

Ravimvormide terminoloogia ja klassifitseerimine

Urve Paaver¹, Karin Kogermann^{1,2}

Sotsiaalministeerium moodustas 1999. aastal farmaatsiaterminite väljatöötamiseks ja ühtlustamiseks farmaatsiaterminoloogia ekspertkomisjoni. See komisjon on aastaid tegelenud ravimvormidele korrektsete rahvusvahelistest klassifikatsioonidest lähtuvate eestikeelsete nimetuste väljatöötamisega (1). 2010. aastal ilmus kogumik „Farmaatsiaterminoloogia“, kus on toodud komisjoni aastatepikkuse töö väljundiks olevad eestikeelsed farmaatsiaterminid (2). Et erialaspetsialistide ring, kes lisaks proviisoritele tegelevad igapäevaselt ravimite või ravimpreparaatidega, on lai ning eestikeelsete ravimvormide klassifikatsioon tervikuna pole ehk nii tuttav, soovib ekspertkomisjon seda klassifikatsiooni tutvustada ning selgitada eestikeelseid termineid ja nende sisu veidi laiemalt.

Käesolev artikkel on esimene sissejuhatav osa ravimvormide klassifikatsiooni puudutavast artiklist seeriast. Edaspidi tutvustatakse erinevaid ravimvorme ja manustamisviise klassifikatsioonist lähtudes ning selgitatakse mõistete tähendusi detailsemalt. Sellised ülevaated ja tutvustused on olulised, kuna tegemist ei ole otse inglise keelest eesti keelde tõlkimisega, vaid oluline on aru saada ka ravimvormide mõistelisest sisust.

RAVIMI, RAVIMPREPARAADI JA RAVIMVORMI MÕISTE

Ravimi definitsioon ravimiseaduse järgi on järgmine: „Ravim on

igasugune aine või ainete kombinatsioon, mis on mõeldud haiguse või haigussümptomi vältimiseks, diagnoosimiseks, ravimiseks või haigusseisundi kergendamiseks inimesel või loomal, inimese või looma elutalitluse taastamiseks või muutmiseks farmakoloogilise, immunoloogilise või metaboolse toime kaudu“ (3).

Seaduses on toodud ka toimeaine mõiste: „Toimeaine on teaduslike meetoditega määratav aine või ainete kombinatsioon, mida kavatakse kasutada ravimi tootmisel või apteegis valmistamisel ning millest saab tootmise või valmistamise protsessis ravimi toimeaine käesoleva seaduse § 2 lõikes 1 nimetatud toime avaldamise eesmärgil“ (3).

Inglise keeles kasutatakse **ravimi** mõiste tähistamiseks meie ravimiseaduse mõistes erinevaid väljendeid, millest levinuimad on *drug*, *active ingredient*, *active pharmaceutical ingredient (API)*, *medicinal agent*, *pharmacological agent* (4). Osa neist terminitest sobib paremini tähistama mõistet „toimeaine“ või „raviaine“, mida sageli kasutatakse eesti keeles sünonüümidenäna. Kui ravim on juba pakendatud kindlasse pakendisse ning tal on oma kaubanimi, siis räägitakse ravimpreparaadist. Ravimpreparaate, mis sisaldavad sama toimeainet eri kogustes või ravimvormides, käsitatakse kui erinevaid ravimpreparaate.

Ravimpreparaadid (*pharmaceutical preparations*) on Euroopa farmakopöa definitsiooni järgi meditsiinitooted, mis tavaliselt sisaldavad üht või mitut toimeainet, mis võivad olla kombineeritud abiainetega, viidud ettenähtud kasu-

tamiseks sobivasse ravimvormi, ja kui vajalik, siis pakitud sobivasse ja korrektselt vormistatud etiketiga pakendisse (5).

Ravimvormiks (*dosage form*) nimetatakse farmatseutiliste võtete kogumit, millega tagatakse raviaine jõudmine toimekohale. Seega on selline klassifitseerimine oluline eelkõige ravi seisukohalt, mitte farmatseutilise tehnoloogia seisukohalt. Ravimvormide nn monograafiad on koondatud Euroopa farmakopöas (5) ühtseks peatükiks, kus nad on väga täpselt defineeritud ja klassifitseeritud ning praegu kasutatakse nende iseloomustamiseks just täpselt neid kehtivaid termineid, mis on farmakopöas (või standardterminite nn monograafias) toodud.

