

İlaç Kontrolü

Prof. Dr. Kasım Cemal GÜVEN
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasi ve Teknoloji Kürsüsü

TARİHÇE

İlaç kontrolü üzerinde ilk defa Domange 1955 yılında dikkati çekmiş, 1962 yılında FIP (Uluslararası Eczacılık Federasyonu) «ilaç kontrolü» üzerinde bir sempozyum düzenlemiştir, 1968 yılında WHO (Dünya Sağlık Teşkilâtı) Helsinki'de 23 ülkenin iştiraki ile «ilaç hazırlanmasında kalite kontrolü» konulu toplantı tertip etmiştir. 1970 yılında FIB kontrol laboratuvarının direktörlerinin iştirak ettiği bir toplantı düzenledi. 1972'de Heidelberg'te WHO «İlaçların kontrolü üzerinde klinik farmakolojik gelişmeler», 1977'de yine aynı kuruluş «Biolojik standardizasyon üzerinde uzmanlar komitesinin toplantısına ait, yine kuruluşun aynı yılda «Farmasötik preparatların spesifikasyonu için eksper komitesinin çalışma sonuçlarını belirten birer yayını olmuştur. Bu toplantılarda ambalaj maddesi, ham madde, seri numarası, ambalaj ve şartları, analitik kontrol, numune, stabilite, kan müstahzarları, antibiyotikler, antijen, antitoksinler, araştırma metodolojisi üzerinde kaideler ve görüşler ortaya kondu. Memleketimizde ise Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu 1970 «İlaç Endüstrisinde Araştırma ve Kontrol» konusunda bir simpozium tertip ile raporları yayınladı.

İLAÇ KONTROLUNUN NEDENİ

İlacın imalâtının yeterli olup olmadığı ancak kontrol ile saptanabilir. Bunun için de ham maddeden ilacın son şekline kadar durumunu kontrol gereklidir. Kontrol, bilhassa ilacın aldığı şekil esnasında veya bekleme esnasında sonradan meydana gelen değişimleri takip için gereklidir. Buna ait bazı kontrolden kaçmış hataları 1974'de Fransa'da Kiger'in yayınladığı bir makalede, ham maddenin yanlış etiketlenmesi, kaolin yerine $CaCO_3$, üre yerine ZnO , $NaHCO_3$ yerine urotropin, kafein yerine kodein, sulfoguanidin yerine kinin v.s. gibi pek çok örnekleri vermiştir. Bunun yanında aynı yazıda gayri safiyet içeriği olarak Pas içinde aminofenal, kodeinde morfin, kortisonda diğer steroidler, izoniazitte hidrazid, phenacetinde asetanilid, papaverinde morfin ve kodein mevcudiyeti bildirildi.

İlacın kontroluna diğer bir sebep de ilacın imalâtı ve muhafazası esnasındaki kayıbdır. Burada ilaç için müsaade edilen \pm % 10 sınırın altına düştüğü pek çok deney ile gösterilmiştir.

Bu değişimde ambalaj şekli ve materyelinin de önemi vardır. Buna ait durumda yanlış ambalajlama ile ışık veya rutubet ve ısı ilacın değişmesinde rol oynar. Ambalaj materyelinin etkisi için 1977'de yayınlanan bir yazıda gıda maddelerinden süt ve şarap ile yoğurdun polistiren kap içinde saklama sırasında stiren'in bu gıda maddelerine geçtiği bildirilmiştir.

DEĞİŞİK ÜLKEDE İLAÇ KONTROLU

A.B.D. 1906 Federal İlaç ve Gıda Kanunu, ve FDA'nın kuruluşu, 1937'de eliksir sulfonamide ait vaka, 1938'de Kanunun tadiline sebep oldu. Bugün ilaç ruhsatı için tedavi değeri, formülü, imalinden ambalajlanmasına kadar geçirdiği işlemler, kontrolünde kullanılan yöntemler, etiket örnekleri üzerinde ayrı ayrı inceleme yapılır. Verilen onay sonradan klinik deneme veya yeni görüşler karşısında veya verilen beyanlarda (müracaat esnasında) gerçek dışı bir durum varsa onay geri alınır.

Bütün şimşekleri üzerine çeken FDA (Gıda İlaç İdaresi) nin görevi Tıbbî ilaçların emniyeti, yeni buluşlar, keşifler, yeni ilaca ait iddiaları inceleme, aksi tesir tespitine ait program düzenleme, klinik çalışma, programı idare ve mahkeme celselerini takiptir.

