

## A magisztrális gyógyszerkészítés hazai és nemzetközi helyzetének áttekintése

Vida Róbert György, Botz Lajos

### Bevezetés

Az utóbbi évben a nemzetközi sajtóban és Magyarországon is napirendre került a magisztrális gyógyszerkészítés kérdésköre és számos vonatkozásban vetődött fel a jelen gyógyszerterápiás gyakorlatban betöltött szerepe. Az egyedi gyógyszerkészítés a napjaink gyógyításában mintha keresné a helyét. A kérdésben érintettek nézőpontja eltérő:

- *A betegek* úgy érzik, az egyedi gyógyszerkészítés elrendelésével az orvos kitüntetett figyelmet szentel nekik. Annak ellenére, hogy általában neheztelnek, ha esetenként vissza kell menni a patikába egy-egy készítményért, egy dedikáltan számukra készített gyógyszer esetében eltekintenek a kényelmetlenségtől. Sőt, a magisztrális készítmények alkalmazása növeli a betegek bizalmát, pozitív hatással van a terápiás együttműködésre, amiben a készítmények költségghatékony mivolta is szerepet játszik.
- *Az orvosok* egy része nem szeret egyedi összetételű recepteket írni, nehézkesnek tartja, viszont a szabványos előíratok és gyári készítmények számítógépes felírása az ő mindennapi munkájukat is megkönnyíti.
- *A gyógyszerészek* az orvosokhoz hasonlóan megosztottak: a gyógyszerek előállítása munka- és időigényes, ezzel szemben a „haszon” nem túl nagy, ám a szakmai hivatástudat és a hagyomány iránti elkötelezettség sokaknál mégis a gyógyszerkészítés irányába dönti a mérleg nyelvét.

### Milyen tevékenységek sorolhatóak a magisztrális gyógyszerkészítés keretei közé?

A gyógyszerterv (2005. évi XCV. törvény, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról) alapján magisztrális gyógyszerkészítmény „a gyógyszerkészítmény, amelyet a gyógyszerész a gyógyszertervben a Magyar, illetve Európai Gyógyszerkönyv vagy a Szabványos Vény minta Gyűjtemény (FoNo) rendelkezései alapján, orvosi előírásra vagy a Gyógyszerkönyv szerint saját kezdeményezésére készít és a gyógyszerterv által ellátott betegek kezelésére szolgál.” A meghatározás alapján a magisztrális gyógyszerkészítés keretei közé sorolható

- a gyógyszertervben az orvos által felírt

- egyedi és

- szabványos (officinalis) összetételek elkészítése és – a hivatalos gyógyszerkönyvi és FoNo-s alapkészítmények gyógyszertervi előállítására.

A gyógyszerész saját kezdeményezésére is készíthet gyógyszert. Itt megjegyzendő, hogy ezen termékkör nagy részét a kozmetikai készítmények (hidratáló és bőrápoló kenőcsök, krémek) teszik ki és számos esetben eredményes marketing eszközként szolgálhatnak. A jogszabályi definícióban említett Gyógyszerkönyv és Szabványos Vény minta Gyűjtemény a gyógyszerkészítéshez felhasználható anyagok tárára is meghatározza. Az esetlegesen új, az előzőekben felsorolt hivatalos kiadványokban még nem szereplő, a gyógyszerkészítéshez felhasználható gyógyszeranyagokat a Gyógyszerészeti Államigazgatási Szerv (GYEMSZIOGYI) által folyamatosan frissített, ún. „pozitív lista” tartalmazza [2].

Megemlítendő, hogy bizonyos korlátozásokkal gyári készítmények (forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek) is alkalmazhatóak magisztrális gyógyszerkészítmények alkotórészeként. A készítés előtt a gyógyszerésznek az alábbiakról kell meggyőződnie a „specialitás” kapcsán [3]:

- a) a hatóanyag nem szerezhető be,
- b) a hatóanyag a magisztrális gyógyszerformában a készítés és a várható felhasználás ideje alatt változást nem szenved (nem bomlik),
- c) segédanyagai nem befolyásolják kedvezőtlenül az elkészített gyógyszerforma hatását és eltarthatóságát.

A fenti feltételek teljesülése a mindennapi gyakorlat során azonban sokszor megkérdőjelezhető. A gyógyszeralapanyagokból, illetve a gyári készítmények gyógyszeralkotórészként való felhasználásával történő gyógyszerkészítésen túl a gyári gyógyszerkészítmények alkalmazási előirat alapján történő előkészítése („reconstitutio”) is gyógyszerkészítésnek tekinthető.

A törvényi definíció a gyógyszerkészítés helyét is megadja. Gyógyszert készíteni közforgalmú és intézeti gyógyszertervben lehet. A gyári készítmények alkalmazási előirata alapján történő előkészítése („reconstitutio”) a készítmények alkalmazási előiratában szereplő feltételek alapján valósulhat meg. Az előkészítés alatt azt a műveletet értjük, mely során a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszert az alkalmazási előirat, illetve a betegájékoztató szerinti fel-

használásra alkalmassá tesszük. Helyszínéül, amennyiben lehetséges, az intézeti gyógyszerertár választandó (alacsony kockázatú folyamat esetén a kórteremben is elvégezhető) [1, 4].

A magisztrális készítmények gyógyszerellátásban betöltött szerepének megértéséhez szükséges foglalkoznunk a gyógyszerkészítési követelményekkel is. A gyógyszergyártással ellentétben a gyógyszerkészítéshez szükséges feltételek megteremtéséről minden működési engedéllyel rendelkező gyógyszerertárnak gondoskodnia kell, felügyeletét az egészségügyi államigazgatási szerv (ÁNTSZ) látja el [5].

