

## Egészségügyi gázok, mint gyógyszerek – EU szabályozás és hazai megvalósítása

Dr. Horváth Imre, Dancsi Lajos, Magyar Ipari Gáz Szövetség, Linde Gáz Magyarország Zrt.

Az egészségügyben használt gázok – oxigén, altatógáz, nitrogén, NO stb. – az ipari gázok gyártásának speciális területe. A megelőző és terápiás célú felhasználás során kialakított követelményrendszer immár szükségessé tette ennek az új üzletágnak az iparítól való elkülönítését. A most „születő” egészségügyi/orvosi gáz üzletág piaci pozícióját, eldöntendő kérdéseit, nehézségeit és a gyógyszergyártási irány kijelölésének néhány fontos kérdését tárgyaljuk ebben a cikkben. Célunk a figyelemfelkeltés és információ átadás annak érdekében, hogy a hatóságok illetve a témában érintett szakemberek – orvos szakmai és piaci szereplők – átlássák a helyzet komolyságát és cselekvésre sürgető voltát.

*Besides the traditionally employed medicinal oxygen and nitrous oxide (laughing gas), several other gases and mixtures (nitrogen, carbon dioxide, nitric oxide etc.) are used in health care, therefore it is necessary to regulate the process of their manufacture, distribution and therapeutic use. The article refers to the valid rules, but argues for further systematic guidance. For those concerned on the medicinal gas market, the Hungarian Industrial Gases Association (MIGSZ) has recently published two informative statements about the process of developing gaseous medicines, its necessity, time frames and consequences. According to the related European norms, these statements emphasize the priorities of patient safety.*

### OXIGÉN, AHOGYAN AZT BELÉLEGEZZÜK

Mindannyian tudjuk, hogy oxigén nélkül nincs élet, hogy miközben e cikket írjuk, vagy olvassuk még lélegzünk is; egy közel 21% oxigént tartalmazó gáz elegy jut a szervezeteinkbe, sőt ott biokémiai folyamatokban vesz részt. Táplálék nélkül hetekig, víz nélkül néhány napig, levegő, azaz oxigén nélkül csupán néhány percig élhetünk.

Az ipari, sőt az orvosi oxigén előállítás és gyógyászati felhasználása évszázadok óta ismert. Ma a modern műszaki gázipar millió köbméter, ezer és ezer tonna nagyságrendben állít elő nagy tisztaságú oxigént, a gyógyszerkönyvekben rögzített minőségben. Az 1. ábra a Magyar Ipari Gáz Szövetséget (MIGSZ) mutatja be.

Hogyan lesz ebből az egyszerű műszaki gázból a mai gyógyszerbiztonsági követelményeket kielégítő gyógyszer? Mit jelent ez a folyamat a gyártók, és mit jelent a felhasználók számára? A fentiekhez kapcsolódóan még számos egyéb kérdés vár megválaszolásra, de az alapvető irányo-

MIGSZ Magyar Ipari Gáz Szövetség	
MIGSZ	Magyar Ipari Gáz Szövetség 1095 Budapest, Illatos út 11.
Tagjai	Linde Gáz Magyarország Zrt. Messer Hungarogáz Kft. AL Hungary Kft. SIAD Hungary Kft. magánszemélyek
Küldetése	maximális biztonság és környezetvédelem a vevők és a partnerek részére
Munkacsoportjai	MC1 – Műszaki és biztonságtechnikai MC2 – Orvosi (egészségügyi) gázok MC3 – Élelmiszeripari gázok

1. ábra  
A Magyar Ipari Gáz Szövetség bemutatása

kat már az érvényben lévő hazai törvények, rendeletek és EU-s irányelvek határozzák meg.

### AZ OXIGÉN MINT GYÓGYSZER, ÉS ANNAK ELŐÁLLÍTÁSA

A 2001/83/EK irányelv, az azt módosító 2004/27/EK irányelv, és az ezeket hazánkban is alkalmazó 2005. évi XCV. törvény szerint: „gyógyszer: bármely anyag, vagy azok keveréke.... amelyek....metabolikus hatások kiváltása révén az ember valamely élettani funkciójának helyreállítása, javítása....érdekében alkalmazható.” A orvosi oxigén gyógyszer-minőségi szinten történő előállítása csak nagyüzemi feltételek mellett gazdaságos, ezért azt az ipari termelés csak egy speciális – gyógyszergyártási – feltételrendszerrel kiegészítve tudja teljesíteni. Az orvosi gázellátás módjait a 2. ábra sorolja fel.

Az orvosi Oxigén ellátás módjai	
Cseppfolyós ( mélyhűtött ) :	nagy tartályok, tartályautók kórházi gázellátó rendszerek kis tartályok, pallet tank, Helinox, Homelox, ... stb rendszerek
Gáz halmazállapotú oxigén :	1 – 50 literes, 150-200 bar palack oxigén koncentrátorok
Az oxigén előállítása :	ASU = levegőbontó üzem töltőállomások szállító eszközök

2. ábra  
Az orvosi oxigén ellátás módjai

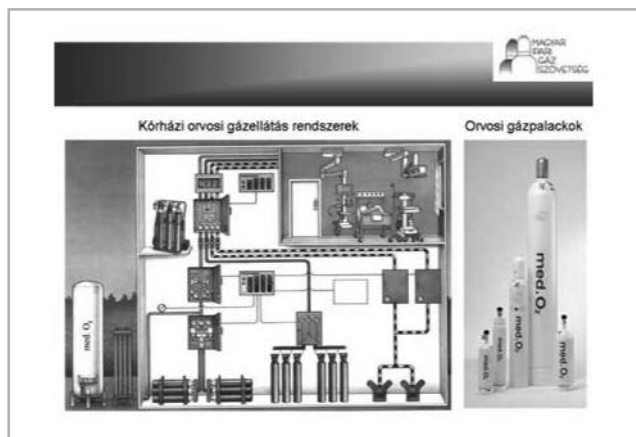
Korábban az orvosi gáz gyártó (ipari) üzemek üzleti filozófiája jelentősen különbözött a gyógyszeriparban szokásos

elvárásoktól (lásd 3. ábra). Az új, bevezetés alatt lévő szabályozási rendszer megoldásokat kényszerít ki azokra a korábbi jelentős eltérésekre, melyek a gyakorlatban számtalan problémát okoztak pl. a minőségi bizonylatok, szállítás, tárolás, termék dokumentálása, betegbiztonság stb. területeken (lásd 3. ábra).

Az orvosi gázt gyártók és a gyógyszergyártók összehasonlítása	
folyamatos, célberendezésben	jellemzően egyedi, ugyanabban a berendezésben többféle kis tételek
órásai tételek	egyedi analitika
on line analitika	részben automatizált
Teljesen automatizált	változó biztonsági feltételek
szigorú biztonsági feltételek (katasztrófa és tűzvédelem, műszaki biztonság)	ISO 9001, EN14001 ... stb
	GMP

3. ábra  
A gázipar és a gyógyszeripar filozófiájának eltérései

Az egészségügy területén az orvosi gázellátás intézményekben és betegeknek otthon történik. Az ellátáshoz szükséges műszaki berendezések, eszközök és szolgáltatások ipari eredetűek, ezért ezeknek az új feltételrendszerhez való adaptálása is elkerülhetetlen (lásd 4. ábra).



4. ábra  
Kórházi gázellátó rendszerek és gázpalackok

## ORVOSI GÁZOK PIACI HELYZETÉNEK VÁLTOZÁSA

Az orvosi gázokra vonatkozó új szabályozási rendszer megismertetése és annak bevezetésére érdekében a „gáz szakma” megtette az első jelentős lépéseit, és tagvállalatain keresztül tudatta elkötelezettségét a piaci szereplőkkel és elvárja azok hasonló magatartását (lásd a MIGSZ állásfoglalását).

### A Magyar Ipari Gáz Szövetség (MIGSZ) állásfoglalása

A Magyar Ipari Gáz Szövetség (MIGSZ) vállalta és megerősíti elkötelezettségét a biztonság, különösen pedig az orvosi,

egészségügyi gázok felhasználói biztonsága és a legjobb minőségben való ellátása iránt, ezért állást foglalt, hogy ezen termékek teljes mértékben a gyógyszerekre vonatkozó szabályozások hatálya alá kerüljenek.

A 2001/83/EC direktíva, a 2005. évi XCV. törvény és az 52/2005.(XI.18.) EüM rendelet végrehajtása során a MIGSZ az Országos Gyógyszerészeti Intézettel (OGYI) tartott 2007. augusztus 15-i megbeszélésen vállalta, hogy tagvállalatai haladéktalanul megkezdik orvosi/egészségügyi gáz termékeik – legelőször a sűrített, illetve cseppfolyós oxigén – gyógyszer terméként való törzskönyvezését (Marketing Authorisation).

Az orvosi gázok gyógyszerre válásának folyamata a forgalomba hozatali engedély megszerzésével teljesül. A tradicionálisan, már hosszú ideje alkalmazott orvosi gázok esetében – például orvosi oxigén, altatógáz, – bár nem szükséges a teljes klinikai vizsgálat ismételt elvégzése, a regisztrációhoz szükséges dokumentáció megegyezik a hagyományos gyógyszerekével (lásd 5. ábra).

CTD : Common Technical Documentation 5 Module	
Module 1	szakértők, veszélyelemzés, Farmakovigilancia
Module 2	Minőségi összefoglaló, klinikai és nem klinikai összefoglaló irodalom
Module 3	S rész = alapanyag gyártása, ellenőrzése, specifikáció P rész = termék gyártása, ellenőrzése, specifikáció
Module 4	Preklinikai vizsgálatok
Module 5	Klinikai vizsgálatok

5. ábra  
Forgalomba hozatali engedély MA (marketing authorization) dokumentációja

Jelenleg a hatóságok által elrendelt engedélyezési folyamatok megfelelő ütemben haladnak és az orvosi gáz előállító cégek folyamatosan tájékoztatják a piaci szereplőket a várható változások irányáról, jelentőségéről, mértékéről és azok várható hatásairól (lásd a MIGSZ tájékoztatóját).

### A MIGSZ Egészségügyi Gázok Munkacsoportjának tájékoztatója az egészségügyi gázok törzskönyvezési állásfoglalásához:

#### Mi a törzskönyvezés, mi a különbség az eddigi engedélyezés és a törzskönyvezés között?

A gyógyszer forgalomba hozatali engedély (törzskönyvezés) kiadása érdekében a forgalomba hozó (gyártó) szabályozott tartalmú dokumentációt nyújt be a kompetens hatóságnak. Ez kiterjed a termék részletes fizikai, kémiai, biológiai, farmakológiai és toxikológiai tulajdonságaira, gyógyászati felhasználási módjára és gyakorlatára, előnyös gyógyászati tulajdonságaira és esetleges veszélyeire, külső megjelenésére, csomagolására, címkézésére, a tájékoztató és az engedélyezendő esetleges reklámszövegekre, a termék felhasználásának nyomon követésére, esetleges mellékhatásainak állandó figyelésére, de természetesen vo-

natkozik a gyártás teljes folyamatára az alapanyagoktól a késztermékig és annak ellenőrzésére, gyógyszerként történő felhasználására, tárolására és forgalomba hozatalára is. A kompetens hatóság a törzskönyvezést megelőző gyártásszabályozási engedélyt kívánt meg, melynek lényege a GMP (Helyes Gyártási Gyakorlat) követése, és a Gyógyszerkönyvben (Ph. Hg. VII) rögzített minőség biztosítása. Szükséges még az ún. nagykereskedelmi engedély is, amihez a GDP (Helyes Elosztási Gyakorlat) követése volt a feltétel.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedély (Marketing Authorization), természetesen magában foglalja az előbbieket, azonban azoknál sokkal többet jelent. Azt jelenti, hogy a kompetens hatóság a gyártó dokumentációja alapján mérlegeli a termék előnyeit, gyógyászati hasznát, és ezzel szemben az esetleges veszélyeket a felhasználó és a környezet, a társadalom szempontjából, majd ezek összevetése után kiegyensúlyozott véleményt ad ki, és feltételeket szab a termék felhasználhatóságára nézve, a teljes folyamatot ellenőrzi és bármilyen változás esetén az engedélyt módosítja, akár be is vonhatja.

### Mit jelent a törzskönyvezés a gyógyszertermék gyártókra nézve?

Miután a gyártók az EU-ban kötelező ún. CTD (Common Technical Documentation) szerinti teljes gyártási és ellenőrzési, termék kibocsátási, nyomon követési, elosztási és dokumentációs folyamataikat leírták, ellenőrzésre és jóváhagyásra átadták, bizonyították, hogy azok validáltak, GMP és GDP szerinti, ezek állandó fenntartásáról gondoskodniuk kell a gyógyszer-gyártás személyi és tárgyi feltételeinek törvényben meghatározott módon való biztosításával. Meghatalmazott Személyt, QP (Qualified Person)-t kell alkalmazniuk telephelyeiken fentiek ellenőrzésére, személyes felelősséggel az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) felé. Személyzetük képzettségét, GMP

