

## ARAŞTIRMA

# Türkiye’de eczanelerde hazırlanan (majistral) nitrogliserin merhemlerinin içerik ve sunum özellikleri yönünden değerlendirilmesi

Hakan Ergün<sup>1</sup>, Barkın Berk<sup>2</sup>, Mehmet Uludağ<sup>3</sup>, İrem Diler<sup>3</sup>, Dilek Demir Erol<sup>2</sup>, Bülent Gümüşel<sup>4</sup>

**ÖZET:** Eczanelerde hazırlanan majistral ilaçlar tüm ilaç tüketimi içerisinde ihmal edilebilir orandadır. Günümüzde majistral olarak reçetelenen ve eczanelerde hazırlanan bu ürünlerin içerikleri, hastaya sunum şekilleri ve galenik özellikleri ne yazık ki rutin bir şekilde denetlenmemektedir. Bu çalışmada, majistral nitrogliserin (% 0.4) merhem reçetesini hazırlayan eczanelerden alınan örneklerin nitrogliserin miktarlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, eczanelerde hazırlanan bu ilaçların uygun ambalajla ve etiketle hastaya sunulup sunulmadığı da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda % 0.4'lük nitrogliserin merhem hazırlanması için aranan eczanelerin yalnız % 6.7'si hazırlayabileceğini beyan ederken eczanelere gidildiğinde ancak % 4'ü hazırlayabilmiştir. Eczaneler tarafından reçeteye uygun olarak hazırlandığı varsayılan ilaçların hiçbirinin olması gereken % 0.4'lük içeriği karşılamadığını, hatta 9 örneğin ölçülebilir değerlerin (% 0.008) altında etkin madde içerdiğini ve örneklerdeki en yüksek nitrogliserin oranının % 0.24 ile kabul edilebilir sınırların (% 0.36-0.44) çok altında bulunmuştur. Analizde, yalnız Rectogesic® isimli ruhsatlı farmasötik müstahzarın her üç örneğinin de nitrogliserin miktarı bakımından kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bir ilaç ambalajında/kutusunda olması gereken bilgilerin de eksik olduğu tespit edilmiştir. Nitrogliserin merhem hazırlayacak eczane bulunması ve bu ilacın hazırlanması için geçen süre hastanın ilaca erişimini engelleyici niteliktedir. Erişim halinde ise, ilacın yetersiz içeriği hastanın tedavisinde zaman kaybı, hastalığa maruz kalma süresinde uzama ve sonuçta tedavi olma hakkını engelleyici nitelikleri ile kabul edilemez bir durum oluşturmaktadır. Bu nedenle, eczanelerde hazırlanan majistral ilaçların düzenli olarak denetlenmesine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Eczane, eczacı, majistral ilaç, nitrogliserin merhem

## KURUM

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
<sup>3</sup>Yeditepe Sağlık Hizmetleri, İstanbul, Türkiye  
<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD, Ankara, Türkiye

## İLETİŞİM

Hakan Ergün  
 E-posta: hergun@medicine.ankara.edu.tr

Gönderilme: 01.08.2010

Revizyon: 26.08.2010

Kabul: 03.09.2010

## GİRİŞ

Sanayide hazırlanan ilaçların içerik ve kalite kontrolleri hem piyasaya verilmeden önce üretici firma tarafından, hem de piyasaya sunulduktan sonra sağlık otoritesinin düzenli veya şüphe üzerine yapılan incelemeleri ile gerçekleşmektedir. Günümüzde az sayıda olmakla beraber, özellikle haricen kullanılan bazı ilaçlar majistral olarak reçetelenmekte ve eczanelerde hazırlanarak hastaların kullanımına sunulmaktadır. Ancak bu tür ürünlerin içerikleri ve hastaya sunum şekilleri (ambalaj, etiket, kullanım talimatı vb) ne yazık ki denetim altında değildir. Bu nedenle farklı ecza-

nelerde hazırlanan majistral ilaçlar arasında farklılıklar gözlenebilmektedir (1).

Bu çalışmada; majistral nitrogliserin (% 0.4) merhem reçetesi hazırlayan eczanelerden alınan örneklerin nitrogliserin miktarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca eczanelerde hazırlanan bu ilaçların hastalara gereken uygun ambalajla ve etiketle (eczane adı, içerik, doktor adı, hasta adı ve kullanım talimatı) sunulup sunulmadığı da araştırılmıştır.

## YÖNTEM

Ankara, Trabzon, Adana ve İzmir Eczacı Odalarının kayıtlarından bu illerde hizmet veren tüm ecza-

**TABLO 1.** Spiked örneklerin hazırlanması

	plasebo örneği	%50 spiked	%100 spiked	%150 spiked
plasebo (g) (1.5 g vazelin+ 1.5 g lanolin)	3	3	3	3
%1'lik Nitrogliserinin Etanol içerisindeki standartı (mL)	-	0.75	1.5	2.25
etanol (mL)	2.25	1.5	0.75	-
toplam merhem ağırlığı (g)	3	3	3	3

**TABLO 2.** Validasyon serilerinin doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları

Validasyon Seri No	Korelasyon Katsayısı	Doğru Denklemi
1	0.9997	y=3212,2 x +0.1018
2	0.9997	y=3219,5x +0.2849

**TABLO 3.** Geri Kazanım çalışması sonuçları

Madde Adı	g/100g Merhem	n	Ortalama % Geri Kazanım	Sapma(SD)	%CV
Nitrogliserin	0.2	6	99.18	0.94	0.95
Nitrogliserin	0.4	6	93.61	0.58	0.62
Nitrogliserin	0.6	6	92.94	0.90	0.97

**TABLO 4.** Çalışma içinde aranan, olumlu yanıt alınan ve majistral ilaç hazırlayan eczanelerin illere göre sayısal dağılımı

İller	aranan eczane sayısı	olumlu yanıt alınan eczane sayısı	majistral ilaç hazırlatılabilen eczane sayısı
Ankara	79	12	10
İzmir	165	8	2
Trabzon	132	6	6
Adana	192	12	5

zaneler merkez ve çevre ilçeler olarak sıralandıktan sonra kendi içlerinde Microsoft Excel programı kullanılarak randomize edilmiştir. Çalışma 1 Temmuz-10 Temmuz 2010 tarihleri arasında yapılmıştır. Ankara, İzmir ve Trabzon illerinde sadece merkez ilçeler, Adana'da ise aynı zamanda çevre ilçelerdeki eczaneler de çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm eczaneler için aynı hekim tarafından reçete yazma kurallarına uygun olarak yazılmış tek bir reçete hazırlanmış ve fotokopi ile çoğaltılarak imzalanmıştır (şekil 1). Eczaneler sıralamaya uygun şekilde telefon ile aranmış ve majistral (yapma) ilaç hazırlayıp hazırlamadıkları sorulduktan sonra, olumlu yanıt alındığında reçete okunarak bu reçetenin hazırlanıp hazırlanamayacağı sorgulanmıştır.

Telefonla aranan (n= 568) ve belirtilen reçeteyi hazırlamayı taahhüt eden (n= 38) eczanelere reçete ulaştırılmış ve teslim alınan (peşin ödeme ile) ilaçlar (n= 23) ortam sıcaklığından etkilenmemesi için buz çantası içerisinde taşınmış, ve analiz edilmeye kadar oda sıcaklığında (22-24°C) bekletilmiştir. Bu örneklerin dışında T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden beşeri tıbbi ürün ruhsatı almış (Rectogesic®) ürünün 3 farklı seri numaralı örnekleri eczanelerden satın alma yoluyla temin edilerek aynı koşullarda saklanmıştır. Örneklerin tamamı on günlük süre içinde toplanmış ve 1 ay içinde analiz edilmiştir.

**TABLO 5.** Analiz yapılan örneklerin görünüm ve nitrogliserin miktar tayinleri

Numune numarası	Görünüş	g/100g Merhem*
19	Beyazı renkli, kıvamlı	<0.008
3	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
6	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
10	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
11	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
17	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
20	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
25	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
26	Sarı renkli, kıvamlı	<0.008
23	Sarı renkli, kıvamlı	0.01
4	Sarı renkli, kıvamlı	0.02
13	Sarı renkli, kıvamlı	0.02
14	Sarı renkli, kıvamlı	0.02
21	Sarı renkli, kıvamlı	0.03
9	Sarı renkli, kıvamlı	0.04
16	Sarı renkli, kıvamlı	0.04
22	Sarı renkli, kıvamlı	0.09
24	Sarı renkli, kıvamlı	0.09
15	Sarı renkli, kıvamlı	0.13
5	Sarı renkli, kıvamlı	0.16
12	Sarı renkli, kıvamlı	0.22
2	Sarı renkli, kıvamlı	0.24
18	Sarı renkli, kıvamlı	0.24
1 (Rectogesic®)	Sarı renkli, kıvamlı	0.36
7 (Rectogesic®)	Sarı renkli, kıvamlı	0.37
8 (Rectogesic®)	Sarı renkli, kıvamlı	0.40

\*Hesaplamaya geri kazanım değeri ilave edilmiştir. Geri kazanım; 0.4g/100g için: %93.61, 0.2g/100g için: %99.18'dir. LOQ: 0.008 g/100g Merhem, LOQ değeri olan 0.008g/100g ortalama dahil edilmemiştir.

#### Majistral ilaçların fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi

Vazelin ve lanolin içeren bu merhemlerin rengi, kıvamı ve hacmi görsel olarak değerlendirilmiştir. Hazırlanan preparatlar kutu içinde olmalarından dolayı ve analizden önce herhangi bir etkide bulunmamak için tartılmamıştır.

#### Majistral ilaçların hastaya sunumunun değerlendirilmesi

Hazırlanan ilaçların ambalajında etiket olup olmadığı, var ise etiketin aşağıdaki bilgilerin içerip içermediği değerlendirilmiştir:

- İçerik
- Eczanenin ismi
- Hekimin ismi
- Hastanın ismi
- Kullanım talimatı
- İlacın saklama koşulları

#### Nitrogliserin miktar tayini

##### Kimyasallar

Standart ve numunelerin hazırlanmasında kullanılan, 1,2,3-trinitrooksipropan'ın (nitrogliserin) %1 (w/w) etanoldeki çözeltisi (Alfa Chem, NY, ABD), metanol; Sigma-aldrich (St. Louis, MO, ABD) ve etanol; Merck (Darmstadt, Almanya) dan temin edilmiştir. Deiyonize su, Sartorius Arium 611/61315 sisteminden elde edilmiştir.

REÇETE	
Hastanın Adı-Soyadı <i>Annet Künçü</i>	Tarih, Protokol No. <i>29/6/2010</i>
Hastanın Kurumu <i>K. Ana Hastane</i>	Dr. Dip. No. Adı, Soyadı (Varsa Kaşesi)
Tabibin Kurumu: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri	Dalı: Prof. Dr. Hakan ERGÜN Diploma No: 10250 Sicil No: 31-20881
I L A Ç L A R	
Rp. I- Gliserol trinitrat % 0,4 Vazelin / 0,9 Kanolin / 15g 30g D: 1 (bir) kutu S: 8 saatte bir mahata nokut büyüklüğünde sürülecek	
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Prof. Dr. Hakan ERGÜN Diploma No: 10250 Sicil No: 31-20881	

(Stok No: 67) D.M. 3.04 200.000

ŞEKİL 1. Eczanelere iletilen reçete örneği

**Cihaz ve Kromatografik koşullar**

Analizler sırasında Agilent Hp 1100 (Santa Clara, CA, ABD) serisi HPLC-DAD sistemi Chemstations versiyon 10.02 yazılımı ile kullanılmıştır. Analitik ayırımı; Nucleosil 100-5 C18, 150x4.6mm (HiCHROM, İngiltere) (USP32 NF27 2009, USP33NF28 2010) kolonu ile 30°C sabit sıcaklıkta, izokratik mobil faz olan Metanol:Deiyonize su (1:1) (USP32 NF27 2009, USP33NF28 2010) karışımı ile sağlanmıştır. Mobil faz akış hızı 1 mL/dak, dalga boyu ise 220 nm (USP32 NF27 2009, USP33NF28 2010) olarak ayarlanmıştır. Numuneler 5 µL hacimde otomatik enjeksiyon sistemi kullanılarak enjekte edilmiştir.

**Standartların hazırlanması**

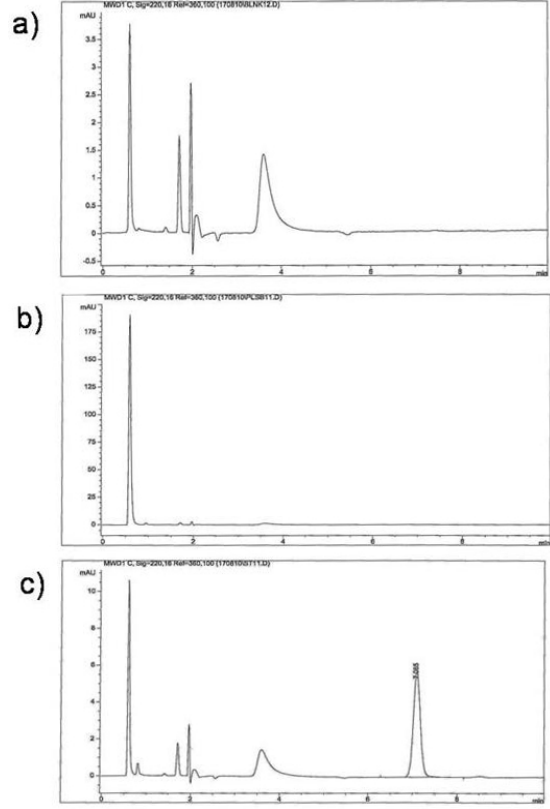
Nitrogliserin stok çözeltisi, konsantrasyonu 0.08 mg/mL olacak şekilde etanolla seyreltilerek hazırlanmıştır. Kalibrasyon standartları, 0.02 - 0.16 mg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan stok çözeltisi kullanılarak aynı seyreltme yöntemiyle yedi adet hazırlanmıştır. Hazırlanan bütün standartlar oda koşullarında saklanmıştır.

**Geri kazanım standart ve örneklerinin hazırlanması**

Merhem formülasyon içeriğinde bulunan nitrogliserin miktarı (% 0.4) baz alınarak, herbiri sonuç ağırlık 3 g olmak üzere, plasebo, % 50'lik, % 100'lük, % 150'lik spiked geri kazanım örnekleri hazırlanmıştır. Spiked örnekler için %1 (w/w) nitrogliserinin etanoldeki çözeltisi kullanılmıştır (tablo 1).

**Numune hazırlama**

Merhem içeriği % 50'lik, % 100'lük, % 150'lik etken madde içeren spiked standartlar temiz spatül yardımıyla iyice karıştırılarak homojenize edildikten sonra hassas terazide 200 mg tartılıp 10 mL'lik balon jöjeye transfer edilmiştir. Numunelerin üzerine otomatik pipet yardımıyla 5 mL etanol eklenmiştir. Numuneler 50° C'lik ultrasonik banyoda 45 dakika tutulmuş ve takiben 20 dakika karıştırıcıda karıştırılmıştır. Numuneler karıştırıcıdan alındıktan sonra 10 mL hacime etanolla tamamlan-



ŞEKİL 2. a) Kör (standartların hazırlandığı etanol) LC kromatogramı; b) Plasebo (etkin madde içermeyen) LC kromatogramı; c) 0.02 mg/mL nitrogliserin standartlarına ait LC kromatogramı

mış ve 1 dakika vortekslenmiştir. Örnekler 0.45 µm lik enjektör filtresinden süzülmüştür. Numuneler seri dizilimine uygun olarak etiketlenmiş, sıralanmış, viallere transfer edilmiş ve kapaklanmıştır. HPLC-DAD sistemine 5 µL hacimde enjekte edilmiştir. Bu sistemde nitrogliserin gecikme zamanı  $7.0 \pm 0.5$  dakika bulunmuştur.

**Validasyon Parametreleri ve Değerlendirilmesi**

Seçicilik tayini için kör numunelerinin kromatogramı en düşük kalibrasyon standartı kromatogramıyla karşılaştırılmıştır. Nitrogliserin gecikme zamanında blank ve plaseboda pik gözlenmemiştir. Metod seçici ve özgün bulunmuştur (Şekil 2a, b ve c).

**Doğrusallık (Linearity)**

Doğrusallığın değerlendirilmesi için validasyon serilerinden analiz edilen kalibrasyon standartlarının sonuçları kullanılmıştır. Enjeksiyon sonuçlarının korelasyon katsayısı ( $r^2$ ) ve doğru denklemi tespit edilmiştir. Her iki validasyon serisi için korelasyon katsayısı ve doğru denklemlerine ait elde edilen sonuçlar tablo 2'de gösterilmektedir.

Validasyon serisinde, enjekte edilen ve konsantrasyonu 0.02 mg/mL olan standardın beşer enjeksiyonu sonucu elde edilen kapasite faktörü (k):10.986, USP tailing:1.0134, teorik plaka sayısı (plak/metre): 665622'dir. Teorik plaka sayısı>3000, tailing>2.5, %RSD değerleri>%3'dür (USP32 NF27 2009, USP33NF28 2010).

**Tespit edilebilen en düşük madde miktarı (LOQ) tayini:**

LOQ miktarını tespit etmek amacıyla kalibrasyon standartlarına ilave olarak 3 adet daha seyreltik standart (0.004, 0.002, 0.0016 mg/mL konsantrasyonlarında) hazırlanmıştır. Toplam 10 adet kalibrasyon standartına ait doğru denklemi:  $y=3208,1x + 0,8699$ , korelasyon katsayısı ise 0.999 olarak bulunmuştur. Analiz yöntemine ait LOQ değeri, 0.0016 mg/mL değerine karşılık gelen 0.008g/100g merhemdir.

**Doğruluk (Accuracy) ve Kesinlik (Precision)**

Kesinlik ve doğruluk tayini amacıyla kalibrasyon aralığı içerisinde seçilen % 50'lik, % 100'lük, % 150'lik spiked örneklerinin analizi yapılmıştır. Birinci gün Kesinlik için çalışılan % 100'lük örneklere ait ortalama değer 0.37g/100g, %CV:0.57, İkinci gün Doğruluk için çalışılan % 50, % 100 ve % 150'lik örneklere ait ortalama değer sırasıyla 0.20g/100g, 0.37g/100g, 0.56 g/100g, %CV ise sırasıyla 0.95, 0.62. 0.97 bulunmuştur.

**Geri Kazanım (Recovery)**

Kalibrasyon aralığındaki en az üç konsantrasyondan üç adet plasebo merhem içeriğinin % 50'lik, % 100'lük, % 150'lik etken maddesini içeren analit eklenerek, elde edilen numunelerin, ekstre edilmesi sonucu bulunan miktarının, eklenen miktara oranı karşılaştırılmıştır. Geri kazanım sonuçları % 92.94-99.18 aralığında bulunmuştur (tablo 3).

**Stabilite**

Örnek stabilitesini değerlendirmek amacıyla ilk gün hazırlanan spiked örnekleri 3 gün sonra tekrar enjekte edilmiştir. % 100'lük spiked örnekleri taze hazırlanan standartlara karşı değerlendirilerek, oluşan sapma tayin edilmiştir. Birinci gün ile 3. güne ait örnekler karşılaştırıldığında oran %98.21 bulunmuştur.

**SONUÇLAR**

Ankara, Trabzon, Adana ve İzmir Eczacı Odalarına kayıtlı toplamda 568 eczaneye telefon ile ulaşılmış, bunlardan sadece 38'inden (%6,7) majistral nitroglicerinin (% 0.4) merhem reçetesi hazırlanabileceği taahhüdü alınmıştır. Ancak eczanelere gidildiğinde telefonda yapılabilirliği teyit edilmesine karşın etken maddenin temin edileceği depoda olmadığı, ancak hafta sonundan sonra hazırlanabileceği veya telefonda yanlış anlaşıldığı şeklindeki gerekçelerle sadece 23 (%4,0) eczanede ilaç hazırlanabilmiştir. İllere göre sırasıyla taranan/olumlu yanıt alınan/hazırlanabilen eczane sayıları Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Majistral ilaçların fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesi:**

Hazırlanan ilaçların çoğu farklı boyutlarda hazır pomat kutuları içerisinde (ışık geçirmeyecek şekilde) teslim alınırken, renksiz cam kavanoz içinde sunulan örnek de görülmüştür. Merhemlerin biri hariç hepsi sarımsı renkte ve yoğun kıvamlı olduğu görülmüştür.

**Majistral ilaçların hastaya sunumunun değerlendirilmesi:**

Majistral ilaç ambalajlarından sekiz tanesinde hiç etiket bulunmadığı (%34,8), tüm ilaçlar içinde eczane adının 8 (%34,8) kutuda; içeriğinin 10 kutuda (%43,5); doktor adının 2 (%8,7) kutuda; hasta adının 3 (%13) kutuda ve kullanımının 11 kutuda tam diğer üçünde ise kısmi olarak toplam 14 (%60,9) kutuda yer aldığı tespit edilmiştir. Etiket yapıştırılmayan eczanelerde (% 34.8) etiket ve kullanım talimatları sorulduğunda reçetenin torbanın içinde olduğu ve oradan okunabileceği yanıt alınmıştır.

**Majistral ve ruhsatlı ilaçların nitroglicerinin miktarlarının kantitatif olarak değerlendirilmesi:**

Eczaneler tarafından hazırlanan 23 örnek ile 3 adet Rectogesic® kriyotüpler içerisine alınıp, çalışmada körlüğün sağlanması için numaralandırılarak (Tablo 5) T.C. Yeditepe Üniversitesi İLU standartlarındaki laboratuvarına buz çantası içinde ulaştırılmış ve analiz edilmiştir.

Analiz sonuçlarına göre eczanelerce hazırlanan ilaçlar içinde en yüksek nitroglicerinin oranı %0.24'dür ve ortalama etkin madde miktarı % 0.06 olarak bulunmuştur. Örneklerin dokuzunda etkin madde miktarı ölçülebilir sınırların altında (<%0.008) bulunmuştur. Rectogesic® isimli farmasötik müstahzarın her üç örneği de kabul edilebilir sınırlarda ( $\pm$  %10) nitroglicerinin içerdiği tespit edilmiştir. Tüm ilaçların nitroglicerinin oranları tablo 5'de özetlenmiştir.

**TARTIŞMA**

Eczanelerde majistral ilaç hazırlanması son yıllarda hazır ilaç çeşitliliğindeki artış ve hazır ürün kalitesinin üstünlüğü nedeniyle azalmaktadır. Ancak, hazır olarak üretilmeyen bazı preparatlar için etkin maddenin temin edilerek hazırlanması devam etmekte olan vazgeçilmez bir zorunluluktur. Ancak bu ilaçların hazırlanması her eczanede mümkün olamamaktadır. Ek olarak, farklı eczanelerde hazırlanan ürünler arasında sunum şeklinin yanı sıra, içerik ve fizikokimyasal özellikler açısından da önemli farklar bulunabilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen Adana'nın bazı ilçelerinde hiçbir eczanenin majistral ilaç hazırlamayı kabul etmediği, bazılarının ise hazırlamayı telefonda kabul etmesine karşın, ilaç hammaddesi ellerinde olmadığından, etkin maddeyi temin ederek reçeteyi hazırlamak için ortalama 2 gün süre istedikleri gözlemlenmiştir. Toplamda rastgele sıralama yöntemi ile seçilen eczanelerden sadece % 4'ünde bu reçetenin hazırlanabildiği görülmüştür. Sadece eczanelerin % 4'ünde reçetenin hazırlanabilmiş olması hastanın ilaca erişimi açısından son derece düşük bir orandır. İlaça erişim için, hastanın ortalama 25 eczaneden yalnızca birinde reçetesini yaptırabileceği, üstelik ilacın temini için ortalama 1 gün beklemesi gerektiği tespit edilmiştir. Etkin madde ve yardımcı sıvağların eczanede mevcut olması durumunda ise hastanın ortalama 60 dakika beklemesi gerekmektedir. Özellikle anal fissür gibi ağrılı bir durum için kullanılacak olan bir ilacın ulaşımındaki bu zorluklar hasta açısından ciddi sorun oluşturabilecek istenmeyen durumlardır.

Majistral ilaç hazırlandıktan sonra ilaç kutusunun üzerinde etiket bulunmaması ya da etiket içeriğinin eksik/hatalı olması gibi sorunlar da tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilaçların yalnız %65.2'sinin etiketlenmiş ve bunların da %43.5'inde içeriğinin belirtilmiş olması akılcı ilaç kullanımı açısından ciddi sıkıntılar doğurmaktadır.

Tüm bu durumların tespitine ek olarak ilacın içeriğinde olması gereken etkin madde oranının reçetede miktarın çok altında kalması ise nitroglicerinin içeren majistral ilacın tedavi amaçlı kullanılabilirliğini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Hazırlanan ilaçlardan dokuzunda nitroglicerinin etkin maddesinin hiç ölçülememesi ilaç hazırlama ile ilgili hesap hatası dışında başka faktörlerin de var olabileceğini akla getirmektedir.

Majistral nitroglicerinin ile ilgili benzer bir çalışma A.B.D.'de yapılmış ve % 0.3'lük nitroglicerinin hazırlanılan 24 eczaneden ali-

## The evaluation of the nitroglycerin ointments compounded in community pharmacies in Turkey in terms of active ingredient content and dispensing properties

**ABSTRACT:** Compounded drugs in pharmacies constitute negligible rate in the whole drug utilization. However, compounded drugs sometimes do not meet required standards and unfortunately their pharmaceutical specifications are not regularly controlled. In the present study, the amount of nitroglycerin active ingredient was measured in 23 nitroglycerin (0.4%) ointment samples prepared in 23 community pharmacies. In addition to the ingredient, the packaging and labeling were also evaluated.

Our findings showed that 0.4% nitroglycerin ointment was prepared in only 4% of the pharmacies admitted. None of the compounded drugs met the acceptable (0.36-0.44%) range for 0.4% nitroglycerin content. Furthermore, nine of them were below the measurable value (<0.008%). The highest concentration of the compounded drugs was found 0.24%. Only three samples met the required active ingredient amount in terms of nitroglycerin and all of them were the pharmaceutical preparations of Rectogesic® with different serial numbers. Moreover, preparations compounded in the pharmacies lacked a proper packaging and labeling. We may conclude that there is a difficulty in accessing the above mentioned medication since the ointment was available in only 4% of the pharmacies and none of the preparations contained enough active ingredient. Only a few had proper package and adequate labeling. It seems that a regular auditing needs to be conducted for compounded drugs in the pharmacies.

**KEY WORDS:** Pharmacy, pharmacist, compounding, nitroglycerin ointment

nan örnekler, miktar analizi ile beraber aynı zamanda homojenite açısından da değerlendirilmiştir (1). Çalışmanın sonuçları nispeten daha uygun görünmekte ve ilaçların sadece %20.8'inin  $\pm$  %10'luk aralığın dışında kaldığını göstermektedir. Ancak ilaçlardan hiçbiri ölçülebilir konsantrasyonların altında bulunmamıştır. Oysa bizim çalışmamızda ölçülebilir değerlerin altında olan örnek sayısı 9 (% 39) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ilaçların homojenitesi de bir arada değerlendirildiğinde USP farmakopesine (USP 28) göre uygunsuzluk oranı %45.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışma majistral ilaç hazırlanması ile ilgili sorunun sadece Türkiye'ye özgü olmadığını göstergesi olmakla birlikte Türkiye'de hiçbir eczanede istenilen dozda ilaç hazırlanmaması çok düşündürücüdür.

Sonuçlarımız, majistral ilaçların ağırlıklı olarak haricen kullanıma yönelik olması dolayısıyla bu tür ilaçların hazırlanması aşamasında etkin madde konsantrasyonu ve uygulama talimatına özen gösterilmediğini düşündürmektedir. Oysa klinik araştırmalarda, özelinde nitrogliserin olmak üzere birçok haricen kullanılan etkin madde için konsantrasyonun etkililik ve toksisite bağlamında önemli olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir (2).

Nitrogliserin merheminin endike olduğu kronik anal fissür tedavisinde uygulanabilecek başka tedavi yöntemleri de mevcuttur (3,4). Bunların içinde cerrahi yöntemler (anal dilatasyon veya lateral internal sfinkterotomi) uzun yıllardır uygulamada olan ve başarı oranları oldukça yüksek uygulamalardır. Ancak postoperatif dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar (ekimoz, kanama, hematoma, perianal abse, üriner retansiyon, minör anal kanal defektleri ve özellikle kalıcı olabilen fekal inkontinans) nedeniyle bunların son basamakta tercih edilmesi ve far-

makoterapi ile bu prosedürlerin ertelenmesi tercih edilebilmektedir (3,4). Ancak çalışmamızda tespit ettiğimiz ilaç aktif madde miktarları göz önüne alındığında bu ilaçların kullanılması halinde hastaların hiçbirinin yarar görmemesi ve buna bağlı olarak cerrahi prosedüre maruz kalmaları kaçınılmaz gibi görünmektedir. Bu durum akılcı ilaç kullanımı ilkeleri bağlamında hastanın etkisiz tedavi ile oyalanması, hastalığı dolayısıyla ağrı/ızdırıp duyması ve var olan tedaviye ulaşmaması sonucunu doğuracaktır.

Akılcı ilaç kullanımının ana hedefi bireyin klinik ihtiyacına karşılık gelen ulaşılabilir, etkili, güvenli ve uygun tedaviye en düşük maliyetle ulaşmasıdır. Bu bağlamda rasyonalite göstergelerinden; eczanelerde ulaşılabilirlik, tarif edilen doz/konsantrasyon, uygun ambalaj/etiketleme ve doğru kullanım talimatlarıyla, en uygun maliyetle hastaya sunulması olduğu düşünülürse, bu ilacın majistral olarak her eczanede hazırlanmaması, hazırlanan ürünlerin gereken miktarda etkin madde içermemesi, etiket/ambalajdaki eksiklikler ve fiyatlandırmadaki farklılıklar rasyonel farmakoterapi ilkeleriyle çelişmektedir. Akılcı ilaç kullanımı hakkında yapılan bundan önceki bir çalışma da bizim bulgularımızı desteklemekte olup bu çalışmada hem serbest eczanelerde ilaçların ulaşılabilirliği hem de etiketleme yetersizliğinden bahsedilmektedir (5). Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar var olan koşullar göz önüne alındığında bu preparatta olduğu gibi özel koşullarda hazırlanması gereken diğer majistral ilaçların eczanelerde hazırlanmalarından, sanayide standart olarak hazırlanmış ve kalite kontrolleri yapılmış olarak hastaya sunulmalarının daha rasyonel olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Azarnoff DL, Lee JC, Lee C, Chandler J, Karlin D. Quality of extemporaneously compounded nitroglycerin ointment. *Dis Colon Rectum*. 50(4):509-16, 2007.
2. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP, Binderow SR, Gottesman L, Hull TL, Larach SW, Margolin DA, Milsom JW, Potenti FM, Rafferty JF, Riff DS, Sands LR, Senagore A, Stamos MJ, Yee LF, Young-Fadok TM, Gibbons RD; Fissure Study Group. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 45(9):1192-9, 2002.
3. Collins EE, Lund JN. A review of chronic anal fissure management. *Tech Coloproctol*. 11(3):209-23, 2007.
4. Essani R, Sarkisyan G, Beart RW, Ault G, Vukasin P, Kaiser AM. Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg*. 9(9):1237-43, 2005.
5. Toklu HZ, Akıcı A, Oktay Ş, Çalı Ş, Sezen S, Keyer-Uysal M. Pharmacy practice of community pharmacists in Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14:53-60, 2010.