Kiemelendő, hogy a gyógyszerkészítmények előállításának alapkövetelményeit a hatályos Magyar Gyógyszerkönyv és Szabványos Vényminta Gyűjtemény szabja meg [1].

A magisztrális előállítás esetében a további követelményeket a GYEMSZI-OGYI által kiadott módszertani levelek, irányelvek és listák képezik, melyek a szerv honlapján a gyógyszerészeti módszertan és lista menüpontok alatt érhetőek el [2].

### ***A magisztrális gyógyszerkészítés helye és létjogosultsága Magyarországon***

Annak ellenére, hogy a gyári készítményekhez viszonyítva érték szerint a vénykiváltások csekély hányadát (1-4 %) teszik ki a magisztrális receptek, a gyógyszerek mennyiségi felhasználásának jellemzésére szolgáló napi kezelési egységekben kifejezett arányok (8-12%) nagyobb jelentőséget mutatnak. Az eltérés oka a készítmények árképzésében keresendő. A magisztrális készítmények árában nem jelenik meg a marketing költség, mely a gyári készítmények árának jelentős részét képezi. Az olcsóság mellett a „specialitások” által nem lefedett területek ellátása is megoldható a gyógyszerkészítés eszközével.

A gyógyszerkészítés szempontjából kiemelt terület-

nek számít a bőrgyógyászat, gyermekgyógyászat, szemészet, fül-orr-gégészet és nőgyógyászat [6]. Az előbb felsorolt szakterületek gyógyszerfejlesztési szempontból nem tartoznak a kiemelt haszonnal kecsegtető szektorok közé. Ez ugyancsak igaz a ritka betegségek és a geriátriai készítmények fejlesztésére is.

A gyógyszerkészítés eszközéhez nyúlhatunk abban az esetben is, ha egy gyári készítmény valamely okból (átmeneti termékhiány, törzskönyvből való törlés) elérhetetlenné válik [7]. A fent említett helyzetek is jól példázzák, hogy a magisztrális gyógyszerkészítésnek helye van a hazai gyógyszerellátásban. Az **1. ábra** összefoglalóan mutatja be, hogy milyen esetekben lehet szükség a gyógyszerkészítésre.

### ***A hazai magisztrális gyógyszerkészítés előnyei és hátrányai***

A továbbiakban tárgyalásra kerülő előnyök és hátrányok jól szemléltetik a hazai gyógyszerkészítés jelen helyzetét.

Az *előnyök* közül kiemelendő az egyénre szabott gyógyszeres terápia biztosítása, melyek közül az élre kívánkozik a már említett speciális betegcsoportok (gyermekgyógyászat, geriátria, ritka betegségekben szenvedők) gyógyszerelése. Egyes összetevőkre való érzékenység is kivédhető egyedi készítmények előállításával, továbbá a gyógyszerhiányok okozta ellátási gondok egy része szintén enyhíthető a gyógyszerkészítés eszközével. További előnyként említhető a gyógyszerertárban készített gyógyszerek beteg-együttműködést javító hatása is, melyben a készítmények költség-hatékony mivolta is szerepet játszik.

*Hátrányként* a gyógyszerertári minőségbiztosítás és standardizálás hiányosságait lehet kiemelni [6]. A legutóbbi Szabványos Vényminta Gyűjtemény (FoNo VII.) 2003-ban került kiadásra, felülvizsgálata sürgetően szükséges, hiszen a vényminták jelentős része elavult, továbbá egyes gyógyszeralapanyagok (pl.: Xanthani gummi, Fuchsinum) beszerzése sem lehetséges.

Számos, a „magizás” ellen szóló érv utal a magisztrális készítmények előállításának munka- és időigényességére, és arra a tényre, hogy ezt a jelenlegi finanszírozási rendszer nem képes kompenzálni. Összességében elmondható, hogy az előnyök meghaladják a hátrányokat, viszont a jelenlegi rendszer átalakítás nélkül nem képes a gyógyszerellátás ezen szegmensének fenntartására [6, 10].

<p><b>Elérhetetlen készítmény, hiánycikk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyógyszergyártói preferenciák</li> <li>• Gyártói döntés (gyártás megszüntetés)</li> <li>• Hatósági döntés (forgalomból való kivonás)</li> <li>• Megnövekedett igény</li> <li>• Egyéb</li> </ul>	<p><b>Különleges betegigények</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Speciális betegcsoportok (pl.: pediátriai, geriátriai, várandósság)</li> <li>• Egyéni érzékenység, allergia</li> <li>• Nem megfelelő beteggyüttműködés (pl.: kellemetlen íz)</li> </ul>
<p><b>Különleges termékigények</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individualizált és/vagy kombinációs készítmények</li> <li>• Árva gyógyszerek</li> <li>• Veteriner készítmények</li> <li>• Klinikai vizsgálati készítmények</li> </ul>	
<p><b>1. ábra: Milyen esetekben lehet szükség a gyógyszerkészítésre? [8, 9]</b></p>	

### A „Rectodelt-ügy”, mint a hazai helyzetet jellemző „állatorvosi ló”

A magyarországi magisztrális gyógyszerkészítés számos jellemzőjét a „Rectodelt-ügy”-ként elhíresült, a médiában is jelentős figyelmet kiváltó eset részletesebb vizsgálatával és bemutatásával lehet feltárni.