ERINEVATE RAVIMVORMIDE VAJALIKKUS

Miks ravimvormid on olulised? Nüüdisaja raviainetest on ligikaudu 60% ebasobivate füsikokeemiliste omadustega. Näiteks puudub neil imendumiseks ja toime avaldamiseks piisav vesilahustuvus või on tegemist suurte molekulidega, mis ei suuda läbida limaskesti. Lisaks sellele võivad raviained olla ebastabiilsed või neil puuduvad ravimvormide valmistamiseks olulised tehnoloogilised omadused nagu sobiv osakese suurus, voolavus, tihedus või kokkूपressitavus. Farmatseutilise tehnoloogia ülesandeks ongi välja töötada uudseid meetodeid ja viise, kuidas neid omadusi sobivaks muuta. Uudsete ravimvormide ehk siis erinevate tehnoloogiliste võtete ja abiainetete kombinatsioonide kasutamine on üheks enam levinud viisiks raviaine omaduste muutmise-

¹ TÜ farmaatsia instituut,

² Ravimiameti farmaatsiaterminoloogia ekspertkomisjon

Kirjavahetajaautor:
Karin Kogermann
karin.kogermann@ut.ee

seks, sihtmärkelundini viimiseks ning soovitud terapeutilise toime saavutamiseks (6).

Seega on võimalik ravimvormi muutmiselega täielikult muuta raviaine käitumist organismis, s.o nii tema farmakokineetikat kui ka farmakoloogilist efekti. Ravimvorm võib oluliselt muuta raviaine vabanemise ja imendumise kiirust, toime kestust ning ka kõrvaltoimete avaldumise profiili. Kirjanduses võib leida näiteid, kus sama toimeaine kasutamine erinevates ravimvormides muudab oluliselt ravimpreparaadi kliinilist toimet ning kõrvaltoimete avaldumist (7). Optimaalselt disainitud ravimpreparaat tagab, et raviaine

- oleks vajalikus kohas õigel ajal;
- kontsentratsioon ületaks minimaalse efektiivse kontsentratsiooni, kuid jääks allapoole minimaalset toksilist kontsentratsiooni (püsiks terapeutilises vahemikus);
- kontsentratsioon organismis püsiks võimalikult kaua optimaalsena.

Just õigesti valitud ravimvorm on see, mille abil kontrollitakse raviaine vabanemise kohta ja/või kiirust (8, 9).

Raviaineid on harva võimalik manustada keemiliselt puhta ainenä, ikka tuleb neist spetsiaalsete abiainetega lisamisega valmistada ravimvorm. Varem lisati ravimvormi abiaineid kui füsioloogilist võimalikult inertseid lisandeid. Tänapäeval räägitakse hoopis abiainetega funktsionaalsusest ravimvormis või ravimpreparaadis ehk abiainetega lisatakse ravimvormi tema kindla rolli tõttu. Igal konkreetse abiainel on ravimvormis oma kindel farmatseutiline funktsioon. Näiteks võivad abiainetel olla ravimvormis või ravimpreparaadis järgmised rollid:

- abiained aitavad raviainel lahustuda või suspenderuda;
- abiained annavad tabletile mahtu või aitavad sel disperseeruda;
- abiained võivad kaitsta raviainet keemilise lagunemise eest või

moodustada tabletile kate füsioloogiliste tegurite nagu valguse või sobimatu pH-ga keskkonna eest;

- abiained lihtsustavad tootmisprotsessi;
- abiained annavad preparaadile esteetilisema ja patsiendi jaoks sobivama välimuse.