FIDA'nın uygun nitelikte olmıyan ilaç tarifine;

- 1) Kısmen veya tamamen kirlî, bozulma ürünü taşıma,
- 2) Sağlığa uygun olmıyan koşullarda hazırlama, ambalajlama,
- 3) Ambalajlanmasında ve muhafazada geçerili iyi imalât kalitesine uymama,
- 4) İlacın içinde bulunduğu ambalaj materyelinin sağlığa zararlı maddeden yapılmış olması,
- 5) Sağlığa zararlı boya maddesi içermesi,
- 6) Etkinlik, fark, nitelik ve saflığın düşük düzeyde olması,
- 7) Aktif madde miktarının sapması,
- 8) Dikkat alışkanlık yapar (barbiturik, bromal, kloral, kodein, paraldehid morfin gibi narkotikler ve hipnotikler'de) uyarı yoksa,
- 9) Etiket yanlış, etikette gerekli kayıtları (süre, muhafaza) taşı-mama,
- 10) Yan etkileri, kontrendikasyonları yazılı olmama gibi hallerde ilaç tağşiş edilmiş sayılır.

S.S.C.B.

S.S'Y. Bakanlığına bağlı kontrol laboratuvarlarında değişik sahada uzmanlaşmış (Antibiyotik, Vitamin, kan preparatları v.s.) kişilerin çalıştığı (kontrolde 260 uzman ve 5500 teknisyen) bildiriliyor.

FEDERAL ALMANYA

Alman İlaç Enstitüsü yanında her bir federal ülkede resmî ilaç kontrol müessesesi vardır. Bunların sayısı 11'dir. Burada ihtisas yapmış kişiler çalışır. Özel durumda, örneğin, kalp glikozidleri, Münih Farmakoloji Enstitüsü'nde, pirojen ile ilgili hususlar Heidelberg hijyen enstitüsünde yaptırılır. İlaç ile ilgili kanunun 1961, sonra 1976'da tadil edilmesi ile Ocak 1978de yürürlüğe girdi. Kanunun gayesi izah edilirken insanlar ve hayvanlar yararına düzenli bir ilaç temini, ilaçların alınmasında emniyet ve bilhassa kalite, tesirlilik ön plana alınmıştır. Kalite kontrolü en önemli yeri işgal eder.

İLACIN KONTROLUNU KİM YAPABİLİR?

Federal Almanyada ilacı Almanya'da bulunan bir ilaç yapımcısı piyasaya çıkarabilir. İmal müsaadesini Federal Almanya eyaletlerinin Sağlık yetkilisi verir. İlaç imalinde kontrol ve imalât şefleri birbirinden ayrılmıştır. Kontrol şefi ilacın istenilen kalitede olup olmadığının denetiminden sorumludur. İmalât veya kontrol şefi olmak için öncelikle Eczacı olmak, diğer hallerde kimyager, biolog hekim, veteriner hekim olanlar için ayrı ders belgeleri sunma, ilaç imalâtında veya kontrolünde en az iki sene bilfiil çalışma şartı aranır.

Ruhsat almada bilinen bazı hususlar dışında kalite kontrolü metodları, stabilitesi, dayanıklılık deneyi sonuçları, biyolojik, mikrobiyolojik deney sonuçları, farmakolojik ve toksikolojik deney sonuçları, ilaçların interaksiyonu, (karşılıklı etkileşme) incelenir.

İNGİLTERE

Talidomid faciasından sonra 1964'de Dunlop başkanlığında «Drug Safety Committee» İngiltere'de satılan ilaçları güvence açısından inceleme görevini yükledi.

1925'den bu yana genişletilen terapötik maddeler yasası 1971'de yürürlüğe girdi ve müstahzar kontrolü güvence altına alındı. Yeni ilaç için 100'den fazla kişi üzerinde yapılan klinik deney sonuçları aranır. İlaç ruhsatları beş yıllıktır, yenilenmesi zorunludur.

BELÇİKA

Belçika'da mevcut 12.000 ilacın Belçika Eczacılar Birliği tarafından kurulu «ilaç kontrol servisi» tarafından kontrolü yapılır. Bozukluk tespitiinde sirküler ile bütün ilgililere duyuru yapılır. 1964'de çıkarılan kanuna göre eczacı, bozuk olarak bildirilen bir ilaç dolabında bulundursa (satış yapmasa dahi) 50.000 Franga kadar para cezası ile cezalandırılır.