A Rectodelt végbélkúp a kórházi kezelés és az esetleges intenzív ellátás megelőzésére csecsemő- és kisdedkori *laryngitis subglottica*-ban (pszeudokrupp) alkalmazható (egyes esetekben életmentő) készítmény, mely prednizon hatóanyagot tartalmaz [11]. A **I. táblázat** a hazánkban elérhető prednizon tartalmú készítményeket mutatja be.

Egy, a népszerű közösségi oldalon terjedő körlevél (2012.

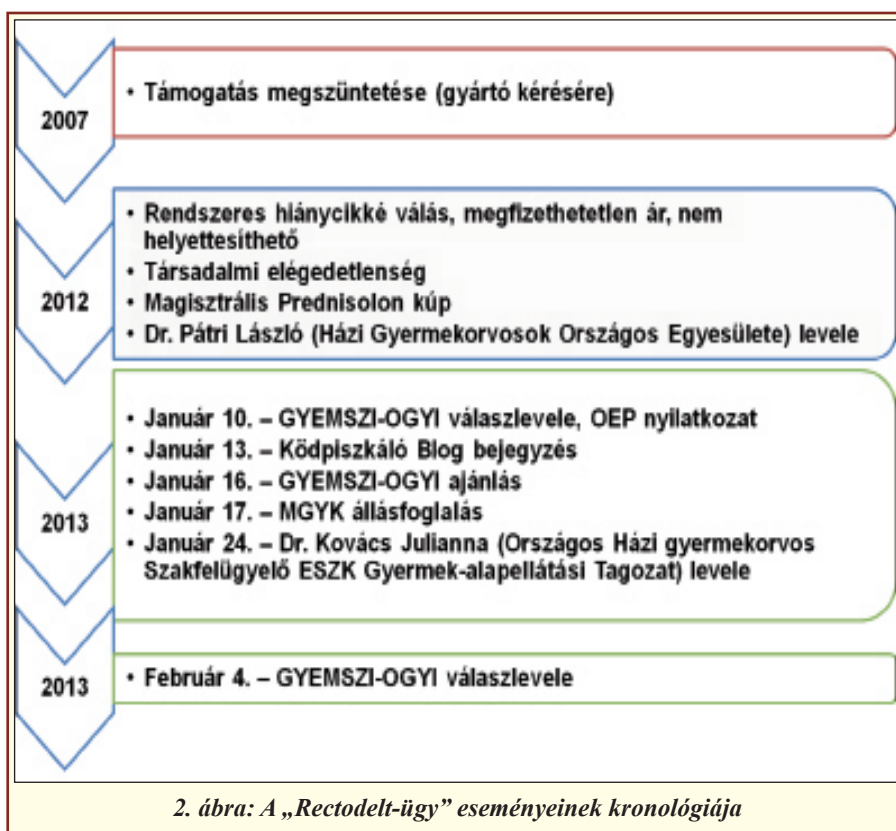
december) a Rectodelt végbélkúp árának nagymértékű növekedéséről, a magisztrálisan előállított prednizonon rektális készítmény olcsóságáról és a két készítmény azonosságáról, valamint az ehhez kapcsolódó felháborodásról és a gyógyszeripar profitorientáltságáról írt. A levél a kisgyermekes anyukák közötti lavinát indított el, melynek következtében az ügy nagy publicitást kapott. A „Rectodelt-ügy” megismert eseményeit időrendben a **2. ábra** foglalja össze.

2012 decemberében *Pátri László*, a Házi Gyermekorvosok Országos Egyesületének (HGYE) alelnöke a Rectodelt kúp magisztrális készítménnyel történő kiváltásával kapcsolatosan kereste meg az Országos Gyógyszerészeti Intézetet [12].

Az OGYI január 10-ei válasza, mely a farmakológiai és finanszírozásbeli tudnivalókat is tartalmazta, a Németországban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező prednizonon hatóanyag tartalmú készítményt (Klismacort 100 mg rektális kapszula) is megemlíti a kúp elkészítésének technológiája mellett (lásd későbbi nyilatkozat) [13].

A téli hónapokban tovább gyűrűzött a „Rectodelt-ügy”. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) közleményében tagadta a végbélkúp támogatásának megvonásáról szóló híreket és tájékoztatásul közölte, hogy 2007-ben a gyártó kérelmezte a kúp támogatott gyógyszerek köréből történő törlését és az OEP ilyen esetben köteles a kérésnek megfelelően eljárni.

A fogyasztó így teljes árat fizet a gyári készítményért a patikában. Az OEP továbbá kitért arra is, hogy a gyári készítmény hatóanyagából készült magisztrális



készítményt 50%-os támogatásban részesíti [14]. Itt megjegyzendő, hogy a készítmény hatóanyaga a prednizon, mely a közlemény kiadásának időpontjában (2013. január 10.) még nem szerepelt az OGYI magisztrális gyógyszerek készítéséhez felhasználható gyógyszeranyagokat tartalmazó listáján („pozitív lista”) [15].

A Ködpszikáló Blog gyógyszerésze is egy terjedelmes bejegyzést szánt a témának (2013. január 13.). Az előzőek ismertetése mellett a két hatóanyag farmakológiai jellemzését, a rektális alkalmazás lehetséges veszélyeit és helyettesíthetőséget járta körbe [16].