Kusjuures üht abiainet võib kasutada eri ravimvormides väga erinevates funktsioonides ning tihti peale on sobiva abiaine juuresolek ravimvormis eelduseks raviaine toime avaldumisele (spetsiifiliste raviaine-abiaine vastasmõjude esinemine ravimvormis). Kuna abiainetega tootjaid on maailmas palju, siis on farmaatsiatööstuse suurimaks väljakutseks vähendada eri tootjate toodangu kvaliteedi erinevusi. Et raviainete kvaliteeti on juba ammu reguleeritud farmakopöa nõuetega (vastavad raviaine nn monograafia, kus on kirjeldatud erinevad kvaliteeditestid, mille nõuetele raviaine peab vastama), koostatakse nüüd selliseid nn monograafiaid ka abiainetega. See võimaldab neid abiaineid täpsemalt iseloomustada ning standardida füsioloogilised testid, mis on vajalikud ühe või teise abiaine nn funktsionaalsuse tõestamiseks. Lisaks raviaine kvaliteedile on ravimpreparaadi tehnoloogilise ja biofarmatseutilise kvaliteedi tagamiseks oluline kasutatavate abiainetega kvaliteet ning valitud sobiv ravimvorm. Siin ongi abiks väga täpne ravimvormide klassifikatsioon, mis tagab kvaliteedinõuete sarnasuse ning kvaliteeti tagavate karakteristikute määramise ühtsustamise.

RAVIMVORMIDE KLASSEFIKATSIOONID

Ravimvormide klassifikatsioone on aegade jooksul koostatud väga mitmeid ja klassifikatsiooni loomise aluseks on olnud ravimi agregatolek, valmistamise tehnoloogia, välimus, struktuur või ka mõni muu kriteerium (2). Ravimvormid on lihtsaim jaotada agregatoleku järgi kolmeks suureks klassiks – vedelad, pooltahked ning tahked –, kuid see

klassifikatsioon ei taga kuidagi kasutatavate ravimite biofarmatseutilist kvaliteeti. Kui 1950. aastate alguses oli defineeritud ligikaudu 110 ravimvormi ning püüdi nn ravimite manustamise universaalsete keskkondade loomise poole, siis 1960. aastad tõid kaasa suure pöörde ravimvormide arengus ning selliste nn elegantsete süsteemide loomise, mida polegi võimalik lihtsalt klassifitseerida.

Nii nagu paljudel muudelgi elualadel püütakse praegu ka farmaatsias liikuda erinevate farmakopöa nõuete ühtsustamise poole ja seetõttu on üha olulisemal kohal mõistete ühene defineerimine või kirjeldamine, et saadud lõpptulemus vastaks kindlatele kvaliteedikriteeriumidele. Järjest enam disainitakse ning töötatakse välja spetsiifilisi uudseid ravimvorme, kus raviaine jõudmine sihtmärkrakuni või/ja raviaine vabanemine ravimvormist on rangelt kontrollitud ning toime avaldumine täpselt ennustatav. Et raviaine käitumisest organismis, pidades silmas just ravimvormist vabanemist, alati üheselt aru saada ning osata seda ka ravi efektiivsuse suurendamiseks õigesti kasutada, on võetud kasutusele ravimvormide klassifikatsioon, mis põhineb standardterminitel.

MIS ON FARMAKOPÖA?

Farmakopöad on sellised ravimite kvaliteedinõuete ja kontrollimeetodite kogumikud, mille eesmärk on tagada tööstuslikult toodetud ravimpreparaatide, toime- ja abiainetega kvaliteet ning ohutus (9). Farmakopöasid arendatakse ja täiustatakse pidevalt, ka on suund erinevate riikide või piirkondade (Euroopa, USA, Jaapan) farmakopöades sisalduvate nõuete ühtlustamisele.

Esimene Euroopa farmakopöa väljaanne ilmus aastal 1969 ja sisaldas 120 nn monograafiat, praegu kehtiv versioon on kaheksas, mis ilmus juulis 2013 ning sisaldab juba üle 2200 nn monograafia, 340 üldise illustreeritud peatüki ning andmeid ligikaudu 2500 reaktsiooni kohta (10).