İSVİÇRE

Kantonlar ilaç ile ilgili denetimi yapar. Narkotikler, immunolojik maddeler Federal yasaların uygulama alanına girer. Her imalat yerinde kalite kontrol kısmı bürosu olması şarttır. 1971 Kantonlar arası ilaç kontrol anlaşmasına göre bir kalite kontrol bürosu kurulmuştur. Bunlar bir tüzük hazırlamışlardır.

Bu tüzükte, ilaç, sipesialite, reklam, imalat, tescil yanında kontrol işlemi, ilacın satışı, ambalaj şekli, içeriği, etiketleme, kayıtları yazılıdır. Ruhsat için geçerlilik, tescil, 5 sene içindir. İsviçre'de ilaç muayyen aralıklarla kontrol bürosu tarafından kontrole tabi tutulur.

DEĞİŞİK ÜLKELERDE DURUM

Diğer ülkelerden Avusturya'da 3 kontrol, Fransa'da iki kontrol merkezi, Yugoslavya'da 5 kontrol enstitüsü ve pek çok ülkede Devlet ilaç kalite kontrol enstitü veya laboratuvarları vardır.

TÜRKİYE'DEKİ DURUM

1262 sayılı İspenciyari ve Tıbbî Müstahzarlar Kanunu'nun (Tarih 1928) 5. maddesine bağlı olarak 1955 yılında çıkarılan «İspenciyari ve Tıbbî Müstahzarlar imalâthaneleri talimatnamesi»ne göre:

İlaç hazırlayan laboratuvarların

Madde 2 — Kontrol laboratuvarı olması zorunludur.

Madde 4 — Mesul Müdür, idarî, ilmî, fennî ve teknik işlerden sorumludur.

Madde 6 — İmalâthanenin kontrol laboratuvarında imalâtta kullanılacak maddelerle mamul müstahzarların her defasında tahlil ve kontrolleri yapılarak laboratuvarın kontrol defterine kaydedilecektir. Her parti müstahzar kontrol laboratuvarının verdiği bir numarayı taşıyacaktır. Mamul müstahzarların kontrollerini gösteren rapor her defasında ait olduğu laboratuvara verilecektir. İşbu laboratuvarında gerek Türk Kodek-

sinde (*) yazılı Fizikî ve kimyevî alât, edevat, tesiat ve malzeme ve gerekse mesaisinin icap ettirdiği diğer cihaz ve miyarların hazır bulundurulması şarttır.

1927 yılında çıkarılan 984 sayılı Ecza ticarethaneleriyle sanat ve ticaret işleminde kullanılan zehirli ve müessir kimyevî maddelerin satıldığı dükkânlara mahsus kanun'a göre:

Madde 4 — Hariçten gelip de tababet ve bayatlıkta kullanılan Ecza ve kimyevî maddeler Türkiye sıhhiye ve Maliye vekâletlerinde tayin olunacak mahallerden ithal edilir. Bu yerlerde ait olduğu vekâletçe ecza ve kimyevî maddelerin saf ve kodekse uygun olup olmadıklarını tayin için her türlü levazımı havi laboratuvar bulundurulur ve mütehasıs kimyagerler istihdam edilir.

Madde 10 — Müsaadesi istihsal olunarak ticarete çıkarılan yerli müstahzarların safiyetinden ve formülüne muvafık olarak imal edilmesinden âmili ve memâliki ecnebiyeden ithal edilenler için ithal müsaadesi talepten önce vermiş olan vekilleri mesul olup lüzum görüldükçe ve bedeli tesviye olunmak üzere laalettayin alınacak nûmunelerin tahlili suretiyle Sıhhiye ve Muavenet-i İçtimaiye Vekâleti daimi bir mürakabe icra eder.

1968-1972 İkinci beş yıllık kalkınma planına ait, Sağlık Sektörü Özel Komisyon raporunun, Sağlık Programları bölümü, Sağlık laboratuvarları ve ilaç kontrolü alınacak tedbirler kısmında;

b — S.S. ve Y. B. liğının Merkez teşkilâtında laboratuvar hizmetlerini planlama ve bu plan çerçevesinde yürütme için idari bir ünite kurulmalıdır.

ii. İkinci beş yıllık kalkınma planı devresinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde ilaç kontrol laboratuvarlarını ayırarak Devlet ilaç kontrol enstitüsü kurulmalıdır. Aşı ve serum laboratuvarları da Esenboğa'da kurulmakta olan serum çiftliği sahasında inşa edilecek binalar nakledilerek S.S. ve Y.B. aşı ve serum müessesesi kurulmaktadır denilmekte idi.