A kialakuló helyzetre 2013. január 16-án hírlevélben reagált a GYEMSZI-OGYI. Ajánlásai alapján a prednizonon alapanyagból készíthető magisztrális kúp a Rectodelt-kúp helyettesítésére alkalmazható pszeudokrupp gyermekek számára. A két hatóanyag ekvivalens dózisa 30 mg és a kúp készítéséhez vivőanyagként Adeps solidus 50 és Adeps solidus compositus egyaránt használható. Az Intézet álláspontja szerint az esetleges ülepedés gátláshoz és a hatóanyag könnyebb szuszpendálhatóságának érdekében kis mennyiségű Acidum silicicum colloidalis alkalmazása is indokolt lehet. Felhívja a figyelmet még arra is, hogy a prednizonon hatóanyag tartalmú tabletták magisztrális kúpban történő felhasználása nem javasolt (OGYI-P-70-2005 módszertani levél – 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet). Az ún. „pozitív lista” 2013. január 18-án kiegészült a prednizon hatóanyaggal [17].

2013. január 17-én a Magyar Gyógyszerészeti Kamara is állást foglalt a „Rectodelt-ügyben”. A betegek

## I. táblázat

## Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező Rectodelt készítmények [2]

Gyógyszer neve	Kiszerelés	Hatóanyag	ATC-kód	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kiadhatóság	Státusz	Engedélyezés dátuma
Rectodelt 30 mg végbélkúp	2x, 4x, 6x	prednizon	H02AB07	Biotech GmbH Magyarországi Fióktelepe	vényköteles	TK	1996.08.07
Rectodelt 100 mg végbélkúp	2x, 4x, 6x	prednizon	H02AB07	Biotech GmbH Magyarországi Fióktelepe	vényköteles	TK	1996.08.07

biztonságos és folyamatos gyógyszerellátását célzó további intézkedéseket, valamint az ügy során felmerülő kérdések megválaszolását sürgette [18].

2013. január 24-én Kovács Julianna, az Országos Házi Gyermekorvos Szakfelügyelő Egészségügyi Szakmai Kollégium Gyermek-alapellátás Tagozat elnöke további kiegészítésekkel és kérdésekkel kereste meg levelében az OGYI-t [8]. A megkeresés fő tárgya a két készítmény helyettesíthetőségének kérdése. A tagozat véleménye szerint a magisztrális kúp farmakokinetikai paramétereinek megismerése után a két készítmény összehasonlító, kettős vak, kis elemszámú vizsgálata szükséges ennek bizonyítására.

Amennyiben a gyári készítmény „helyettesítésére” ajánlható a magisztrális kúp, annak helyes elkészítési formulájának FoNo-ba való felvételét is indokoltnak tartotta levelében a tagozat.

A GYEMSZI-OGYI részéről a következő válasz érkezett (2013. február 4.) [15]:

1. A Rectodelt készítmény kiváltására a prednizon vagy prednizolon magisztrális kúp mutatkozik a legmegfelelőbb választásnak.
2. Az új magisztrális készítmény nem a Rectodelt helyettesítését szolgálja, hanem mint új készítmény alternatívát kínál a kruppos gyerekek kezelésében.

Az események sorozatát végigkövetve számos kérdés merül fel (**II. táblázat**).

#### Az egyedi gyógyszerkészítést felmérő vizsgálat

A „Rectodelt-ügy” kapcsán számos, a magyarországi magisztrális gyógyszerkészítést érintő probléma felszínre került. Ezért az esetet alaposabb vizsgálatnak vetettük alá, melynek célja nem az ellenőrzés, hanem a reális képalkotás elősegítése és a valósággal való szembenézés volt.

A vizsgálatunk részeként kiválasztottuk a „Rectodelt-ügy”-ben szereplő prednizolon végbélkúpot és a **II. táblázatban** található, egy magisztrális végbélkúp gyógyszerészeti elkészítésének megítélésére vonatkozó szempontrendszer alapján felmértük a magisztrális gyógyszerkészítés jelen helyzetét. A szempontrendszer (**III. táblázat**) összeállításához a VIII. Magyar Gyógy-

szerkönyv vonatkozó cikkelyei, a GYEMSZI-OGYI az embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére szolgáló OGYI- P-25-2010 irányelve és az amerikai egyesült államokbeli *International Academy of Compounding Pharmacists* (IACP) által összeállított Gyógyszerkészítő Gyógyszertár Értékelő Kérdőív (Compounding Pharmacy Assessment Questionnaire, CPAQ) szolgált.

#### Eredmények

A készítmények beszerzése vénykiváltás útján történt. 18 közfoglalmú gyógyszertárat (6 fővárosi és 12 vidéki) kerestünk fel és összesen 9 készítményt sikerült beszerezni. Ez mindössze 50%-os vénykiváltási hatékonyságot mutat, mely hűen tükrözi a magisztrális vények gyógyszerészeti fogadtatását. Az összképet tovább árnyalja, hogy az összes készítmény vidéki patikából származott! A hat véletlenszerűen kiválasztott fővárosi gyógyszertárból nem sikerült kúpokhoz jutnunk. A fővárosi gyógyszertárak mindegyikében az alapanyag hiányával indokolták a magisztrális recept be nem fogadását. Megjegyzendő, hogy a hatból az egyik gyógyszertár vállalta volna a kúpok prednizolon hatóanyagú tablettákból történő elkészítését, annak ellenére, hogy tisztában voltak ennek helytelenségével. A vénykiváltások során öt készítményhez azonnal hozzájutottunk (laborált prednizolon kúpok) és 4 készítményt 1 napon belül kézhez kaptunk. A beszerzett kúpok a **3. és 4. ábrán** láthatóak.