Eesti on Euroopa farmakopöa konventsiooniga ühinenud aastal 2002 (2). Alates Euroopa farmakopöa 8.0 versioonist seda farmakopöad enam paberil välja ei anta. Praegu on vaba ligipääs Euroopa farmakopöa viiendale versioonile interneti vahendusel (<http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/>), paberil Euroopa farmakopöaga (7. väljaanne) saavad TÜ raamatukogu lugejad tutvuda raamatukogu filiaalis TÜ farmaatsia instituudis. Tartu Ülikooli e-andmebaaside kaudu on võimalik saada ligipääs ka uuemale (8.0–8.4) versioonile.

EUROOPA FARMAKOPÖA RAVIMVORMIDE KLASSIFIKATSIOON

Euroopa farmakopöas (5) kasutusel olev klassifikatsioon, mille aluseks on ühel ajal nii ravimvormi agregaatolek, manustamisviis kui ka manustamiskoht, on praegu üks levinumaid klassifikatsioone. Selline ravimvormide kombineeritud klassifikatsioon on oluline just ravi seisukohalt, sest sel puhul jälgitakse eelkõige manustamiskohast tulenevate kvaliteedinõuete ühtsust, tagatakse, et sobivas ravimvormis organismi viidud ravimid oleksid optimaalselt efektiivsed, maksimaalselt ohutud ja võimalikult reprodutseeritava kvaliteediga ehk usaldusväärsed.

Praeguses Euroopa farmakopöas (5) on ravimvormide nn monograafiad koondatud ühtseks peatükiks, kus nad on väga täpselt defineeritud ja klassifitseeritud ning nende iseloomustamiseks kasutatakse just täpselt neid termineid, mis on farmakopöas (või standardterminite nn monograafias) toodud. Ajas aga standardterminid (loodud ravimi, ravimvormi, manustamisviisi ja kasutatavate pakendite kirjeldamiseks) ja seega ravimvormide definitsioonid muutuvad, sest ravimvormid arenevad ja täiustuvad. Seega on ravimvormide täpne klassifitseerimine võimalik ja klassifikatsioone saab luua, kasutades kehtivaid termineid.

Praegu kehtiv ravimvormide üldine klassifikatsioon on lühen-

datud kujul toodud tabelis 1, lisaks on võimalik täpsema ja laiendatud klassifikatsiooniga tutvuda farmaatsiterminoloogia raamatus (2). Iga üldise ravimvormi alajaotuse saab omakorda jagada konkreetsemateks täpsustatud ravimvormideks, millest tuleb juttu edaspidi.

Konkreetsete ravimvormide klassifikatsioonil määratakse esmalt ära manustamise koht, seejärel lisatakse sinna täiendid. Nii tekivad küll väga pikad nimetused, kuid need on korrektsed ja määravad täpsemalt ära vajalikud kvaliteedinõuded. Nimetuse kujunemisel lisatakse täiendusi järgmiselt: esmalt manustamise

koht (peroraalne, parenteraalne ...), seejärel seda täpsustatakse kas imendumise või toime avaldamise koha lisamisega (bukaalne, gingivaalne ...), ravimi füüsikalise vormi määramisega (lahus, pulber ...), ravimpreparaadi vormi (tablett, kapsel ...) ning selle täpsustamisega (pehmekapsel, kaetud tablett ...). Ka toimekestus, toimeaine vabanemise kiirus, -koht, -mehhanism (toimeainet pulsatsioonil vabastav, toimeainet prolungeeritult vabastav ...) või täpsustatud kasutamise viis (tablett suuloputuslahuse valmistamiseks ...) on klassifitseerimisel olulised (2).

