójára. Az általánosan alkalmazott töménységű (1,0-5,0%), povidon-jód tartalmú szemcseppeknél a mellékhatás gyakorisága 0,4-5% közé tehető. Lehetséges mellékhatása – a szabad jód tartalom miatt – szemfelszínen alkalmazva kötőhártya vérbőség és kémiai szaruhártya sérülés. A szemfelszíni toxicitás a jódtartalommal arányos, azonban az 1,25-1,0%-nál hígabb povidon-jód oldatok már a hatásos koncentráció alatt vannak. Vagyis a povidon-jód koncentráció túlzott csökkentésével nem csak a mellékhatás, hanem a hatás elmaradását is tapasztalhatjuk. Ezek alapján a povidon-jód 2,5%-os koncentrációját találtuk előny-kockázat mérlegelése után megfelelőnek, amely hatékonyan eliminálja az *ophthalmia neonatorum* kórokozóit, különös tekintettel a *Chlamydia trachomatis*ra [12-16].

MŰKÖNNYEK

Mivel hazánkban napjainkban népbetegségnek számít a szárazszem-szindróma, a szerkesztés kapcsán

különösen nagy hangsúlyt kaptak a magisztrális műkönyv készítmények. A készítménycsoportot kiterjedt laboratóriumi vizsgálatok sorozat járta körül, amely eredményeképp az *Oculogutta carbomerae* FoNo VII. és az *Oculogutta viscosa* FoNo VII. nem kerül az új kötetbe. Viszont megtörtént két új műkönyv receptúra kidolgozása. Az egyik *Oculogutta viscosa* FoNo VIII. néven szerepel az új kiadásban. A készítmény mukomimetikus ágensként *povidonum K30*-at tartalmaz és egy belga gyógyszerészeti gyakorlatban használt receptúra átdolgozásával került felvételre. A másik műkönyv receptúra *Oculogutta viscosa cum hydroxyethylcelluloso* FoNo VIII. néven lesz megtalálható. Ennek kidolgozásához az *Oculogutta viscosa* FoNo VI. cikelyt vettük alapul. A tartósítószer cseréjén kívül új pufferrendszer alkalmazása vált szükségessé, mivel a tiomerzálmentes oldatban a nátrium-hidrogén-karbonát túl magas pH-t eredményez. Így az *Oculogutta viscosa cum hydroxyethylcelluloso* FoNo VIII. receptúrájában a FoNo VI. összetétel optimalizálásának végére egyedül a mukomimetikus ágens koncentrációja maradt változatlan. Mindkét, a FoNo VIII. kiadásában szereplő műkönyv cetrimid tartósítószerrel tartalmaz, valamint steril szűrési eljárással elkészíthető.

ZÁRSÓ

A FoNo VIII. kiadásával járó változásokat bemutató közleménysorozatunk második részében igyekeztünk átfogó és részletes áttekintést adni a szemészeti készítményeket érintő fontosabb gyakorlati tudnivalókról.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy bevezetésre kerül a steril membránszűrés, amely egy gyógyszerkönyvi követelményeknek megfelelő, mikrobiológiailag hatékony eljárás, melyet patikai körülmények között is lehet alkalmazni. Ehhez kapcsolódóan pedig egy membránintegritást vizsgáló, azaz az egyes sterilizációk sikerességét ellenőrző teszt (buborékpontteszt) egyszerűsített verziója is leírásra került az új kötetben. A FoNo VIII. kiadásában szereplő szemészeti készítmények ellenőrzött, a szakmai ajánlásoknak megfelelő receptúrával rendelkeznek, melyek kialakítása során törekedtünk a szemészeti ellátás igényeihez igazodni.