1973-1977 Üçüncü 5 yıllık kalkınma planı, Sağlık sektörü Özel Komisyon raporu ilaç sorunları kısmında;

Kaliteli müstahzar imalinin kontrol altına alınmayışı fazla ilaç sarfı, resmî kuruluşlar eliyle ilacın gereksiz harcandığı belirtilmekte ve; R. Sağlık Politikası kısmında,

(*) 767 sayılı Türk Kodeksi Hakkında Kanun (1926). Türk Kodeksi hakkında kanununun 2 nci maddesinin 12. fıkrasına göre, Türk Kodeksinin ecza ve kimyevî madde nevi, miktarı, âlet, edevatı gösterir listeyi ihtiva etmesi istenir. 1974 yılında kanuni formaliteden uzak olarak çıkarılan (ve kanunsuz bir kitap olan) Türk Farmakopesi adlı kitap ise bunları içermez.

c. İlaç kontrol hizmeti mevcut aksaklıklarını giderecek şekilde organize edilecektir.

6 — Alınacak tedbirler :

1 — Formülüne uygun olmayan tesirsiz veya tesiri şüpheli ilaçların satışını önleyecek şekilde yeniden düzenlenecektir.

2 — Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ilaç kontrolü bu enstitü bünyesinden ayrılacak ve Devlet ilaç kontrol enstitülerinden biri olarak gelişecektir.

3 — Devlet ilaç kontrol laboratuvarları ve bunlara bağlı piyasa denetim teşkilatı Eczacılık ve Tıbbi Müstahzar Genel Müdürlüğüne bağlı olarak geliştirilecektir.

4 — İlaç numunelerinin ruhsatöncesi muayenesi yerine piyasa kontrol hizmetleri geliştirilecektir, denilmektedir. Bütün bunlar temenni olarak kalmıştır.

Türkiye'de uygulanan ilaç hatalarına ait cezai durum 1962 sayılı kanunun 4348 sayılı kanun ile tadil edilmiş (yıl 1943) şekline göre:

Madde 18 — 10 uncu maddede yazılı tahlil neticesinde müstahzarların terkinde bulunan maddelerin saf olmadığı veya ruhsat almak için verilmiş olan formüle uymadığı veya müstahzarın tedavi vasıflarını azaltacak veya kaybedecek surette imal edilmiş olduğu anlaşılırsa ruhsat sahibi ve müstahzarın bu şekilde imal edildiğini bilerek satan, satılığa arzeden, veya satın alan, temin ettikleri veya etmek istedikleri menfaatin iki mislinden aşağı olmamak üzere ağır para cezasıyla cezalandırılırlar. Şu kadar ki bu para cezası iki yüz liradan aşağı olamaz. Tekerrürü halinde ruhsatname geri alınır.

Madde 19 — (4348) (yıl: 1943). Ruhsatsız olarak müstahzar imal eden, satan veya 50-200 TL. (imaline selâhiyetli ise) 200-500 TL. (imaline selâhiyetli değilse), tedavi vasıflarını haiz değilse tedavi vasıflarını kaybedecek şekilde imal edilmişse, saf olmayan maddeden imal edilmişse Madde 18'e göre cezalandırılır.

Ek Madde 1. (4348) sayılı kanun ile tadil edilmiş). Müstahzarları taklit, tedavi vasıflarını azaltacak veya kaybedecek şekilde imal eden, yapan, satan v.s. 3 ay 1 sene hapis, temin ve temin etmek istediği menfaatin 2 misli para cezası ile cezalandırılır.

Ek Madde 2 — Bu kanunun 18 ve 19 uncu maddeleriyle Ek 1. maddesinde yazılı hallerde müstahzar kullananın sıhhatine her ne surette olursa olsun az veya çok zarar verecek şekilde yapılmış olursa bu maddelerde yazılı cezalardan başka T.C.K. 395 inci maddesi hükümleri de tatbik olunur.

Türk Eczacı Kanunu (yıl: 1926) na göre:

Madde 395 — Yenilecek, içilecek şeyleri veya ilaçları bunları yiyenin veya içenin sıhhatine hafif veya ağır surette ihlâl etmesine bâdi

olacak veçhile tağşiş veya taklit veya tağyir eden veya bu gibi şeyleri bilerek satan, veren veya mağşuş ve sıhhate muzır olduğunu bildiği halde satılmak üzere mağaza veya dükkânında bulunduran ve gıdaları ve ilaçları bu suretle tağşişe ve taklit ve tağyire yarayan maddeleri bu hususlarda kullanılacağını bilerek satan veya tedarikine delâlet eden kimseler 3 aydan 5 seneye kadar hapis ve yüz liradan 500 liraya kadar ağır cezayı nakdiye mahkûm olur ve bu gibi maddelerin kâffesi imha olunur.

Madde 400 — Madde 395'deki fiili yapan hekim, eczacı ise, ceza :

5 seneye kadar ağır hapis, 50-500 TL. para cezası verilir.

Madde 407 — Geçen maddelerde yazılı fiillerden dolayı şahısların hastalanması veyahut yara ve berelenmesi gibi sıhhate bir ârıza vuku bulduğu takdirde ölüm ve müebbet hapis cezasının gayrısında ceza üçte birden yarısına kadar çoğaltılır. Eğer fiil bir kaç kişinin hastalığına sebep olmuş ise birinci fıkrada beyan olunan ceza bir mislinden aşağı olamaz. Eğer fiil bir kimsenin ölümüne sebep olmuş ise faile idam cezası verilir.

MEVCUT DURUM

Bugün Türkiye'de ilaç hazırlayan laboratuvarları çalışma şekline bakarak ikiye ayırmak mümkündür.

1 — Normal çalışmıyanlar. Bunların imalât düzeni, âleti bozuk ve eksiktir. Kontrol laboratuvarları yok denecek durumdadır. Kontrol mekanizması işlemez, kontrol yapanları da yoktur. Bu laboratuvarların oranı % 80 civarındadır.

2 — Normal ilmi geçerlilik içinde çalışanlar. Bunların oranı %20 civarındadır.

Bugün Devletin denetimi sağlık hizmetlerinde (örneğin, hastane, serbest hekimlik, eczane, depo gibi) yok denecek kadar azdır. Devlet, yalnız ilacın fiyatını denetler.

ÖNERİLER

1262 sayılı yasaya bağlı olarak çıkarılan ve 1955 yılında yürürlüğe giren yönetmelik 23 senelik olup yetersiz durumdadır. Bugünün teknik bilgilerine uymaz. Yasa değıştirmenin zorlukları ve süre durumu düşünülürse en kolay çare mevcut yönetmeliğin günün şartlarına uydurulmasıdır. Bu yönetmelik tadilinde :

1 — İlaç hazırlayan müesseselerin genel sorumlusu dışında imalât kısmı mesul müdürü, kontrol kısmı mesul müdürü ayrı ayrı sorumlulukları ile birlikte belirtilmeli.

2 — İlaç hazırlayan müesseselerde :

a — İmalât kısmının imalâtın gerektirdiği farklılıklara göre yer, âletlerinin hacim ve sayısal durumu,

b — Binanın bölümleri,

c — Personel sayı ve nitelikleri,

d — Kontrol kısmı, personel, âlet, işleyiş tarzı ve teknik detay belirtilmeli, kontrolde ilkel madde, imalât esnasındaki kademelerdeki analiz, yarı bitmiş mamul kontrolü, bitmiş mamul kontrolü, seri numarası verilmesi, kontrol numarası verilmesi, etiketleme gibi hususlar geniş bir şekilde kayıtlanması gereklidir.

3 — İlacın ambalajlama yeri, şekli belirli kayıtlar ile sınırlandırılmalıdır. Böylece maliyeti yükselen unsurlardan kaçınılmış olunur. Ve ilacın zaman içinde bozulmasını engelleyen hususlar göz önünde tutulmuş olunur.

4 — Devletin ilaç kontrolünü yapabilmesi için Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na bağlı müstakil bir Devlet ilaç kontrol enstitüsünün kurulması gereklidir. Bu müessesede ilacın belirli süreler içersinde bir düzene bağlı olarak kontrolünün yapılması yanında süre dışı alınan numunelerin analizlerinin yapılması, yapılacak yönetmelik tadilinde bir kayıt altına alınmalıdır. Bu müessesede çalışacak olanların öncelikle eczacı olması veya ilaç sahasında uzmanlık yapmış diğer bilim dallarından olması şartları aranmalıdır.

5 — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın ilaçla ilgili tüm müesseseleri (laboratuar, eczane, depo gibi) kontrolünü yapabilecek özel eğitim görmüş eczacılardan müteşekkil bir kadro oluşturması tavsiye olunur.

