

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelve	Embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére
OGYI-P-25-2010	

Érvényes: 2010. február 25 -től

Az irányelv az OGYI - P - 25 - 1988 szakmai irányelv módosítására kerül összeállításra, figyelembe véve a megváltozott jogi szabályozást. Ezen irányelv megjelenésével az OGYI-P-25-1988 egyidejűleg érvényét veszti.

A jelen szakmai irányelv kiadására az Országos Gyógyszerészeti Intézet Alapító Okiratában foglaltak alapján került sor, figyelembe véve

a 2005. évi XCV. törvényt az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról (a továbbiakban: gyógyszer-törvény);

a 2006. évi XCVIII. törvényt a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól;

a 41/2007. (IX. 19.) EüM rendeletet a közforgalmú, fiók- és kézigyógyszertárak, továbbá intézeti gyógyszertárak működési, szolgálati és nyilvántartási rendjéről;

az 52/2005. (XI.18.) EüM rendeletet a gyógyszerek forgalomba hozatalának engedélyezéséről;

a 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendeletet az emberi felhasználású gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról (a továbbiakban: 44/2004. ESzCsM rendelet);

a 28/2006. (VII. 11.) EüM rendeletet a Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadásának alkalmazásáról;

és a 64/2004. (VII. 27.) ESzCsM rendeletet a Szabványos Vényminták Gyűjteménye VII. kiadása alkalmazásáról.

1. AZ IRÁNYELV HATÁLYA

A gyógyszer-törvény 1. § 2.pontja szerint:

„magisztrális gyógyszer: az a gyógyszerkészítmény, amelyet a gyógyszerész a gyógyszertárban a Magyar, illetve Európai Gyógyszerkönyv (a továbbiakban: Gyógyszerkönyv) vagy a Szabványos Vényminta Gyűjtemény (Fo-No) (a továbbiakban: Vényminta Gyűjtemény) rendelkezései alapján, orvosi előírásra vagy a Gyógyszerkönyv szerint saját kezdeményezésére készít és a gyógyszertár által ellátott betegek kezelésére szolgál.”

Ezen irányelv hatálya kizárólag a közforgalmú gyógyszertárban, a gyógyszerkészítő tevékenységet is végző fiók gyógyszertárban és intézeti gyógyszertárban készített magisztrális gyógyszerekre terjed ki és kizárólag azok felhasználhatósági idején belül.

2. ALAPELVEK

2.1. A gyógyszerkészítéshez használható anyagok

A gyógyszerek készítéséhez csak **bizonyítottan megfelelő minőségügyi rendszerben** előállított (hatóanyagoknál – indokolt és engedélyezett eseteket kivéve – GMP szerint), **a vonatkozó gyógyszerkönyvi vagy az OGYI által megadott egyéb előírásoknak megfelelő** gyógyszeranyag használható.

A magisztrális gyógyszerkészítéshez csak olyan anyagok használhatók, melyek szerepelnek az Országos Gyógyszerészeti Intézet által évente nyilvánosságra hozott hivatalos gyógyszeranyag listában, megfelelnek az abban feltüntetett (vagy az érvényben lévő OGYI engedélyben szereplő más) minőségnek, beszerzésük engedéllyel rendelkező gyógyszer nagykereskedőtől történt és minőségi bizonylattal vannak ellátva.

Kivételes esetben - ha ezt az orvos előírja és a gyógyszerészeti szakértelemmel nem ellenkezik – magisztrális gyógyszerkészítésnél felhasználhatók egyes forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerkészítmények is. Ezzel kapcsolatban a 44/2004. ESzCsM rendelet 13 §. (5) bekezdésében előírja: "(5) A gyógyszerész a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszert alkotórészként tartalmazó magisztrális gyógyszert akkor készíthet el, ha meggyőződött róla, hogy a forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény

- a) hatóanyaga nem szerezhető be,
- b) hatóanyaga az új, magisztrális gyógyszerformában a készítés és a várható felhasználás ideje alatt nem bomlik,
- c) segédanyagai nem befolyásolják kedvezőtlenül a magisztrális gyógyszer hatását és eltarthatóságát."

Erről a tevékenységről részletesen az OGYI-P-70 –es irányelv rendelkezik.

Az előzőekben felsorolt feltételeknek meg nem felelő anyagok nem tekinthetők gyógyszerminőségűnek, következésképp használatuk embergyógyászati gyógyszerkészítmények előállításához tilos!

A gyógyszeranyagokat a gyógyszertárba beérkezésük után mindaddig a többi anyagtól elkülönítve kell tárolni, míg az alább felsorolt (a)-c) pont) vizsgálatokat el nem végezték.

a) A szállítólevél tartalmát össze kell vetni a külső csomagoláson feltüntetett adatokkal (az anyag neve, gyártója, minősítése, töltetmennyiség, csomagolási egységek száma).

b) A minőségi bizonylat tartalmát a vonatkozó előírásokkal össze kell vetni.

c)) Ezt követően tételenként tájékoztató vagy ennek hiányában azonossági vizsgálatot kell végezni a gyógyszerkönyv illetve az OGYI közleményeiben megjelölt minőségi előírások vagy külföldi gyógyszerkönyvek cikkelyei szerint.. Az elvégzett műveleteket a vizsgálati naplóban kell dokumentálni.

Az olyan "gyógyszert", amelynek készítése során az előzőekben leírt minőségnek meg nem felelő anyagot használtak, további vizsgálat nélkül *nem megfelelő* minősítéssel kell ellátni és alkalmazását meg kell tiltani!

Hasonlóképpen csak *nem megfelelő* minősítést kaphat az a gyógyszer, amely

- valamelyik, az összetételben szereplő alkotórészt nem tartalmazza, vagy
- az összetételben szereplőkön kívül más, azokkal be nem vihető idegen alkotórészt tartalmaz.

Az összetételben szereplő alkotórész bomlásterméke vagy várható szennyezése tehát nem minősül " idegen " alkotórésznek, bizonyos mennyiségük jelenléte *elfogadható*.

2.2. A minősítést végző személye

A gyógyszerminősítést és a minősítéssel összefüggő valamennyi feladatot csak *szakgyógyszerész (fizikai, kémiai és fizikai-kémiai gyógyszerellenőrzés szakágban) vagy gyógyszeranalitikai gyakorlattal rendelkező gyógyszerész, vegyész, vegyészmérnök* végezheti. A vizsgálatok elvégzésében a fent megjelölt személy felügyelete alatt *gyógyszertári szakasszisztens, vegyésztechnikus* is közreműködhet.

2.3. A minőségvizsgálatokhoz rendelkezésre álló előíratok

A gyógyszerminőségi vizsgálatokhoz vagy rendelkezésre áll hivatalos minőségi előírat, amely "receptszerűen" közli az elvégzendő vizsgálatokat (így például Gyógyszerkönyv, OGYI által kiadott minőségi előírás) vagy – ennek hiányában - a vizsgáló szakemberre van bízva, hogy milyen eljárásokat használ. A minősítéshez ismernünk kell a minőségi követelményeket, amelyeket vagy készen találunk az adott gyógyszerre vonatkozó, előbb említett minőségi előírásban, vagy ezen irányelv alapján a minősítésre jogosult szakember választja ki azokat.

A vizsgálati és minősítési alapeseteket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat

Magisztrális gyógyszerkészítmények vizsgálatának és minősítésének alapesetei

A gyógyszer összetételét előírja	Az elvégzendő vizsgálatok		Az alkalmazandó minőségi követelmények
	fajtái	módszere	
Hivatalos gyógyszerkönyvi cikkely	A gyógyszerkönyvi cikkelyben előírt vizsgálatok		A jelen irányelv 3.2.2. pontja
OGYI-előírás	A vonatkozó OGYI előírásban leírt vizsgálat		A jelen irányelv 3.2.2. pontja
FoNo-előírat	A vonatkozó „OGYI – A - szám-évszám...” minőségi előírás, vagy a jelen irányelv 3.2.1. pontja alapján a vizsgáló választja		A jelen irányelv 3.2.2. pontja
Egyedi vény, vagy a gyógyszertár saját előírata	A vizsgáló által kidolgozott minőségi előírás		
	A jelen irányelv 3.2.1. pontja alapján a vizsgáló választja	A Ph.Hg. VIII. vonatkozó fejezete, a jelen irányelv 3.2.1. pontja alapján a vizsgáló döntése	A jelen irányelv 3.2.2. pontja

Részletesebben az alábbiakban ismertetjük a táblázatban leírtakat.

2.3.1. A gyógyszerkészítmény hivatalos a hatályos Gyógyszerkönyvben

Ebben az esetben az elvégzendő vizsgálatokat és magukat az analitikai módszereket is megtaláljuk a gyógyszerkönyvi cikkelyben. Az ott található minőségi követelményeket kell alkalmazni a jelen irányelv 3.2.2. pontjában leírtak szerint.

2.3.2. A gyógyszerkészítmény összetételének, előállításának és minőségének leírása OGYI Közleményekben vagy egyéb OGYI előírásban található.

A vizsgálat és minősítés eljárása azonos a 2.4. pontban leírtakkal.

2.3.3. A gyógyszerkészítmény a Vényminta Gyűjteményben található

Az elvégzendő vizsgálatok köre és előírata a készítményre vonatkozó „OGYI – A - szám-évszám...” minőségi előírásokban található vagy, ha ilyen nincs, a 3.2.1. alapján a vizsgáló

választja. Ezen túlmenően a minősítéskor figyelembe kell venni a jelen irányelv 3.2.2. pontjában foglaltakat.

2.3.4. A gyógyszer egyedi vényelőirat szerint, vagy ilyeneken alapuló "saját" előirat szerint készült

A gyógyszerértékelésben, magisztrálisan, egyedi vény alapján vagy a gyógyszerész saját kezdeményezése alapján készült gyógyszer esetén a vizsgáló maga választja ki azokat a minőségi jellemzőket, amelyek alapján a gyógyszert minősíteni fogja (ehhez segítséget nyújt a jelen irányelv 3.2.1.pontja). Egyes vizsgálati módszereket a Gyógyszerkönyv általános részében megtalál, a többit a vizsgáló a saját szakértelme alapján dolgozza ki, figyelembe véve a jelen irányelv 3.2.1 pontjában meghatározott alapelveket. A minősítést az irányelv 3.2.2. pontja szerint kell elvégezni.

2.4. Gyógyszerek minőségének vizsgálata és azok minősítése

A három legfontosabb kérdés, amit minden esetben fel kell tenni:

- milyen konkrét minőségi jellemzőket kell megvizsgálnunk az adott esetben,
- a vizsgálatokat hogyan, milyen módszerekkel végezzük el,
- azok milyen eredménye alapján minősíthető *megfelelőnek*, *elfogadhatónak*, *nem megfelelőnek* a gyógyszer.

A magisztrális gyógyszerkészítmények vizsgálata és minősítése független az előállítás helyétől, az igény jellegétől (vényre vagy vény nélkül), de a minősítést befolyásolja az elkészített gyógyszer mennyisége.

A számszerű eredmény célszerűen megbízhatósági intervallummal fejezendő ki, lásd Ph.Hg.VIII./I.570./6.2.3./ és magisztrális készítményeknél ajánlott a $P = 0,90$ megbízhatósági szint használata. Minden vizsgálóhelyen írásban meg kell adni a **P** kiválasztásának helyi rendjét.

Az átlagérték (x) kerekítése a \pm határokkal jelzett megbízhatósági intervallum első két értékes jegyéig történjen. Tehát példának okáért helyesen: $99,3 \pm 1,3$; $99,85 \pm 0,42$;, értelmetlen a sok számjeggyel megadott eredmény: példának okáért „ $98,315 \pm 1,812$ ”.

2.5. A magisztrális gyógyszerkészítmények minősítésének alapesetei

2.5.1. A gyógyszer *megfelel*, ha valamennyi előírt minőségi követelményt kielégíti, függetlenül attól, hogy ezeket a követelményeket gyógyszerkönyvi cikkely, OGYI-A-minőségi előírás, vagy a jelen irányelv 3.2.2. pontja tartalmazza.

2.5.2. A gyógyszer *elfogadható*, ha csak egy (vagy több, vagy az összes) előírt minőségi követelmény az előbbieken meghatározottaknak ugyan nem, de a jelen irányelv 3.2.2. pontjában összegyűjtött *elfogadható* követelményeknek megfelel.

2.5.3. A gyógyszer *nem megfelelő*, ha akár egy vizsgálat eredménye nem elégíti ki a jelen irányelv említett 3.2.2. pontjában összegyűjtött *elfogadható* minőség követelményeit.

A minőségellenőrző vizsgálatok „eredményének” a minősítés során való alkalmazására a jelen irányelv nem teszi kötelezővé, de javasolja a következő minősítési elv alkalmazását: ha a kapott eredmény $P = 0,90$ megbízhatósági intervalluma és az előírt követelmény-intervallum átfedi egymást, akkor az enyhébb minősítés adható. Megjegyzendő, hogy ez az eljárás akkor ad helyes minősítést, ha az eredmény teljes megbízhatósági intervalluma nem szélesebb, mint az előírt követelmény-intervallum fele (így például „megfelel 90-110 mg között előírás esetén, ha az $x = 93$ mg és a $P = 0,9$ megbízhatósági intervallum nem szélesebb, mint ± 5 mg, akkor a gyógyszer *megfelelőnek* minősíthető.)

A magisztrálisan készült gyógyszerek esetében az *elfogadható* minősítés alkalmazását az indokolja, hogy az ilyen gyógyszer – noha valóban nem elégíti ki a jó gyógyszerminőség követelményét – terápiásan nem káros, és miután kis tételben készült, nem jelenthet komoly veszélyt a gyógyszerbiztonságra.

A *nem megfelelő* minősítésű gyógyszerkészítmény embergyógyászati célra természetesen nem alkalmazható. Az illetékes tisztifőgyógyszerész joga annak mérlegelése, hogy kezdeményez-e eljárást az ilyen gyógyszer készítőjével és a felelős vezetővel szemben.

3. MINŐSÉGI ELŐÍRÁSSAL NEM RENDELKEZŐ, MAGISZTRÁLIS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VIZSGÁLATA ÉS MINŐSÍTÉSE

3.1. A magisztrális gyógyszerkészítmények előállítása

Ezen gyógyszerkészítmények csak közforgalmú és intézeti gyógyszertárakban készülhetnek. Készülhetnek egy vagy több adagban – (laboratóriumi méret), vényelőiratok alapján vagy vény nélkül. A laboratóriumi méretben elkészítésre kerülő nem hivatalos készítmény összetételét a laboratóriumi naplóban (vagy a mellékleteként használatos füzetben – gyógyszerértári manuálisban) fel kell tüntetni.

3.2. A magisztrális gyógyszerkészítmények vizsgálata:

Minden magisztrálisan készített gyógyszer minősítésekor elsődlegesen a fő követelmények szerint ellenőrizzük a készítményt (így például sajátságok, gyógyszerforma-vizsgálat, összetétel-vizsgálat). Törekedjünk minél több ható- és segédanyag azonosítására és lehetőség szerint az összes hatóanyagot, de legalábbis a fő hatóanyagot vagy a nagyobb mennyiségben levőket mennyiségileg is határozzuk meg. Ha a készítmény bomlékony hatóanyagot is tartalmaz, olyan szelektív módszert kell alkalmazni, amivel lehetséges a bomlatlan hatóanyag mérése, ezzel párhuzamosan ellenőrizni kell – legalább félkvantitatív módon – a bomlástermékek mennyiségét is. Az elvégzendő vizsgálatok fajtái a 3.2.1. pontban találhatóak meg. Ezekből kell kiválasztani a gyógyszerkészítmény jellegének megfelelő, - az eddig leírtakkal összhangban levő, - a minősítéshez szükséges és elégséges vizsgálatokat.

3.2.1. A magisztrális gyógyszerkészítmények vizsgálatának fajtái

A gyógyszerformákhoz csoportosítottuk az elvégzendő vizsgálatok fajtáit, a jó gyakorlati használhatóság érdekében. A 3.2.2. pontban találhatóak a minősítés szabályai, melyek a vizsgálatok fajtái, a gyógyszerformák, valamint egyes további jellemzők szerint megadják a megfelelés és az *elfogadhatóság* határértékeit.

3.2.1.1. Az összes gyógyszerformánál figyelembe veendő:

- a sajátságok vizsgálata,
- a töltetömeg,
- az azonosság vizsgálata,
- a tartalmi vizsgálat (hatóanyag-tartalom meghatározása). A teakeverékeknél a tartalmi vizsgálat az alkotórészek arányainak vizsgálatát jelenti. Néhány gyógyszerformánál a készítmény jellege, összetétele megnehezíti az adott körülmények közötti tartalmi meghatározást, ezért ezeknél más vizsgálatok fogadhatók el a későbbiekben felsoroltak közül (így például egyes tinktúrák, főzetek, forrázatok),
- a hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlásának vizsgálata (homogenitásának vizsgálata, inhomogenitás gyanúja esetén),
- a tisztaság vizsgálata (bomlástermék). Az összetétel alapján – bomlékony gyógyszeranyag jelenléte esetén – szükséges a feltételezett bomlástermékekre vizsgálni,
- a csomagolás vizsgálata.

Ezen felül *gyógyszerformánként* a következő vizsgálatok szükségesek:

3.2.1.2. Oldatok:

- a kémhatás vagy pH vizsgálata,
- (egyres oldatoknál) a sűrűség vizsgálata,

- (egyres oldatoknál) a szárazanyagtartalom,
- (sebmósó oldatoknál, hüvelyoldatoknál, külsőleges oldatoknál) a mikrobiológiai tisztaság.

3.2.1.3. *Emulziók:*

- a homogenitás – rediszpergálhatóság vizsgálata,
- (a külsőleges emulzióknál) a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.4. *Szuszpenziók:*

- a szemcseméret vizsgálata,
- a homogenitás – rediszpergálhatóság vizsgálata,
- (a külsőleges szuszpenzióknál) a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.5. *Szirupok (elixíriumok):*

- a sűrűség vizsgálata,
- a szárazanyagtartalom,
- szuszpenziós szirupoknál (elixíriumoknál) a szemcseméret vizsgálata.

3.2.1.6. *Aeroszolok (inhalasolumok):*

- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.7. *Szemcseppek (szemvizek):*

- a kémhatás vizsgálata,
- szuszpenziós szemcseppeknél a szemcseméret,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.8. *Orrcseppek (fülcseppek):*

- a szuszpenziós orrcseppeknél (fülcseppeknél) a szemcseméret,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.9. *Kenőcsök:*

- a homogenitás vizsgálata,
- a szuszpenziós kenőcsöknél a szemcseméret vizsgálata,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.10. *Szemkenőcsök:*

- a homogenitás vizsgálata,
- a szuszpenziós szemkenőcsöknél a szemcseméret vizsgálata,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata.

3.2.1.11. *Végbélkúpok, hüvelykúpok, hüvelygolyók:*

- az átlagtömeg eltérése a jelzettől,
- az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegetől,
- az oldódás, olvadás vizsgálata,
- a hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlása az 1,0 mg alatti mennyiségű erős hatású gyógyszeranyagot tartalmazó készítményeknél,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata (hüvelykúpoknál és a hüvelygolyóknál).

3.2.1.12. *Osztatlan porok (így például hintőporok):*

- a térfogattömeg meghatározása,
- a porítás (apritás) mértékének vizsgálata,
- a mikrobiológiai tisztaság vizsgálata csak a sebhintőporoknál és a hintőporoknál.

3.2.1.13. *Osztott porok:*

- az átlagtömeg eltérése a jelzettől,
- az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegetől,

- a hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlása az 1,0 mg alatti mennyiségű erőshatású gyógyszeranyagot tartalmazó készítményeknél.

3.2.1.14. *Granulátumok:*

- a térfogattömeg vizsgálata,
- a szemcseméret ellenőrzése,
- a szétesés vizsgálata,
- a portartalom ellenőrzése.

3.2.1.15. *Gyógyszeres kapszulák:*

- az átlagtömeg eltérése a jelzettől,
- az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegtől,
- a szétesés vizsgálata,
- a hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlása az 1,0 mg alatti mennyiségű erős hatású gyógyszeranyagot tartalmazó készítményeknél.

3.2.1.16. *Teakeverékek:*

- a portartalom meghatározása.

3.2.1.17. *Főzetek és források:*

- a szárazanyag-tartalom mérése.

3.2.1.18. *Kivonatok és tinktúrák:*

- a sűrűség meghatározása,
- a szárazanyag-tartalom vizsgálata,
- a tinktúráknál az etanoltartalom ellenőrzése.

3.2.1.19. *Pilulák:*

- az átlagtömeg eltérése a jelzettől,
- az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegtől,
- a szétesés vizsgálata,
- a hatóanyag-tartalom egyenletes eloszlása az 1,0 mg alatti erős hatású gyógyszeranyagot tartalmazó készítményeknél.

3.2.2. *A magisztrális készítmények minősítése*

3.2.2.1. *Sajátságok alapján*

- *megfelelő:* minden (küllem: szabad szemmel történő megítélés, a forma és példának okáért kenőcsöknél a homogenitás, állomány elbírálása) sajátság azonossága esetén,
- *elfogadható:* ismert okból, egészséget nem károsító, csekély eltérést mutató, de még a beteg bizalmát meg nem ingató elváltozás esetén,
- *nem megfelelő:* a megszokott és előírttól jelentősen eltérő vagy a józan gyógyszerészeti felfogással össze nem egyeztethető sajátságú készítmény.

3.2.2.2. *Látható részecskeszennyezés*

- a Ph.Hg.VIII.2.9.20. fejezete(272.o.) alapján.

3.2.2.3. *Kémhatás vagy pH alapján*

- *megfelelő:* ha az előírt határértékeken belül van,
- *elfogadható:* ha legfeljebb $\pm 0,2$ pH-val tér el a megadott értéktől,
- *nem megfelelő:* ha az említett, kiterjesztett határértékeken is kívül esik.

3.2.2.4. *Töltöttömeg minősítése*

A töltöttömeg, a gyógyszerkészítmény jellegétől függően töltettérfogatként is értékelhető, a megengedett eltérések mértéke azonos a töltöttömegével.

A 2. táblázat adataitól eltérő eredmények *nem megfelelő*nek minősülnek.

Töltőtömeg eltérése a jelzettől a magisztrális gyógyszerkészítmények minősítésénél

Gyógyszerforma	Töltőtömeg vagy térfogat*	Minősítés a megengedett eltérések \pm %-ában	
		megfelel	Elfogadható
Oldatok, szemcseppek, szemvizetek, tinktúrák, főzetek, források	30 g-ig	$\pm 10 \%$	$\pm 12 \%$
	30 g – 100 g-ig	$\pm 5 \%$	$\pm 7 \%$
	100 g – 300 g-ig	$\pm 3 \%$	$\pm 5 \%$
	300 g felett	$\pm 2 \%$	$\pm 4 \%$
Szirupok, elixíriumok, emulziók, szuszpenziók	30 g-ig	$\pm 12 \%$	$\pm 15 \%$
	30 g – 100 g-ig	$\pm 7 \%$	$\pm 10 \%$
	100 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 7 \%$
Kenőcsök, szemkenőcsök	60 g-ig	$\pm 10 \%$	$\pm 15 \%$
	60 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 8 \%$
Injekciók, infúziók	-	$\pm 7 \%$	$\pm 10 \%$
Porok, hintőporok, granulátumok	20 g-ig	$\pm 10 \%$	$\pm 12 \%$
	20 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 8 \%$
Teakeverékek	50 g-ig	$\pm 8 \%$	$\pm 10 \%$
	50 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 7 \%$

*Az „X g-ig” kifejezés azt jelenti, hogy az „X g”-nyi gyógyszer már a következő kategóriába tartozik.

3.2.2.5. Átlagtömeg eltérése a jelzettől

A 3. táblázattól eltérő mérési adatok, eredmények alapján *nem megfelelő*nek kell minősíteni a gyógyszerkészítményt.

Az átlagtömeg eltérése a jelzett egyedi tömegtől

Gyógyszerforma	Egyedi tömeg*	Minősítés a megengedett eltérések \pm %-ában	
		megfelelő	Elfogadható
Osztott por	0,30 g-ig	$\pm 15 \%$	$\pm 18 \%$
	030 – 060 g	$\pm 12 \%$	$\pm 15 \%$
	060 – 1,00 g	$\pm 10 \%$	$\pm 12 \%$
	1,00 – 1,50 g	$\pm 8 \%$	$\pm 10 \%$
	1,50 g felett	$\pm 6 \%$	$\pm 7 \%$
Gyógyszeres kapszula	0,10-ig	$\pm 15 \%$	$\pm 20 \%$
	0,10 – 0,25 g	$\pm 10 \%$	$\pm 15 \%$
	0,25 – 0,50 g	$\pm 8 \%$	$\pm 12 \%$
	0,50 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 8 \%$
Tabletta, draszté	0,15 g-ig	$\pm 12 \%$	$\pm 15 \%$
	0,15 – 0,30 g	$\pm 10 \%$	$\pm 12 \%$
	0,30 g felett	$\pm 8 \%$	$\pm 10 \%$
Végbélkúp, hüvelygolyó, hüvelykúp	1,5 g-ig	$\pm 10 \%$	$\pm 15 \%$
	1,5 g felett	$\pm 6 \%$	$\pm 9 \%$
Pilula	0,30 g-ig	$\pm 15 \%$	$\pm 18 \%$
	0,30 – 0,60 g	$\pm 12 \%$	$\pm 15 \%$
	0,60 g felett	$\pm 10 \%$	$\pm 12 \%$

* Az „X g-ig” kifejezés azt jelenti, hogy az „X g”-nyi gyógyszer már a következő kategóriába tartozik.

3.2.2.6. Egyedi tömeg eltérése az átlagtömegtől

A vizsgált minta A %-ának egyedi tömege, a mért átlagtömegtől legfeljebb $\pm B$ %-ával (4. táblázat) térhet el. A többi egyedi tömeg eltérése az átlagtömegtől legfeljebb ± 2 %-kal lehetséges. (így például 1,5 g alatti végbélkúpnál, legalább 10 db-nál a darabszám 80%-a, azaz 8 db tömege legfeljebb ± 10 %-kal térhet el az átlagtömegtől és a darabszám 20%-a, azaz 2 db legfeljebb ± 20 %-ban térhet el az átlagtömegtől, akkor *megfelelő*.)

A mérések adatai alapján más eltérést mutató gyógyszerkészítmények nem felelnek meg.

4. táblázat

Egyedi töltött tömeg eltérése az átlagtömegtől

Gyógyszerforma	A mért átlagtömeg	A minősítés alapján megengedett eltérés mértéke			
		megfelelő		elfogadható	
		A	B	A	B
Osztott porok	0,30 g-ig	80 %	± 15 %		± 15 %
	0,30 – 0,60 g		± 12 %		± 12 %
	0,60 – 1,00 g		± 10 %		± 10 %
	1,00 – 1,50 g		± 8 %		± 8 %
	1,50 g felett		± 6 %		± 6 %
Gyógyszeres kapszulák	0,10 g-ig	80 %	± 15 %		± 15 %
	0,10 – 0,25 g		± 10 %		± 10 %
	0,25 – 0,50 g		± 8 %		± 8 %
	0,50 g felett		± 5 %		± 5 %
Tabletták, drazsék	0,15 g-ig	80 %	± 12 %		± 12 %
	0,15 – 0,30 g		± 10 %		± 10 %
	0,30 g felett		± 8 %		± 8 %
Végbélkúpok, hüvelygolyók, hüvelykúpok	1,50 g alatt	80 %	± 10 %		± 10 %
	1,50 g felett		± 6 %		± 6 %
Pilulák	0,30 g-ig	80 %	± 15 %		± 15 %
	0,30 – 0,60 g		± 12 %		± 12 %
	0,60 g felett		± 10 %		± 10 %

* Az „X g-ig” kifejezés azt jelenti, hogy az „X g”-nyi gyógyszer már a következő kategóriába tartozik.

3.2.2.7. Térfogat tömeg

Az előírt határértéktől való ± 12 %-os eltérés esetén *megfelelő*, ± 15 %-os eltérésig *elfogadható* a gyógyszerkészítmény. Ettől eltérő mérési eredmények esetén *nem megfelelő*.

3.2.2.8. Sűrűség

A hatályos Gyógyszerkönyvi cikkelyben vagy OGYI előírásban szereplő sűrűségi határértékek tágítandók: *megfelelő* minősítésnél $\pm 0,005$, *elfogadható* minősítésnél $\pm 0,010$ értékkel.

(Így például, ha a Gyógyszerkönyvben a készítmény sűrűsége 1,148 – 1,248 között adott, akkor a magisztrálisan készített gyógyszer 1,143 – 1,253 között *megfelelő*nek minősíthető. *Elfogadható* a gyógyszerkészítmény, ha a mérések eredménye 1,138 – 1,258 közé esik.)

Az olyan gyógyszerek esetében, amelyek *minőségi előírata nem áll rendelkezésre*, (egyedi vényelőíratra készült), a vizsgáló által pontosan összemért gyógyszer meghatározott sűrűségétől (x) a gyógyszerminta sűrűsége az 5. táblázat szerint térhet el:

Megengedhető eltérések sűrűségvizsgálatnál, egyedi vényelőirat alapján készült magisztrális gyógyszereknél

x sz	megfelel	elfogadható
Kisebb mint 0,900	$x \pm 0,015$	$x \pm 0,020$
Kisebb mint 1,100	$x \pm 0,010$	$x \pm 0,015$
Kisebb mint 1,200	$x \pm 0,015$	$x \pm 0,020$
Kisebb mint 1,300	$x \pm 0,020$	$x \pm 0,025$
Nagyobb vagy egyenlő 1,300	$x \pm 0,025$	$x \pm 0,030$

(Így például ha a saját készítésű gyógyszer sűrűségét a vizsgáló 1,113-nak találta (x), akkor a gyógyszerminta sűrűsége 1,098 – 1,128 között *megfelelő*, 1,093 – 1,133 között *elfogadható*).

Az itt leírtól nagyobb eltérést mutató gyógyszerkészítmény *nem megfelelő*.

3.2.2.9. Szárazanyag-tartalom

A hatályos Gyógyszerkönyvi cikkelyben vagy OGYI előírásban szereplő határértékeket a magisztrálisan előállított készítmények esetében az alábbiak szerint módosítjuk:

- a *megfelelő* minősítéshez az alsó határértéket 0,95-tel, a felsőt 1,05-tel szorozzuk,
- az *elfogadható* minősítéshez az alsó határértéket 0,90-nel, a felsőt 1,10-tel szorozzuk,

(Így például ha a Ph.Hg.VIII.-ban szárazanyag-tartalomra 18,5 – 21,5 % határértékek szerepelnek, a gyógyszer 17,575 – 22,575 % szárazanyag-tartalom között *megfelel*, 16,65 – 23,65 % között *elfogadható*. Ha viszont a Gyógyszerkönyvben legfeljebb 1,0 % -os határérték szerepel, a gyógyszer szárazanyag-tartalma 0-1,05% között *megfelel*, 1,05-1,10% között *elfogadható*.)

Az olyan gyógyszerek esetében, amelyek minőségi előirata nem áll rendelkezésre (egyedi vényelőíratra készült), a vizsgáló által pontosan összemért gyógyszer meghatározott szárazanyag-tartalmából (x) a következők szerint számolható(k) ki az új határérték(-ek):

6. táblázat

X	megfelel	elfogadható
Kisebb mint 2,0 %	$0,90 x - 1,10 x$	$0,85 x - 1,15 x$
2,0 – 10,0 %	$0,925 x - 1,075 x$	$0,875 x - 1,125 x$
10,1 – 20,0 %	$0,95 x - 1,05 x$	$0,90 x - 1,10 x$
Nagyobb, mint 20 %	$0,96 x - 1,04 x$	$0,91 x - 1,09 x$

A készített gyógyszer mért adatát szorozzuk az adott %-hoz tartozó értékkel, majd a vizsgált gyógyszerkészítmény eredményét ehhez a határértékhez hasonlítjuk. Az új határértékeket 2 tizedesjegyre kerekítve kell használni.

Így például ha a saját készítésű gyógyszer szárazanyag-tartalmát a vizsgáló 5,25 %-nak találta (x), akkor a gyógyszerminta szárazanyag-tartalma 4,86 – 5,64 % között *megfelel*, 4,59 – 5,91 % között *elfogadható*.

3.2.2.10. Etanoltartalom

A mérést a Ph.Hg.VIII. I. kötet 2.9.10. pontja szerint piknométer használatával végezzük. A mérési eredmény alapján a magisztrálisan készített gyógyszer minősítését a hatályos

Gyógyszerkönyvi cikkelyben vagy OGYI előírásban szereplő határérték tágítása segítségével végezzük:

- a „megfelel” minősítéshez az alsó határértékből 2 v/v %-ot levonunk, a felsőhöz 2 v/v %-ot hozzáadunk,
- az „elfogadható” minősítéshez az alsó határértékből 4 v/v %-ot levonunk, a felsőhöz 4 v/v %-ot hozzáadunk.

(Így például, ha a hatályos Gyógyszerkönyvi cikkelyben 63,0 – 68,0 v/v % etanoltartalom szerepel, a magisztrálisan készült gyógyszer 61,0 – 70,0 v/v % etanoltartalom esetén *megfelel*, 59,0 – 72,0 v/v % között *elfogadható*.)

Az olyan gyógyszerek esetében, amelyek minőségi előírata nem áll rendelkezésre (egydi vényelőíratra készült), a vizsgáló által pontosan összemért gyógyszer meghatározott etanoltartalma alapján (x) a gyógyszerminta etanoltartalma a következők szerint minősíthető:

$$x_{st} \pm 4,5 \text{ v/v \% esetében megfelel,}$$

$$x_{st} \pm 6,5 \text{ v/v \% esetében elfogadható.}$$

((Így például, ha $x = 39,70$ v/v %-ot talál a vizsgáló a saját maga által összemért gyógyszerben, a gyógyszerminta etanoltartalma 35,20 – 44,20 v/v % között *megfelel*, 33,20 – 46,20 v/v % között *elfogadható*.)

Ennél nagyobb eltérést mutató gyógyszerkészítmények *nem megfelelőek*.

3.2.2.11. (Homogenitás) rediszpergálhatóság emulzióknál ill. szuszpenzióknál

Az erőteljesen 8-10-szer összerázott emulzióból 10 ml-t kémcsőbe öntve, a folyadék 15 percen belül nem válhat szét és a szétválás jeleit sem mutathatja.

Hasonlóképpen a 8-10-szer erőteljesen összerázott szuszpenzióból 10 ml-t becsiszolt dugós kémcsőbe öntve, még 3-szor felrázva a szuszpenziós folyadék 60 másodpercig egyneműnek látszódjék.

3.2.2.12. Részecskeméret eloszlás

A 7. táblázattól eltérő mérési adatok, eredmények alapján *nem megfelelő* a gyógyszerkészítmény. A granulátumoknál a részecskeméret eloszlás becslése szitaanalízissel történik (ld. Ph.Hg.VIII. 2.9.38):

A *megfelelő* minősítés esetén a teljes mennyiségnek át kell hullani a megadott méretű (800, 1200 vagy 2000 μ m) fonalközű szitán, és a kisebb lyukbőségű szitán 20 % hullhat át. *Elfogadható* szinten a kisebb lyukbőségű szitán 30 % hullhat át. Az ezektől eltérő eredményt mutató készítmények *nem megfelelőnek* minősülnek.

7. táblázat

Megengedhető eltérések a szemcseméretben az egyedi vények alapján készült gyógyszereknél

Gyógyszerformák	A minősítése alapján megengedett eltérések szerint			
	megfelelő		elfogadható	
Szuszpenziós szirupok, elixíriumok, orrcseppek, fülcseppek	100 %	300 μ m	70 % 30 %	300 μ m 400 μ m
Szuszpenziós kenőcsök	90 % 10 %	300 μ m 400 μ m	90 % 10 %	400 μ m 500 μ m
Szuszpenziós szemkenőcsök, szemcseppek	80 % 2 %	100 μ m 150 μ m	70 % 30 %	100 μ m 200 μ m

3.2.2.13. A porítás mértéke

A vizsgálatokhoz a 800, 320 és 160 μm fonalközű szitákat használjuk. A gyógyszeranyagoktól és készítménytől függő méretű szitán a por maradék nélkül hulljon keresztül.

Megfelelő a gyógyszerkészítmény, ha az előírt szitán a teljes mennyiség maradék nélkül áthullik és az ennél kisebb lyukbőségű szitán a por mennyiségének legfeljebb 40 %-a hullik át.

Elfogadható, ha a teljes mennyiségnek legfeljebb 10 %-a marad fent az előírt szitán, de az is áthullik az adott méretnél eggyel nagyobb lyukbőségű szitán, és a megadottnál kisebb lyukbőségű szitán a por mennyiségének legfeljebb 50 %-a hullik át.

Az ettől eltérően porított készítmények *nem megfelelőek*.

3.2.2.14. Szétesés

A 8. táblázattól eltérő szétesést mutató gyógyszerek *nem megfelelőek*.

8. táblázat

Különböző gyógyszerformák minősítése a szétesés alapján

Gyógyszerformák	Szétesés maximális ideje percben	
	megfelelő	elfogadható
granulátum, gyógyszeres kapszula	15	20
pilula	60	80

3.2.2.15. Portartalom

Granulátumok portartalma alapján történő minősítését lásd a szemcseméretnél (3.2.2.12.). Teakeveréknél *megfelelő* a minőség, ha a leszítálható por a teljes tömegnek legfeljebb 7 %-a, *elfogadható* a 10 %-os határig, ezen túl *nem megfelelő*.

3.2.2.16. Azonossági vizsgálat

Nem megfelelőnek minősítendők azok a gyógyszerkészítmények, amelyekben gyógyszerkészítéshez nem engedélyezett anyagot használtak fel, vagy hiányzik belőlük valamelyik, az összetételben szereplő alkotórész (hivatalos, megadott), vagy valamilyen idegen alkotórészt tartalmaz. (lásd 2.2. pont). *Megfelelőnek* minősíthető, a hivatalos megadott összetevőktől eltérő összetételben elkészített gyógyszer is (hivatalos, engedélyezett helyettesítés, kényszerből – hiány miatti alkalmi helyettesítés), ha a módosítás indokolt és a szükséges módon (vényen, laboratóriumi naplóban) *fel van tüntetve*. A jelölés hiánya minősítést rontó tényező (*elfogadható*).

3.2.2.17. Tartalmi vizsgálat

A hatóanyagtartalom vizsgálata alapján kapott eredmények, ha kívül esnek a 9. táblázat adatain, *nem megfelelőnek* minősíthetők. A lemérendő anyag mennyisége alatt mindig a gyógyszeranyag mennyiségét értjük.

9. táblázat

Magisztrálisan készített gyógyszerek minősítése a lemérendő anyag mennyiségétől való eltérés alapján

Gyógyszerforma	A lemérendő gyógyszeranya g mennyisége*	Megengedett eltérés alapján	
		megfelelő	elfogadható
Oldatok, szirupok, elixíriek, emulziók, szuszpenziók, főzetek, forrázatok, tinktúrák, szemcseppek, szemvizek	1,0 g-ig	$\pm 15 \%$	$\pm 20 \%$
	1,0 – 20,0 g	$\pm 6 \%$	$\pm 15 \%$
	20 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 10 \%$
Osztott és osztatlan porok, hintőporok, granulátumok, gyógyszeres kapszulák,	0,50 g-ig	$\pm 15 \%$	$\pm 20 \%$
	0,50 – 1,00 g	$\pm 10 \%$	$\pm 15 \%$
	1,00 – 20,00 g	$\pm 7 \%$	$\pm 10 \%$
	20,00 g felett	$\pm 5 \%$	$\pm 7 \%$

Végbélkúpok, hüvelygolyók, hüvelykúpok, pilulák	1,0 g-ig	± 10 %	± 15 %
	1,0 – 20,0 g	± 7 %	± 10 %
	20,0 g felett	± 6 %	± 7 %
Kenőcsök, szemkenőcsök	1,0 g.ig	± 17 %	± 20 %
	1,0 – 20,0 g	± 8 %	± 15 %
	20,0 g felett	± 6 %	± 10 %

*Az „X g-ig” kifejezés azt jelenti, hogy az „X g”-nyi gyógyszer már a következő kategóriába tartozik.

Teakeverékeknél az alkotórészek vizsgálata alapján *megfelelő* a készítmény, ha a mérési eredmények a hatályos Gyógyszerkönyv követelményein belüli értékeket mutatnak.

10. táblázat

Alkotórészek százalékos mennyisége	Elfogadható minőségénél a megengedett eltérés
<10%	<50%
11-25%	<30%
26-50%	<20%

3.2.2.18. Hatóanyagtartalom egyenletes eloszlása

Az egyenként vizsgált legalább 10 gyógyszerforma egységre (így például tableta, osztott por) eső hatóanyagtartalmak, a mért átlagos hatóanyagtartalomtól csak ± 20 %-ban térhet el, akkor *megfelelő*, ± 25 %-ig *elfogadható*, ennél nagyobb eltérés esetén *nem megfelelő*.

Az 5 mg-nál nagyobb hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények homogenitás vizsgálatánál az egyenként (legalább 10) mért (dózisokat, adagokat) gyógyszerhatóanyagtartalmaknál 10-ből 2 térhet el a *megfelelő* szintre megadott határértékektől, akkor még *megfelelő*, (eltérés mehet az *elfogadható* szintig) 3 eltérő mérési eredménnyel már csak *elfogadható*, még akkor is, ha az átlag alapján *megfelelő* lenne. Ennél nagyobb eltérés esetén inhomogenitás miatt *nem megfelelő*.

3.2.2.19. Tisztasági vizsgálat

A gyógyszerkészítmények hivatalos (ismert tisztaságú) gyógyszeranyagokból készülhetnek, (lásd 2.2. és a 3.2.2.17. pontot) idegen anyagot nem tartalmazhatnak (készítés közbeni szennyeződés).

3.2.2.20. Bomlástermékek

Egyéb előírás hiányában bomlásterméket az alkotórész (gyógyszeranyag) arányának megfelelően legfeljebb 1,0 %-ban tartalmazva még *megfelelő*, 2,0 %-ig *elfogadható*nak minősül. Ez a minősítés nem vonatkozik a toxikus, a hatását megváltoztatott, vagy küllemében eltérő gyógyszerkészítményekre. (lásd 3.2.2.01.).

3.2.2.21. Biológiai vizsgálatok

Pirogén anyagok vizsgálatakor csak *megfelelő* és *nem megfelelő* minősítés van.

3.2.2.22. *Mikrobiológiai tisztasági vizsgálatoknál* az injekciók és infúziók esetén csak steril (*megfelelő*), vagy nem steril (*nem megfelelő*) minősítés adható. Az alábbi mikrobiológiai tisztasági szintek várhatóak el a többi gyógyszerformánál.

Megfelelőnek minősülnek az alábbi gyógyszerkészítmények, ha sterilek: sebmosó oldatok, szemcseppek, szemvizek, szemkenőcsök, sebhintőporok.

Megfelelőnek minősülnek az alábbi magisztrálisan készített gyógyszerek, ha besorolhatók a Ph.Hg.VIII. 3. mikrobiológiai tisztasági osztályába: (I.kötet 515.o.) *fülcseppek, orrcseppek, kenőcsök, hüvelygolyók, hüvelykúpok, hüvelyoldatok, hüvelytabletták, hintőporok, külsőleges: oldatok, szuszpenziók, emulziók, egyes aeroszolok.*

Megfelelőnek minősülnek azok a gyógynövénykészítmények, amelyek kizárólag növényi drogokat tartalmaznak és besorolhatók a *Ph.Hg.VIII. 4. mikrobiológiai tisztasági osztályába.*

Mikrobiológiai tisztaság szempontjából *nem megfelelőek* azok a készítmények, amelyek nem tesznek eleget a fenti követelményeknek.

3.2.2.23. Csomagolás vizsgálata

Nem megfelelő a gyógyszerkészítmény, ha az alkalmazott csomagolás veszélyezteti a gyógyszert (inkompatibilitás, külső behatások) és annak biztonságos felhasználását (helytelen címkézés, téves és hiányos feliratok). *Elfogadható* akkor, ha a csomagolás nem ízléses vagy nem esztétikus (nem a megszokott, egységes expedíció), ugyanakkor a csomagoláson nincs eltérés az előírt adatoktól, tehát összességében a csomagolási eltérés még nem olyan mértékű, hogy zavarná a gyógyszerbiztonságot

Felhasznált irodalom:

1. *Hatályos Magyar Gyógyszerkönyv: Ph.Hg.VIII.*
2. *PIC/S 010-3 előírás: PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments:*
3. *USP32 Pharmaceutical Compounding – Non-sterile Preparations <795>*
4. *Leitfaden zur Qualitätssicherung in einer öffentlichen Apotheke, (Ein Konsenspapier der Kantonsapothekerinnen und Kantonsapotheker der Region Ost- und Zentralschweiz, 2003*
5. *BAK Erläuterungen – ANHANG I zur Leitlinie Qualitätssicherung : Herstellung und Prüfung der nicht-sterilen Rezeptur und Defekturarzneimittel*
6. *Bonne Pratique officinale – Afssaps*