A készítmények organoleptikus vizsgálata során szembeötlő volt a többféle kúpdoboz és ezen másodlagos csomagolóanyagok nem megfelelő tisztasága. Megdöbbenésünkre egy esetben a kasírozott alufólia helyett háztartási alufólia került a kúpokra elsődleges csomagolóanyagként. A vizsgált kúpdobozok szignatúrája egyik készítmény esetében sem volt teljes.

A gyógyszer technológiai vizsgálatok során a megfelelő sajátságok és tömegre vonatkozó paraméterek mellett a kúpok homogenitása a vizsgált minták 66 %-ában nem felelt meg az egyedi magisztrális gyógyszerkészítmények minősítésére szolgáló vonatkozó OGYI irányelvnek.

## II. táblázat

## A „Rectodelt-ügy” kapcsán felmerülő kérdések

1. Előfordulhat, hogy egyéb készítmények is elérhetetlenné válnak a megnövekedett ár (támogatás megszűnése) következtében? Felkészültünk rá? Megelőzhető?
2. Az életmentő gyógyszerek ellátása minden esetben megoldott?
3. Mi alapján és milyen tudományos bizonyíték tükrében került kialakításra a prednizolon tartalmú magisztrális kúp?
4. Milyen javallattal került kialakításra a prednizolon tartalmú magisztrális kúp?
5. Mi a helyes elkészítés? Hogyan ellenőrizhető a készítmény?
6. Mi alapján helyettesíthető egy gyári készítmény magisztrális készítménnyel?
7. Készíthető prednizon kúp gyógyszerértárban? Hogyan készítsük? Helyettesíthető ezen készítménnyel a gyári készítmény? Milyen esetekben?
8. Hogyan valósul meg ezen magisztrális gyógyszerkészítmények követése? Milyen információink vannak a biztonságosságukról?
9. Hogyan tovább?

## III. táblázat

## Egy magisztrális végbélkúp gyógyszerártári elkészítésének megítélésére szolgáló szempontrendszer – végbélkúp [20, 21, 22]

Szempontrendszer	Megjegyzés
<b>I. A vény beváltására vonatkozó információk</b>	
1. Magisztrális összetételű recept fogadása	
2. Magisztrális összetételű recept elkészítése – időfaktor	
<b>II. A magisztrális gyógyszerkészítmények minőségére vonatkozó információk</b>	
1. Sajátságok	Organoleptikus, gyógyszertechnológiai, gyógyszeranalitikai vizsgálatok
2. Összetétel vizsgálat [azonosítás (hatóanyag, segédanyagok), hatóanyag mennyiségi meghatározása]	
3. Homogenitás	
4. Csomagolás vizsgálata (elsődleges, másodlagos, szignatúra)	
5. Az átlagtömeg eltérése a jelzettől / Az adagolási egységek egységessége (2.9.40*)	
6. Az egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegtől / A tömeg egységessége (2.9.5*)	
7. Az oldódás, olvadás vizsgálata	
8. Kioldódás (2.9.42*)	
<b>III. Egyéb észrevételek</b>	
1. Lejárati idő (Stabilitás)	
2. Gyártási szám (Dokumentáció)	

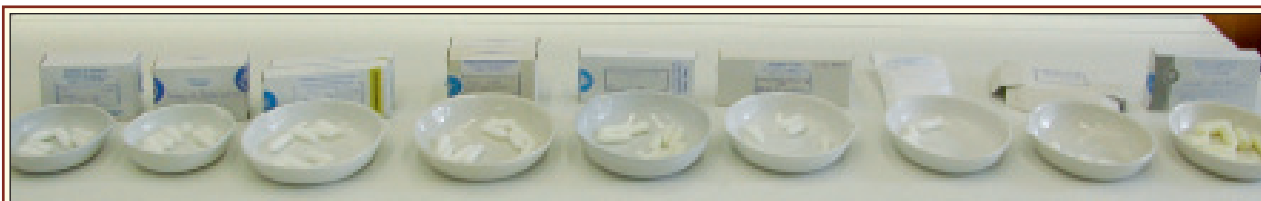
\*A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv fejezetszáma

A készítmények organoleptikus és gyógyszertechnológiai vizsgálatainak eredményeit a **IV. táblázat** foglalja össze.

A hatóanyag azonosítására a VII. Magyar Gyógyszerkönyv azonossági vizsgálatát, valamint vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatot alkalmaztunk. A kromatográfiás kifejlesztéshez HPTLC-Kieselgel 60 F<sub>254</sub> réteget (10 x 20 cm), eluensként kloroform és metanol 93 : 7 arányú elegyét és telítetlen kamrát alkalmaztunk. A kifejlesztési hossz 7 cm volt. A detektálást 254 nm-en végeztük. Az azonos módon felvitt minták

kromatogramjai alapján megállapítottuk, hogy az összes készítmény tartalmazta a hatóanyagot. Bomlástermékeket nem mutattunk ki.

A hatóanyag tartalmi meghatározásához spektrofotometriás módszert használtunk: 30 mg prednizolonon ekvivalens mennyiségű kúp részletet helyeztünk egy főzőpohárba. Hozzáadtunk 20,0 ml R-etanol és a kúpot vízfürdőn melegítve megolvasztottuk. Eltávolítottuk az olvadékokat a vízfürdőről és alkalmanként megkeverve hagytuk kihűlni, majd leszűrtük. Tiszta oldatot kaptunk. Az oldat abszorbanciáját 243,5 nm



3. ábra: A vizsgált prednizolon kúpok 1.

