

## SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI' NIN İLAÇTA KALİTE GÜVENLİĞİNE BAKIŞI.(\*)

Ecz. Sevgi ÖKSÜZ (\*\*)

Kalite güvenliği, bir ilacın kalitesini güvence altına almak amacıyla alınan önlemlerin ve yapılan işlemlerin toplamıdır. Yani,

Kalite güvenliği = iyi üretim uygulamaları + diğer faktörler (ilaç geliştirme, ruhsat v.s)

Bu genel ifadeyi unsurlarına şöyle ayırabiliriz; İlacın kalite güvenliğini sağlama çalışmalarında, çeşitli laboratuvar ve klinik araştırmalarla, istenen özelliklerini raf ömrü boyunca korumasını sağlayacak formülasyon çalışmalarının önemi büyüktür. İlgili sağlık otoritesi, ilacın ruhsatlandırılması aşamasında tüm bu araştırmaları inceleyerek, bu ilacın ilaç tüketicisine ulaşırken etkili olması yanında güvenli olmasında çalışır.

- İlaçta İyi Üretim Uygulamaları, ilacın üretim aşamasında kabul edilmiş standartlarda elde edilmesini, bu standartların üretilen her seri için geçerli olmasını, her seri ilacın izlenebilirliğinin sağlanmasını ve bu ilacın raf ömrü boyunca başlangıçtaki özelliklerini korumasını amaçlar. Bu amacın gerçekleştirilmesi için ise, üretim sırasındaki tüm işlemlerin açıkça yazılı olarak tanımlanması ve validasyonu, üretim yerinin gerekli tüm koşullara sahip bulunması (personel, bina, alan ekipman, servis, depo, havalandırma, aydınlatma gibi), sorumlulukların yazılı olarak tanımlanması, personel eğitimi, üretim dağıtım aşamalarında her seri ilacın izlenebilmesini sağlayacak şekilde düzenlenmiş kayıtlar ve hatalı ürünün piyasadan geri çekilmesini sağlayacak geri çekme planının hazır olması gerekir.

Yani ilaçta kalite güvenliği, çok kapsamlı konuların son derece koordine olarak düzenlenmesini gerektirir.

Ülkemizde halkın sağlığından SSYB sorumludur. İlaç konusu ise SSYB içinde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü' nün sorumluluk alanıdır.

SSYB' nin ilaçta kalite güvenliğini sağlamak için yaptığı çalışmalar ilacın tüketiciye ulaşmasından önce ruhsatlandırma işlemleriyle başlar, tüketiciye ulaşmasından sonra da devam eder. İlaç ruhsatlandırma çalışmaları bu bildiri kapsamı dışında kalmaktadır. Burada daha çok ruhsatlı ilaçta kalite güvenliği çalışmaları üzerinde durulacaktır.

Bakanlığımızın kalite güvenliği çalışmaları şu başlıklar altında toparlanabilir :

### 1) İLAÇ ÜRETİM YERLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR:

İlaç endüstrisi, çok hızlı gelişen ve değişen bir endüstri dalıdır. Üretim kalemleri, farmasötik şekiller, üretim miktarı hızla artmakta, bu arada tedaviye

(\*) 1988 Eczacılık Gününde İzmir' de sunulan bildiri

(\*\*) Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Kontrol Programları ve Takibat Şube Müdürü.

giren çok etkili maddeler çeşitli yönlerden risk potansiyeli oluşturmaktadır. İlaç endüstrisinin tıbbın hizmetine sunduğu ilaçlar artık çok geniş kitlelere ulaşmakta, hatta uluslararası boyutlarda dağıtılmaktadır. Bütün bunlar, ilacın kalite güvenliğini dünya ölçülerinde sağlayacak araştırmalara, regülasyonlara ve uluslararası ilişkilere yol açmıştır.