A további gyógyszerformákat érintő fontosabb változások a közleménysorozat folytatásában kerülnek majd áttekintésre.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetünket szeretnénk kifejezni Veres Amari-la szemész szakorvosnőnek a nehéz kérdések kapcsán összeállított szakértői összefoglalóiért. Szeretnénk megköszönni Csepcsányi Magdolna szakdolgozatos hallgatónkak áldozatos munkáját "Magisztrális szemészeti készítmények sterilizációja" témában, és belső konzulensének Hajdú Máriának, az SE GYTK, Gyógyszerészeti Intézet adjunktusának. Köszönettel tartozunk a SE GYTK, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetnek, különösképp a mikrobiológiai vizsgálatokban nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Irodalom

1. Ph. Hg. VIII. Ophthalmica – Szemészeti gyógyszerkészítmények (1163) [Az Országos Gyógyszerészeti Intézet OGYI-Ph.Hg. VIII. 2/2020. sz. közleménye a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv előírásainak változásairól] https://ogyei.gov.hu/dynamic/2020_2_kozlemeny/Ophthalmica_10_Okszhtiszta.pdf – **2.** Taşlı H, Coşar G. Microbial contamination of eye drops. Cent Eur J Public Health. 2001;9:162-4. – **3.** Ph. Hg. VIII. Steril készítmények előállításának módszerei (5.1.1.) [Az Országos Gyógyszerészeti Intézet OGYI-Ph. Hg. VIII. 7/2017. sz. közleménye a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv előírásainak változásairól] https://ogyei.gov.hu/dynamic/2017_7_kozlemeny/5_1_1_9_2_kesz.pdf – **4.** XXII, U.P. and N.J.R. XVII, Md, US Pharmacopeial convention. 1990. 1579-80. p. – **5.** ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Deutscher Arzneimittel-Codex - Neues Rezeptur-Formularium. 2020 – **6.** Rahman MQ, Tejwani D, et al. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. Br J Ophthalmol. 2006;90:139-41. – **7.** Teuchner B, Wagner J, et al. Microbial contamination of glaucoma eyedrops used by patients compared with ocular medications used in the hospital. Medicine (Baltimore). 2015;94:e583. – **8.** Saisy A, Shimono R, et al. The risk of microbial contamination in multiple-dose preservative-free ophthalmic preparations. Biol Pharm Bull. 2017;40:182-6. – **9.** Merczel S: Benzalkónium-klorid helyett nátrium perborát! Új generációs szemészeti mikrobiológiai tartósítószer a magisztrális gyógyszerkészítésben. Gyógyszerészet. 2015;59:333-6. – **10.** Epstein SP, Ahdoot M, et

al. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:113-9. – **11.** Prevention of neonatal ophthalmia. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, szerk. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 29. kiadás. AAP Committee on Infectious Diseases; 2012. 880-2. p. – **12.** Moore DL, MacDonald NE et al. Preventing ophthalmia neonatorum. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:122-5. – **13.** Zuppa AA, D'Andrea V, et al. Ophthalmia neonatorum: what kind of prophylaxis? J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24:769-73. – **14.** Darling EK, McDonald H. A meta-analysis of the efficacy of ocular prophylactic agents used for the prevention of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. J Midwifery Womens Health. 2010;55:319-27. – **15.** Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. Paediatr Drugs. 2005;7:103-10. – **16.** Alp BN, Elibol O, et al. The effect of povidone iodine on the corneal endothelium. Cornea. 2000;19:546-50.

Prosenikov A, Berthótyné Kuba K: *Changes in the everyday practice of magistral ophthalmic formulations associated with the appearance of Formulae Normales Edition 8th – Part II.: Novelties of ophthalmic formulations*

National Institute of Pharmacy and Nutrition is editing the 8th edition of the so-called Formulae Normales (FoNo), which contains magistral formulas and guidelines. Magistral formulations are defined as medicinal products prepared in pharmacies. The ophthalmic preparations have very high risk among magistral formulations. Therefore, in this second part of the publication series presenting the changes of FoNo, we review the expected changes in ophthalmic formulations in terms of pharmacopoeia, efficacy and pharmaceutical technology.

The objective of our work was to develop an up-to-date, safe and effective method for sterilization of ophthalmic medicines that can be implemented in the daily practice of pharmacies. Our further goal was to ensure that ophthalmic preparations in FoNo Edition 8th would be an inspected composition and complied with professional recommendations. Within this article, we present the background of the modifications and innovations, highlighting key issues in pharmacy practice and some important areas of indication.



A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak