

RAVIMITE VALMISTAMINE HAIGLAAPTEEGIS

Ravimite valmistamine apteegis on olnud olulise tähtsusega tegevus läbi aegade. Arenedes ühes ümbritseva maailmaga on sel tänapäevalgi oma kindel roll, sõltumata sellest, kas me räägime haiglaapteegist või jaemüügiapteegist, sest kõiki ravimeid tööstuslikult ei toodeta ja sihtgrupp laste, vanurite ja erivajadustega patsientide näol ei kao kusagile. Kõike ei peaks alati tasuvusse ja rahasse ümber arvestama, kui räägime patsiendist ja tervisest.

Aune Kirotar, proviisor; Kersti Matso, analüütik
Põhja-Eesti Regionaalhaigla apteek

Ühel ravimite valmistamise koolitusel ütles saksa kolleeg, et neil ei tuleks kõne allagi apteek ilma ravimite valmistamiseta. Arst võib välja kirjutada ka mittestandardseid retsepte ja apteekri ülesanne on hinnata selle vastavust nii doosi, manustamise viisi kui ka komponentide omavahelise kokkusobivuse osas valmistamisel, samuti valmistatud ravimi säilivuse ajal, kasu ja riski hindamine ning puuduste korral suhtlema arstiga ja viima retsepti farmatseutiliselt korrektseks, sest haigele ei öelda „ei saa“ või „ei ole.“

Meie haiglaapteegis (Põhja- Eesti regionaalhaigla apteek) on kindlasti prioriteetsem ja mahukam osa aseptiliselt valmistatavatel ravimitel, kuid ka retseptuuril ja defektuuril on kindel koht. Uue apteegi loomine andis võimaluse kaasajastada ruume, soetada erinevaid abivahendeid ravimite valmistamiseks ja seadmeid kvaliteedi hindamiseks, mis meie Euroopa kolleegidel on tavapärased.

Ravimite valmistamine nõuab lisaks erialateadmistele ka teatavat kogemust. Kuid see on kõik äärmiselt huvitav, sest kui paari kümnendi eest ülikoolis õppisime me paljusid abiaineid vaid teoreetiliselt, siis nüüd on võimalik neid praktikas ravimi valmistamisel kasutada.

Meie eesmärgiks on valmistada galeeniliselt stabiilne ja nõuetekohane ravim, mis vastab arsti raviplaanile. Igapäevatoos kasutame standardretsepte, millest mõned pärinevad veel nõukogude ajast, kuid aja edenedes on need minetamas oma tähtsust ja asendumas väliskolleegide põhjalike ravimite valmistamise ees-

kirjadega, rikastades nomenklatuuri erinevate ravimvormidega.

Ravimite valmistamisega seotud protsesse viiakse läbi hea valmistamitava põhimõtete kohaselt. Kõikide nõutud etappide läbimist peab kinnitama dokumentaalne tõendusmaterjal ja ravimi kogu ajalugu peab olema dokumenteeritud. Ainult see, mis on dokumenteeritud, on ka tehtud.

Sellest lähtudes on meil ravimite valmistamisel kvaliteedi tagamiseks 6 põhietappi:

1. Hügieenistandarditest kinnipidamine

Mikrobioloogiline saastumine avaldab mõju nii ravimile (näit. värvuse ja lõhna muutus, gaaside eritumine, toimeaine lagunemine või toksiinide tekkimine) kui patsiendile (põletik, palavik, allergilised reaktsioonid). Selle vältimiseks on oluline minimeerida kontaminatsiooniriske. Tähtis on nõuetekohane kätehügieen ja enne iga ravimi valmistamist puhastada tööpind desinfitseeriva vahendiga, samuti ravimi valmistamine katkematu tegevusena, vaheproduktide kinnikatmine, valmistamine võimalikult suletud süsteemides jne.

2. Valmistamise plaan

Põhjalik ettevalmistus (plaan) on oluline eeltingimus, et ravimi valmistamine saaks toimuda kiirelt ja ilma katkestuseta, s.h. nõutavad töökaitse-abinõud, ettenähtud kaalude valik kui ka valmistamiseeskirja koostamine vajalike vahekontrollidega.



FOTO: AINE KROJAR JA KEISTI MATSO

Seppo salvi valmistamine

3. Ravimi valmistamine

Peamiselt valmistame me välispidiseid ravimeid (lahused, loksutised, salvid, geelid, ravimküünlad, puistepulbrid), aga vähesel määral ka seespidiseid ravimeid (lahused, lihtpulbrid ja kapslid). Lisaks ravimitele toodame erinevaid reaktiivide lahuseid meie diagnostikakliiniku üksustele.

Pooltahkete ravimvormide valmistamisel kasutame me nii klassikalist meetodit kui ka elektroonilist segamissüsteemi, mille puhul toimub ravimi valmistamine "Unquator" masinaga.

Mõlemal meetodil on nii eeliseid kui puudusi (tabel 1):

Tabel 1. Pooltahkete ravimvormide valmistamise meetodite võrdlus

Klassikaline meetod	
Plussid	Miinused
Ei vaja eriparaatuuri	„Avatud“ valmistamine – valmistatava ravimi kontaminatsioonirisk
Visuaalne ja vahe-etappide kontroll lihtsalt teostatav	Töökaitse nõuab osaliselt lisaabinõude rakendamist
Salvialuse sulatamine ja soojendamine probleemivaba – külmsegamine samas anum	Vähe võimalusi standardiseerimiseks, ajamahukas

Elektrooniline segamissüsteem	
Plussid	Miinused
Võimalik kiire valmistamine	Ei ole võimalik suspendeeritavate osakeste peenestamine
Võimalus standardiseerimiseks läbi erinevate valmistamisparameetrite (segamisaeg, pöörete arv) iga konkreetse retsepti jaoks	Võimalik temperatuuri tõus segamise ajal. Võimalik eksitav ravimi füüsikaline stabiilsus
Valmistamine suletud süsteemis	Raskendatud vahe- ja lõppkontroll
Valmistusanum saab olla ka väljastusanum	Valmistisanume ei ole alati väljastusanum



Unguator- pooltahkete ravimvormide elektrooniline segamissüsteem

Ühe valmistamise käigus on koguseliselt kõige mahukam Seppo salvi valmistamine, mida teeme põletuskusele reeglina 20 kilo korraga ja mille segamine toimub, nagu varemgi, suure taigasegamise masinaga. Siiani ei ole sellele salvile head tööstuslikku alternatiivi, kuigi kasutatakse ka lisaks "Sulfargin" salvi.

Suposiitide valmistamisel kasutame valamist ühekordsetesse vormidesse.

Puistepulbrid ja klassikalisel meetodil salvidesse lisatavad pulbrilised ained sõelutakse läbi ettenähtud suurusega sõela, mis asub nn. "sõelumistor-nis".

4. Kvaliteedi hindamine ja kontrolli läbiviimine

Kvaliteetne substants on kvaliteetse ravimi aluseks ning iga apteekri kohus on selles enne valmistama asumist veenduda. Lisaks organoleptilisele ja keemilisele samastamisele on hulgaliselt instrumentaalseid meetodeid, mis on lihtsad ja



Suposiitide töövahendid

tõhusad. Paljud seadmed on kindlasti ammusest ajast apteekides olemas ning ka kasutusel, tehes oma tööd sama hästi kui nende tänapäevased versioonid.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla haiglaapteegi hiljuti renoveeritud ruumid sisaldavad endas ka kaasaegset laborit ning sisseseadet. Kõik saavad substantsid samastatakse esmalt organoleptiliselt ning seejärel juba vastavalt võimalustele ka teiste meetoditega. Prioriteediks on vähene proovikulu, analüüsi kiirus ning lihtsus, mida praegu kasutusel olevad seadmed ka võimaldavad. Lähtuvalt substantsi kirjeldusest Euroopa farmakopöas, tootja või muudes spetsifikatsioonides määratakse selle murdumisnäitaja (refraktomeeter), sulamistapp või eripöörang (polarimeeter), mis kõik iseloomustavad aine puhtust ja kvaliteeti.

Oleme nendest meetoditest astunud sammu edasi ning võtnud kasutusele ATR-FTIR spektrofotomeetri, mis võimaldab veelgi täpsemat kvalitatiivset analüüsi. Substantside infrapunaspekter on kui sõrmejalg ning võrreldes tulemust standardaine või spektrite kogus oleva infrapunaspektriga on võimalik substantsi täpselt identifitseerida. ATR seadme puhul on oluliseks plussiks väga väike proovikulu ning vähene proovi ettevalmistus. Asendades ATR seadme näiteks küvetihoidjaga, on võimalik ka kvantitatiivne analüüs, seda siiski ainult veevabades keskkondades. Kvantitatiivse analüüsimeetodina on siiani kasutusel ka tiitrimetria, kuid retseptuuri suurenedes on tekkinud vajadus ka instrumentaalsete meetodite järele. Substantside puhul, mis neelavad UV ja nähtava valguse lainepikkustel on parimaks lahenduseks UV-Vis spektrofotomeeter, vajadusel saab analüüdile liita ka erinevaid kromofoore. Soov on liikuda selles suunas, et analüüsitud saaksid ka lahustatud kujul väljastatavad antibiootikumid ning pistelist kontrolli võiks teostada ka vähivastastele ravimitele.



Sõelumistorn ja töövahendid



Analüütiku ruum, esiplaanil tihedusemõõtja



ATR-FTIR spektrofotomeeter



Refraktomeetrid

Kui on vajadus veel täpsema analüüsi jaoks, siis kõrgefektiivne vedelikkromatograaf (HPLC) võimaldab määrata ravimis olevaid lisandeid ning laguprodukte. Tänu HPLC-le on võimalik erinevate ravimite stabiilsuse uuringud, mis hetkel küll oleks pigem teadustöö, kuid võib-olla avaneb tulevikus uks ka sellele, et haiglaapteegis valmistatud ravimi säilivusaega saab kohandada vastavalt tegelikule olukorrale.

Mikro õhukese kihi kromatograafia (TLC) võimaldab kvalitatiivselt analüüsida substantse ning ekstemporaalseid ravimeid. TLC-ks vajalikud tarvikud on hästi kättesaadavad, proovikogused on väikesed ja analüüsi läbiviimine lihtne ning kiire. Substantside puhul on võimalik kromatograafiliselt lahutada lisa- ja laguproduktid ning kasutades standardaineid need ka identifitseerida. TLC rakendamine ekstemporaalsete ravimite analüüsil võimaldab määrata toimeainete ning lisa- ja abiainete olemasolu. Kuigi analüüs pole kvantitatiivselt eriti täpne, saab täppide suuruse järgi hinnata ainete ligikaudselt sisaldust. TLC on hea võimalus analüüsima ravimeid, kus proovi ettevalmistus mõne teise meetodi korral oleks ülemäära keeruline ja aeganõudev, kuid komponentide samastamiseks on vajalik need üksteisest eraldada.

Valmistatud ravimite viimane kontroll toimub peale jaendamist, kus tuleb üle vaadata kogused ning andmed etiketil ja alles siis võib ekstemporaalne ravim liikuda patsiendini.

5. Pakendamine

Pakendid on kirjeldatud farmakopöas. Eraldi on välja toodud klaasi tüübid (I-III) ja kunstmaterjalide liigid (PVC, polüetüleen jt.) jm. pakenditega seonduv info. Pakendite saabumisel teostame me haiglaapteegis pa-



Mikro õhukese kihi kromatograafia



Sulamistäpi määraja ja polarimeeter

kendite miinimumkontrolli, mille sisuks on visuaalne kontroll vastavuse kinnitamiseks, puhtuse ja purunematus kontroll ning sertifikaadi kontroll.

Pakendi suurus peab olema alati sisuga kooskõlas. Vältida tuleb suuri anumaid, et minimeerida koos-toimet ravimi ja õhuhapniku vahel.

Hügieeniliseks anuma täitmiseks kasutame spaatlit, lehrtrit või täitmispumpa, tuubide täitmiseks selleks ettenähtud seadmeid. Pärast täitmist kontrollime lõpphulka ja testime pakendi funktsionaalsust (näit. tilguti või pihusti) ning puhtust.

6. Signeerimine

2012. aastal valmistati meie apteegis 89 erinevat ekstemporaalset ravimit, 1545 seeriat.

Kui ravimine on arsti kunst, siis ravimite valmistamine on apteekri kunst. Hoidkem ja säilitagem seda kunsti - neid teadmisi ja oskusi, mida oleme omandanud, mis aitavad meil aidata patsienti ja mis teevad apteegist ladina köögi selle erilisuses ja salapäras.