## IV. táblázat

## Az organoleptikus és gyógyszer technológiai vizsgálatok összefoglalása

Vizsgálatok	Eredmények
<b>Organoleptikus vizsgálatok</b>	
Csomagolás	1 esetben háztartási alufólia Nem megfelelő tisztaságú kúpdobozok
Szignatúra	Egyik készítmény esetében sem volt teljes
<b>Gyógyszer technológiai vizsgálatok</b>	
Sajátságok	100%-ban megfelelt
Homogenitás	44% megfelelt
Tömeg egységessége	100%-ban megfelelt
Egyedi tömeg eltérése a mért átlagtömegtől	100%-ban megfelelt



4. ábra: A vizsgált prednizolon kúpok 2.

hullámhosszon mértük meg. Az összehasonlító minta egy hatóanyagot nem tartalmazó, azonos módon elkészített kúp volt.

A hatóanyag-tartalom százalékát a kalibrációs egyenes egyenletéből (öt pontos kalibráció,  $y = 0,0421x - 0,0096$   $R^2 = 1$ ) kaptuk meg. Minden minta esetében három párhuzamos mérést végeztünk. Az eredményeket az 5. ábra mutatja be. A vizsgált kúpok átlagosan  $22,17 \pm 2,83$  mg prednizolont tartalmaztak ( $n = 9$ , a hatóanyag-tartalom 14,09 és 29,56 mg, a szórárok 1,44 és 5,59 mg között mozogtak, a deklarált hatóanyag-tartalom 30 mg kúponként).

#### Nemzetközi trendek az egyedi gyógyszerkészítésben

A magisztrális gyógyszerkészítés korábbi csökkenését az elmúlt 3 évben stabilizálódás követi a közforgalmú és intézeti ellátásban egyaránt [23]. A hazai közforgalmú gyógyszerkészítés rendszeréhez képest az európai gyógyszertári gyógyszerkészítés más képet mutat, hiszen nem minden gyógyszertár készít egyedi magisztrális gyógyszereket, hanem igen gyakori a centralizált gyógyszerkészítés (pl.: Nagy-Britannia). Németország a közforgalmú gyógyszertárakban készülő készítmények központosított szakmai és minőségügyi felügyeletének

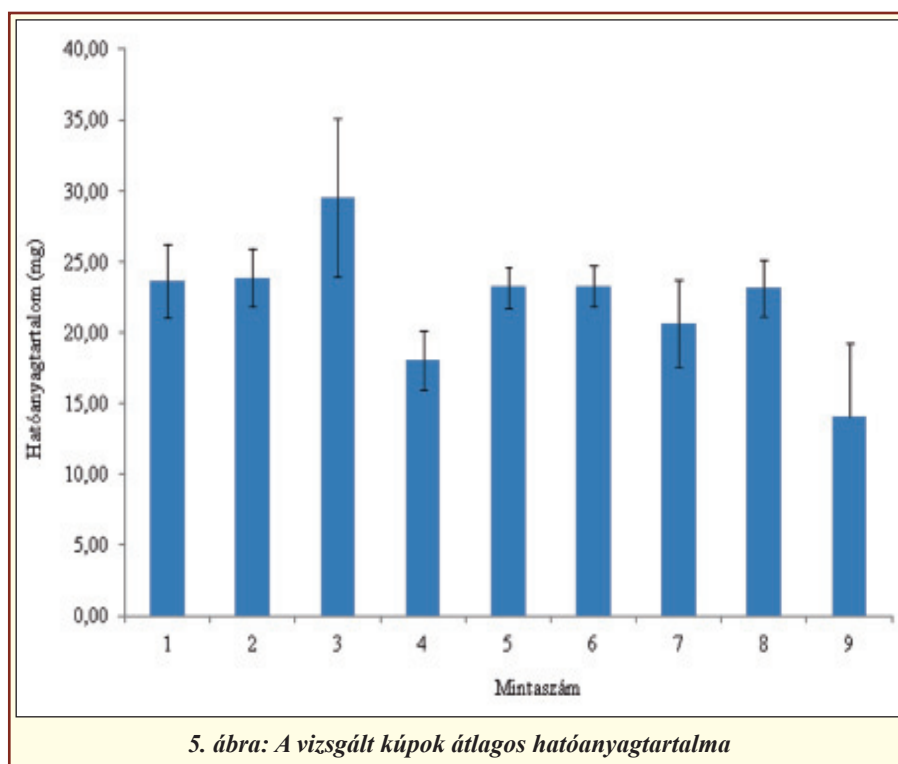
biztosításával egy, a jelenlegi magyarországi gyakorlattól eltérő irányt mutat a gyógyszerészet ezen területének fenntartásában, fejlesztésében [6]. A holland (Formularium der Nederlandse Apothekers – FNA) és német (Neues Rezeptur-Formularium – NRF) nemzeti vényminta gyűjtemények ugyancsak a magisztrális gyógyszerkészítés egységesítését célozzák. Ezen vényminta gyűjtemények nyomtatott és online formátumban is elérhetőek és standardizált, folyamatosan frissülő tudományos támogatást nyújtanak a mindennapi gyógyszerkészítés-

hez [6, 10, 24, 25].

Az egységesítési igény uniós szinten is megjelent, hatására az Európa Tanács Európai Gyógyszerminőségi Főigazgatósága (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) az európai közforgalmú és kórházi kisüzemi magisztrális gyógyszerkészítés minőségirányításának és minőségbiztosításának egységesítését célzó határozatot adott ki 2011-ben. A határozat tagállamokban történő adaptációjával biztosítható a biztonságos, reprodukálható és hatékony magisztrális gyógyszerellátás [4, 26].