szerinti alkalmasságát fenn kell tartani és dokumentálni kell. Validált és dokumentált elosztási gyakorlatot (GDP) kell folytatniuk, pl. kiskereskedelem esetén gyógyszerészi ellenőrzés mellett. A gyógyszertermékek felhasználását állandóan figyelni, az információkat gyűjteni, és szükség esetén a hatóság felé jelenteni kell, ezért a gyártóknak ún. farmakovigilancia hálózatot kell működtetniük, ugyancsak a Meghatalmazott Személy (QP) felelőssége mellett. Mindezek a jelentős munkával és jelentős költségekkel járó tevékenységek, természetesen az eddigi csak gyógyszerkönyvi termék előállítás költségei és az ahhoz szükséges munka felett, lényeges többletként jelentkeznek, azonban éppen ezeken keresztül valósul meg a termék biztonságának és hatásosságának gyógyszer szintre fejlesztése.

### Mit jelent a törzskönyvezés az orvosi, egészségügyi gázok felhasználóira nézve?

A gyógyszerbiztonság és a garantált hatásosság minden előnyét élvezhetik. Teljes mértékben megbízhatnak a hatóság által jóváhagyott tájékoztatásokban, a MIGSZ tagvállalatainak szakértelmében. A törzskönyvezett termékek mind csomagolásukban, mind címkézésükben (pl. lejárati idő, veszély és biztonsági tényezők stb.) megfelelnek a gyógyszer szabályozásoknak.

A törzskönyvezett termékekkel kapcsolatos minden információt a gyártók farmakovigilancia hálózatukkal figyelik, bármilyen probléma esetén a hatósággal kapcsolatot tartanak, nyomon követő rendszereik segítségével az esetleges hibás termék kicseréléséről gondoskodnak, vagy visszahívását intézhetik. A törzskönyvezett termékek teljes gyártási és elosztási folyamatát a hatóság folyamatosan ellenőrzi, azok minőségéért, a kapcsolatos információkért a gyártók a szokásos kereskedelmi garanciákon felül, gyógyszer szintű garanciákat vállalnak, a felhasználók pedig a fokozott ellenőrzés és a fokozott felelősségvállalás által, sokkal magasabb szintű terméket kapnak.

Az orvosi gázok üzletág kialakulásának komplex folyamata napjainkban gyorsuló ütemben és egyre szélesedő felelősségvállalás mellett zajlik, reményeink szerint a betegek biztonságát soha szem elől nem tévesztve.

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dr. Horváth Imre** NYME Keszthelyen agrár-biológusként végzett. 1982–85: Hohenheim – Stuttgart állatorvosi, posztgraduális diplomát, majd 1985-ben PhD végzettséget szerzett. 1988–89: Earl Wood Pharmaceutical expert képzésen vett részt. 2004-ben elvégezte a Rolling Academy EU egészségügyi menedzseri kurzusát, 2005-ben a BIO Venture

Academy-t. 1979–1982: Állattenyésztési Kutatóintézet Herceghalom. 1982–1985: DAAD Állami ösztöndíjas kutató. Stuttgart-Hohenheim Egyetemen, Faculty of Veterinary Science posztgraduális képzésében vett részt. 1985-1989: Ely Lilly & BCR Kft. állatgyógyászati szakreferens. 1989–1993: Darius Rt. K+F kereskedelmi igazgató. 1994–1999: AGA Gáz Kft. Healthcare üzletág igazgató. 2000-tól a Linde Gáz Magyarország Zrt. Healthcare üzletág igazgatója. Magyar Ipari Gáz Szövetség MC2 munkacsoport vezetője.



**Dancsi Lajos** 1965-ben végzett okleveles vegyészként, 1982 gyógyszervegyész szakmérnöként, majd 1983 szabadalmi ügyvivőként. 1987-ben certificate of business administration és 1997-ben EOQ minőségügyi rendszermenedzseri képesítést szerzett. 1965–82: Kőbányai Gyógyszerárugyárban kutató, kutató laborvezető, majd kutatási fősztályvezető helyettes. 1972-ben a University of Liverpool kutatási gyakornoka. 1982–1986: Budapest Műszaki Egyetem, Mezőgazdasági Kémiai technikai Tanszék Kísérleti Üzeme, tudományos főmunkatársa. 1986–1993: Richter Gedeon Rt. BIO II., majd a Növény Üzem üzemellenőrző laborvezetője, üzemvezető helyettes. 1993–2000: AGA Gáz Kft. műszaki igazgatója. 2001–2007: Linde Gáz Magyarország Zrt. Health Care Divízió minőségbiztosítási igazgatója. A Magyar Ipari Gáz Szövetség főtitkára.