Tabel 1. Ravimvormide üldine klassifikatsioon

Ravimvormi nimetus inglise keeles	Ravimvormi nimetus eesti keeles
<i>Capsules</i>	Kapsel/kapslid
<i>Chewing gums, medicated</i>	Ravimnäriskummid
<i>Ear preparations</i>	Kõrvapreparaadid
<i>Eye preparations</i>	Silmapreparaadid
<i>Foams, medicated</i>	Ravimvahud
<i>Granules</i>	Graanulid
<i>Intramammary preparations for veterinary use</i>	Intrammaarsed ravimvormid (vet)*
<i>Intraruminal devices</i>	Intraruminaalsed ravivahendid
<i>Intrauterine preparations for veterinary use</i>	Intrauteriinsed ravimvormid (vet)
<i>Liquid preparations for cutaneous application</i>	Vedelad naharavimvormid
<i>Liquid preparations for oral use</i>	Vedelad suukaudsed ravimvormid
<i>Nasal preparations</i>	Ninaravimvormid
<i>Oromucosal preparations</i>	Suuõõneravimvormid
<i>Parenteral preparations</i>	Parenteraalsed ravimvormid
<i>Patces, transdermal</i>	Transdermaalsed plaastrid
<i>Powders for cutaneous application</i>	Nahapulbrid
<i>Powders, oral</i>	Suukaudsed pulbrid
<i>Premixes for medicated feeding stuffs for veterinary use</i>	Ravimsööda eelsegud
<i>Preparations for inhalation</i>	Inhaleeritavad ravimvormid
<i>Preparations for irrigation</i>	Loputuslahused
<i>Pressurised pharmaceutical preparations</i>	Rõhukonteinerites olevad ravimvormid
<i>Rectal preparations</i>	Rektaalsed ravimvormid
<i>Semi-solid preparations for cutaneous application</i>	Pooltahked naharavimvormid
<i>Sticks</i>	Pulgad
<i>Tablets</i>	Tabletid
<i>Tampons, medicated</i>	Ravitampoovid
<i>Vaginal preparations</i>	Vaginaalsed ravimvormid
<i>Veterinary liquid preparations for cutaneous application</i>	Vedelad naharavimvormid (vet)

* Märges „vet“ näitab, et terminit kasutatakse ainult veterinaarias.

TAHKETE RAVIMVORMIDE JAOTUS TOIMEAINE VABASTAMISE ALUSEL

Lisaks nn üldmonograafiatele on Euroopa farmakopöa sõnastikus defineeritud hulk termineid ravimvormide kohta, mida kasutatakse, kuid ei defineerita ravimvormide nn üldmonograafiates. Lisaks sellistele lihtsatele ravimvormidele nagu lahus, emulsioon ja suspensioon on nende standardterminite juures toodud täpsed definitsioonid erineva kiiruse ja mehhanismiga raviainet vabastavate tahkete ravimvormide kohta. Olgu nad siinkohal ka esitatud:

Toimeainet konventsionaalselt vabastavad ravimvormid (conventional-release dosage forms). Toimeainet konventsionaalselt vabastavad ravimvormid on ravimvormid, millest toimeaine vabanemine ei ole taotluslikult modifitseeritud spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Tahke ravimvormi korral sõltub toimeaine vabanemine oluliselt selle põhilistest omadustest. Ekvivalentne mõiste: toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm (*immediate-release dosage form*).

Toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimvormid (modified-release dosage forms). Toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimvormid on ravimvormid, millel võrreldes samal teel manustatava toimeainet konventsionaalselt vabastava ravimvormiga on erinev toimeaine(te) vabanemise kiirus ja/või vabanemise koht. Taotluslik modifitseerimine saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide hulka kuuluvad toimeainet prolungeeritult (*prolonged-release*), viivitatult (*delayed-release*) ja pulseerivalt (*pulsatile-release*) vabastavad ravimvormid.

Toimeainet prolungeeritult vabastavad ravimvormid (prolonged-release dosage forms). Toimeainet prolungeeritult vabastavad ravimvormid on toimeainet

modifitseeritult vabastavad ravimvormid, millest toimeaine vabanemine on aeglasem kui toimeaine vabanemine samal teel manustatud toimeainet konventsionaalselt vabastava ravimvormi puhul. Prolungeeritud vabanemine saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Ekvivalentne mõiste: toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm (*extended-release dosage form*).

Toimeainet pulseerivalt vabastavad ravimvormid (pulsatile-release dosage forms). Toimeainet pulseerivalt vabastavad ravimvormid on toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimvormid, mis vabastavad toimeainet võrdsete ajavahemike järel võrdsete osahulkadena. See saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga.