Az Amerikai Egyesült Államokban a gyógyszerkészítés területe eltérő utat járt be. Az 1937-es „Szulfanilamid Elixír” eset hatására gyökeresen megváltozott a gyógyszerkészítmények előállításáról és forgalomba hozataláról alkotott gondolkodásmód és szabályozás. Az antibiotikus elixír elkészítéséhez oldószerként édes ízű dietilén-glikolt alkalmaztak és a készítmény biztonságossági vizsgálat nélkül került forgalomba, következményként súlyos mérgezéseket, haláleseteket okozva [27].

Az eset hatására a biztonságos és hatékony gyógyszeres terápia igénye került a középpontba és ez útjára indította a klinikai gyógyszerészet fejlődését. Az Európát sújtó thalidomid (Contergan) katasztrófa (1960-



as évek) többek között ennek a gondolkodásmódnak köszönhetően került el az Egyesült Államokat [28]. A gyógyszeripar fejlődésével a gyógyszerártári gyógyszerkészítés tovább vesztett jelentőségéből és csak az 1990-es években került újra előtérbe a gyógyszerkészítésre specializálódó gyógyszerártári („*Compounding Pharmacy*”) megjelenésével. Az elmúlt időszakban (2006-tól kezdődően) az Egyesült Államokat sújtó gyógyszerellátási nehézségek ismét előtérbe helyezték a gyógyszerártári készítmények előállítását, mely az e területet érintő problémák sorozatos és súlyosabb megjelenését vonta maga után. Példaként említhető a *New England Compounding Center* (NECC) által előállított szennyezett parenterális metil-prednizolon-acetát oldat által okozott 2012-es súlyos (39 halálos áldozat) agyhártyagyulladás (meningitis) fertőzés, mely a közvélemény figyelmét ismét a gyógyszerkészítésre irányította. Az eset rámutatott a gyógyszerkészítés szabályozásának hiányosságaira és következményesen a gyógyszerártári felügyeleti rendszerének változási igényét vonta maga után [29].

#### ***A magisztrális gyógyszerkészítés hazai jövőképe***

A magisztrális gyógyszerkészítés a gyógyszerészi hivatás egyik legrégebb és legösszetettebb tradicionális tevékenysége, mely elengedhetetlen alapot képez a hazai gyógyszerésztudományok további fejlődéséhez. A folyamatosan változó világban a gyógyszerkészítés igénye megmaradt, a betegellátás egy szűk, de fontos területét képviseli. Láthattuk, hogy ezt az európai és amerikai példák is alátámasztják. Az igény fenntartásához a gyógyszerkészítési tevékenység szakfelügyeleti

és hatósági szabályozási rendszerének újraélesztése, a jogi környezet újraértelmezése, a hatályos Szabványos Vényminta Gyűjtemény felülvizsgálata, folyamatos, megújuló karbantartása és a gyógyszeralapanyagok beszerezhetőségének biztosítása is szükséges.

Az egységesítés igényének megfogalmazódása a hazai gyógyszerkészítést is elérte. A nemzetközi trendekhez való alkalmazkodás a gyógyszerártári minőségbiztosítás újragondolásával és a gyakorlatba történő átültetésével valósulhat meg (lásd Európa Tanács Miniszterek Tanácsának ajánlása) [2, 4, 30]. Az információs technológiai alapok adottak a gyógyszerkészítés információinak megosztására, mely a

holland és német online nemzeti vényminta gyűjteményekhez (FNA, NRF) hasonlóan (a statikus FoNo-val ellentétben) a tudásanyag dinamikus változását is követné. Ezzel biztosítható lenne, hogy a készítmények ne egyedi megítélések szerint, hanem egységes elvek alapján készüljenek el minden gyógyszerártárban.

A csomagolás és kiszérelés minimális fejlesztésével igényesebb és esztétikusabb készítményekkel az orvosok és a betegek bizalma is növelhető a „magik” iránt. Az elérhető kisgépek alkalmazásával a biztonságosabb, gyorsabb és költséghatékonyabb munkavégzés is lehetővé válhat. A szabványosított betegájékoztatók is növelnék a betegek bizalmát, valamint a biztonságos és hatékony gyógyszeralkalmazást [30].

A finanszírozás kérdése a magisztrális gyógyszerkészítéshez is kapcsolódó gyógyszerbiztonsági ellenőrzésért járó szolgáltatási díj (90 Ft/vény) bevezetésével új irányt vett [31]. A szakgyógyszerészképzésben történő változások [32], továbbá a szakgyógyszerészi kompetenciák jövőbeni kialakításával azon szakmai és jogi feltételek is biztosíthatóak, melyekkel megalapozható a XXI. századi magyarországi magisztrális gyógyszerkészítés.

#### ***Köszönetnyilvánítás***

A szerzők köszönettel tartoznak a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Gyógyszerészi Intézet és Klinikai Központi Gyógyszerártár összes munkatársának a közlemény elkészítéséhez, valamint a vizsgálatban nyújtott értékes észrevételekért és tanácsokért.