İlaçta kalite güvenliğinin ilk koşullarından biri; ilacın üretimi aşamasında bunun garanti edilmesi- dir. İlacın üretiminden sonra yapılacak laboratuvar analizleri ile kalitenin sağlanması olası değildir. Dünya Sağlık Örgütü ilacın iyi koşullarında üretimi için optimum kuralları saptamış ve "ilaçta iyi üretim uygulamaları"(Good Manufacturing Practise = GMP) adı ile bilinen bu kuralları uygulanması tavsiyesi ile yayınlamıştır. SSYB, 1 Kasım 1984 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "İspençiyari ve Tıbbi müstahzarlar İmalathaneleri Yönetmeliği" ile bu kuralların Türkiye' de ilaç üreticilerince uygulanmasını istemiştir. Dünyada bugün 172 ülkeden 60 tanesinde ilaç endüstrisi bulunmakta, bunların 36 tanesinde ise GMP uygulanmaktadır.

İlaçta iyi üretim uygulamaları konusunda Bakanlık, çalışmalarını şöyle sürdürmektedir:

a) Yeni açılan Üretim Yerleri :

Her ilaç ve tıbbi ve cerrahi malzeme üretim yeri GMP kurallarına uygun olmak ve üretime başlamadan önce SSYB den izin almak zorundadır.

b) Mevcut Üretim Yerleri :

Yönetmeliğin yayınlanmasından sonraki bir yıl içinde üretim yerlerinin gerekli düzenlemeleri yapmaları istenmiş, bu süre içinde Bakanlık görevleri denetimlerini sürdürerek düzenleme çalışmalarını yönlendirmişlerdir. Bakanlık üretim yerlerinin yılda en az bir kez denetimini programlamaktadır. Denetimler sonucu uygun bulunmayan üretim yerlerine uyarı, kısmen veya tamamen kapama gibi uygulamalar yapılmaktadır.

Yönetmeliğin yürürlüğe girdiği 1984 yılında faaliyette bulunan üretim yerlerinden 26 sı tamamen faaliyetten çekilmişlerdir. 1988 Nisan sonu dikkate alınarak, 114 üretim yerinden 18 tanesi tamamen, 5 tanesi kısmen kapalı bulunmaktadır.

SSYB, denetimlerini Bakanlık müfettişleri, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve Refik Saydam Hıfızısıhha Merkez Başkanlığı, İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü uzmanlarından oluşan ekiplerle yürütmektedir. Gerekli durumlarda Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüklerindeki eczacılardan da yardım isten-

mektedir.

Son 4 yılda ilaç üretim yerlerinde yapılan denetim sayıları şöyledir :

Yıl	Denetim
1984	124
1985	236
1986	247
1987	109

## 2) İLAÇ KONTROL PROGRAMLARI

Genel Müdürlüğümüz bir taraftan tüketiciye ulaşan ilacın kalitesini denetlemek amacıyla çeşitli yollardan aldığı numuneleri İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü Laboratuvarlarında analiz ettirir. Numunelerin alımı için yıllık kontrol programları yapılır.

a) Müstahzar İlaçlar :

SSY Müdürlükleri kanalı ile eczane, depo, hastane gibi kuruluşlardan numune aldırılır.

Ayrıca denetimler sırasında incelenmesine gerek görülen ilaçlardan da program dışı numune alınmaktadır.

İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğüince analizi yapılan ilaçların yıllara göre dökümü şöyledir :

Yıl	Toplam Analiz	Uygun	Hatalı	%Hata
1981	921	734	184	20
1982	2165	1726	439	20
1983	3108	2600	508	16.3
1984	2421	2243	169	7
1985	1911	1777	134	7
1986	1060	970	90	8.5
1987	2943	2702	241	8

Hata nedenlerine göre dağılımı :

	%1988	1985	1986	1987
Etken Maddeye Bağlı	17.4	7	9.6	9.6
Teknolojik	41.1	42.7	27.6	25.6
Muallak Ecsam	18.1	34.4	58	56.3
Diğer hatalar	23.4	15.9	4.8	8.7

b) İlaç Hammaddeleri :

İthalat aşamasında, ilaç üretiminde kullanılacak hammaddenin kaliteli olmasını denetlemek amacı ile, kaynak ülkenin sağlık otoritesinden sağlık sertifikası istenir. Sertifikası olmayan hammaddenin yurtiçine girmesine izin verilemez.

Gümrükte bulunan ilaç hammaddelerinden alınan örnekler analiz ettirilir. Uygun bulunmayanların girişi engellenir.