Toimeainet viivitatult vabastavad ravimvormid (delayed-release dosage forms). Toimeainet viivitatult vabastavad ravimvormid on toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimvormid, millest toimeaine(te) vabanemine on edasi lükatud. Viivitatult vabanemine saavutatakse spetsiaalse koostise ja/või tootmismeetodiga. Toimeainet viivitatult vabastavate ravimvormide hulka kuuluvad ka gastroresistentsed ravimvormid, nagu neid määratletakse peroraalsete tahkete ravimvormide nn üldmonograafiates (2).

NN ELEGANTSSED RAVIAINETE MANUSTAMISE SÜSTEEMID

Nagu eeltoodust nähtub, lihtsalt „tabletti“ ei eksisteerigi. Lihtsaim tabletikujuline ravimvorm on katmata tablett, mis vabastab toimeainet konventsionaalselt. Nüüdisaja nn elegantsed raviainete manustamissüsteemid on sageli veel farmakopöades defineerimata ning nad on kasutusele läinud näiteks nende esmase patentnime-tuse järgi nagu Zydis™-süsteem, mis tähistab praegu krüodehüdratatsioonil (külmkuivatamisel) saadud raviainet aktseleeritult

vabastavat suus dispergeeruvat tabletti. Raviainet aktseleeritult vabastavast süsteemist peab ühe minuti jooksul vabanema 80% toimeainest. Konventsionaalsete ravimpreparaatide puhul on nad kvaliteedile vastavad, kui 75% raviainest vabaneb ravimvormist 45 minutiga (5).

Nn elegantsete süsteemide alla tuleb kindlasti arvata hulk raviainet modifitseeritult vabastavaid süsteeme, kus raviaine pikaajaline vabanemine või ka kindlas sihtmärkelundis vabanemine on saavutatud väga erinevaid tehnoloogilisi võtteid kasutades. Raviaine vabanemist võivad reguleerida manustamissüsteemides toimuvad füüsikalised, keemilised või bioloogilised protsessid, reguleerivaks teguriks võib olla ka süsteemiväline energia. Nii on osmootne rõhu aktiveeritud süsteemid (osmootne pump Oros™ või Osmet™), sobivate pindaktiivsete ainete kombinatsioonide lisamisel seedetraktis tekkivad iseemulgeeruvad mikroemulsioonid, ravimite sihitamissüsteemide tekitamine raviaine viimisega spetsiaalsete ligandidega liposoomide sisse (liposoomid pole ravimvorm, vaid vaheprodukt ravimvormi valmistamisel) ja mitmed teisedki tänapäevased modifitseeritud vabanemisega nn elegantsed süsteemid (9).

KIRJANDUS

- Hinrikus T, Raal A. Farmaatsiaterminoloogia ekspertkomisjoni 15 tegutsemisaastat. Eesti Arst 2014; 93:548–50.
- Hinrikus T, Jaamaste M, Kikas Ejt (koost.). Farmaatsiaterminoloogia. Tartu: Ravimiamet; 2010.
- Ravimiseadus (16.12.2004). RT I 2005, 2, 4; viimati muudetud 22.12.2014. <https://www.riigiteataja.ee/akt/RavS>.
- Aulton's Pharmaceuticals. The design and manufacture of medicines. Aulton ME, Taylor KMG, eds. 4th ed. Churchill Livingstone; 2013.
- European Pharmacopoeia 8, 2013. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.htm> (veebr., 2015).
- Buckley ST, Frank KJ, Fricker K, Brandl M. Biopharmaceutical classification of poorly soluble drugs with respect to “enabling formulations”. EJP 2013;50:8–16.
- Hidalgo RB, Sheehan DV. Trazodone extended release for major depressive disorder. Current Psychiatry 2010;12:76–84.
- Perrie Y, Rades T. Pharmaceuticals – Drug Delivery and Targeting. London: Pharmaceutical Press; 2010.
- Modern Pharmaceuticals. Florence AT, Siepmann J, eds. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2009.
- European Pharmacopoeia. http://en.wikipedia.org/wiki/European_Pharmacopoeia (veebr., 2014).