## IRODALOM

1. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény. – 2. Gyógyszerészeti Államigazgatási Szerv honlapja: (www.ogyi.hu) – 3. 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM sz. rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról – 4. Az Európa Tanács Miniszterek Tanácsának ResAP (2011) 1. számú ajánlása a betegek speciális szükségleteinek kielégítése céljából gyógyszertárban készített (magisztrális) gyógyszerek minősége és ártalmatlansága biztosításának feltételeiről. – 5. Egészségügyi Államigazgatási Szerv honlapja: (www.antsz.hu) – 6. Télessy I.: Gyógyszerészet 55, 290-293 (2011). – 7. Csakurdáné Harmathy Zs.: Gyógyszereink 62(6), 142-145 (2012). – 8. Feldschuh, M.: Aust Prescr 31, 30-1 (2008). – 9. Dooms M, Pincé H, Simoens S.: J Clin Pharm Ther. 38(1), 1-2 (2013). – 10. Magisztrális, individualizált gyógyszerkészítés gyakorlata egy egyetemi klinikai központ betegellátásában Mayer Anna, Szabóné Schirm Szilvia, Vida Róbert György PTE ÁOK Gyógyszerészeti Intézet Központi Klinikai Gyógyszertár, Pécs KÓRHÁZI GYÓGYSZERÉSZEK XVIII. KONGRESSZUSA 2012. május 17-19. Szeged. – 11. www.pharmindex.hu – 12. Dr. Pátri László, a Házi Gyermekorvosok Országos Egyesület (HGYE) alelnökének levele a GYEMSZI-OGYI-nak 2012. december 17. (www.gyermekorvostarsasag.hu). – 13. Dr. Kőszeginé dr. Szalai Hilda GYEMSZI-OGYI főigazgató-helyettes asszony Dr. Pátri László alelnök Úrnak írt levele (2013. január 10.) (www.gyermekorvostarsasag.hu). – 14. Országos Egészségbiztosítási Pénztár közleménye a krupp elleni szer támogatásával kapcsolatban – 2013.01.10. – 15. Dr. Kőszeginé dr. Szalai Hilda GYEMSZI-OGYI főigazgató-helyettes asszony Dr. Kovács Julianna Elnök Asszonynak írt levele (2013. február 4.) (www.gyermekorvostarsasag.hu) – 16. Ködpiszkaló Blog - A Rectodelt-ügy, avagy mit számít két betű egy gyógyszerhatóanyagban? 2013.01.13. – 17. Rectodelt-ügy - Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) közleménye – 2013.01.16. – 18. A Magyar Gyógyszerész Kamara elnökségének állásfoglalása a Rectodelt ügyben – 2013.01.17. – 19. Kovács Julianna, az Országos Házi gyermekorvos Szakfelügyelő Egészségügyi Szakmai Kollégium Gyermek-alapellátás Tagozat elnökének GYEMSZI-OGYI felé írt levele. 2013. január 24. (www.gyermekorvostarsasag.hu) – 20. VIII. Magyar Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei – 21. Embergyógyászati magisztrális gyógyszerkészítmények minőségellenőrzésére és minősítésére szolgáló OGYI-P-25-2010 irányelve – 22. International Academy of Compounding Pharmacists (IACP): Compounding Pharmacy Assessment Questionnaire, CPAQ. 2012. – 23. Vree, P. H.: Quality standards for extemporaneous preparations. Proceedings of the International Symposium, Strasbourg, France, 15-16 June 2007. – 24. Buurma, H., de Smet, P.A., van den Hoff O.P., Sysling, H., Storimans, M., Egberts, A.C.: Pharm World Sci. 25(6) 280-7 (2003). – 25. Bouwman, Y.: Laboratory Dutch Pharmacists of the Royal Society of Dutch Pharmacists. Formularies: the Dutch experience. Proceedings of the International Symposium, Strasbourg, France, 15-16 June 2007. – 26. 17<sup>th</sup> Congress of European Association of Hospital Pharmacists. Seminar 11 – Survival of hospital pharmacy preparations – standards for quality and safety, where to go? An interactive debate. 2012 March 22-23. Vagn, H., Kraemer, I., Scheepers, H. – 27. Wax, P.M.: Ann Intern Med. 122(6), 456-461 (1995) – 28. Avorn, J.: N Engl J Med 365, 2151-2153 (2011). – 29. Kevin Outtersson, J.D.: N Engl J Med 367, 1969-1972 (2012). – 30. Gyógyszerészet szerkesztősége: Gyógyszerészet 55, 729-732 (2011). – 31. 376/2012. (XII. 19.) Korm. rendelet Az egészségügyi szolgáltatók gyógyszerrendelésének és kiszolgáltatásának értékeléséről, valamint a háziiorvosi és a gyógyszerértári érdekeltségi rendszer kialakításáról szóló 364/2010. (XII. 30.) Korm. rendelet módosításáról. – 32. 22/2012. (IX. 14.) EMMI rendelet az egészségügyi felsőfokú szakirányú szakképesítés megszerzéséről.

Vida, R. G., Botz, L.: **An overview: The situation of the Hungarian and international extemporaneous pharmaceutical preparation**

*In the latter year the extemporaneous pharmaceutical preparation was put on the agenda in the international press and in Hungary too. The role of extemporaneous pharmaceutical preparations in the present therapeutic practice was also brought up in several concerns and the activity of individual medicine making is looking for its place in the 21st century. In Hungary the preparation from raw materials, utilization of drugs with marketing authorization in extemporaneous preparation and the reconstitution of authorized pharmaceuticals can be regarded as extemporaneous preparation activity. Although the rate of extemporaneous preparations by value compared to the authorized medicines is low (1-4 %), the quantitative proportion of these preparations in defined daily dose (8-12 %) shows a greater relevance. The demonstration of advantages and disadvantages in this field can contribute to the better understanding of the Hungarian system. Also the detailed presentation of the "Rectodelt-case" and our survey is due to the realistic imaging of the present situation of the Hungarian extemporaneous drug making. The recognition of the European and American events in this field can help as well to improve and find the place of extemporaneous pharmaceutical preparation in the 21st century Hungarian drug supply.*