Yurtiçinde üretilen hammaddelerde bir program çerçevesinde incelenir.

1987 içinde 256 hammadde analizi yapılmıştır.

c) Tıbbi ve Cerrahi Malzemeler :

1985 yılında çalışma programımız içine alınan bu tür malzemeler de konunun önemi nedeniyle incelenmektedir. Bu malzemelerin kullanım yerlerinin özelliği nedeniyle, ilgili kuruluşlar Bakanlığımızdan üretim yeri ve preparat izni olmayan kalemleri satın almamaları konusunda uyarılmışlardır.

d) Bitkisel İlaçlar :

Ülkemizde halk arasında kullanılan bitkisel ilaçların ve drogların satışından gelebilecek riskleri ortadan kaldırmak amacıyla, aktarlarda satılmayacak droglar belirlenmiştir.

3) SATIŞ İZİN UYGULAMASI :

İlacın kalite güvenliği, iç, dış ambalaj ve prospektüslerde doğru ve yeterli bilgilerin yer alması, doğru ambalaj içine konulması gibi konuları da içine alır. Bu nedenle, yeni ruhsat alan veya fiyat, ambalaj, etiketleme gibi konularda herhangi bir değişikliğe uğrayan her ilaç, piyasaya verilmesinden önce bakanlıktan satış izni almak zorundadır. Bakanlık bu numuneleri, içerdiği bilgileri, fiyatı, ambalajı gözle görülen özellikleri yönünden inceler. Uygun bulunmayan ilaçlar için uyarı yapılabildiği gibi, geri çekme işlemi de istenebilir. 1987 yılında 2761 ilaç için satış izni işlemi uygulanmıştır.

4) İLAÇLARIN İSTENMEYEN (ADVERS) ETKİLERİNİN İZLENMESİ :

S.S.Y.B diğer ülkelerden farklı olarak, ilaçta kalite güvenliği tanımı içine ilaçların istenmeyen etki-

lerinin, ilacın piyasaya verilmesinden sonra izlenmesini de almıştır. 1985 sonlarında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TAMER) 1987 Aralık ayında DSÖ Uluslararası Merkezine üyeliğe kabul edilme başarısını göstermiştir ve ülkeler için bir model eğitim merkezi olma yolundadır. Merkez; doktor, eczacı ve diş hekimlerinden, ilaç kullanımıyla ortaya çıkan sorunları iletmelerini istemekte, bildirimde bulunanları ilaç ve reaksiyon hakkında bilgi vermekte, gerektiğinde uluslararası Merkezin bilgi bankasına da başvurulmaktadır.

S.S.Y.B. nın kalite güvenliği konusundaki çalışmalarını gerçekleştirmede kullandığı bazı uygulamalarından da bahsetmek yararlı olacaktır :

- GERİ ÇEKME YÖNETMELİĞİ :

Gerek laboratuvar analizleri sonucunda, gerekse satış izni kontrolü sırasında hatalı bulunan ilaçlar ilgili firmaya duyurularak geri çekmesi istenir. Hatanın tekrarlanmaması için alınan önlemler Bakanlık tarafından uygun bulunmadıkça bu ilacın üretimi yapılamaz. 1987 içinde 116 ilaç ve 35 tıbbi ve cerrahi malzeme geri çekme işlemine tabi tutulmuştur.

- SERTİFİKASYON :

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, DSÖ nün sertifikasyon programına uluslararası anlamda taraftır. Yani Türkiye adına bir ilaç üretim yeri veya bir preparat adına verdiği sertifika ile diğer ülkelerdeki ithalatçılara veya sağlık otoritesine bu üretim yerinin ilaç üretimi için istenen şartları sağladığını ve düzenli olarak denetlendiğini garanti etmektedir.

- EĞİTİM PROGRAMLARI :

İlaç üretiminde iyi üretim uygulamalarının ülkemiz için nisbeten yeni bir konu olduğu ortadadır. Bu nedenle endüstrinin, denetçilerin ve ilaçta kalite güvenliği konusunda çalışanların eğitilmesi ve günün gelişen teknolojisine yakın olmaları gerekmektedir. 1984 yılından bu yana DSÖ ve yurtiçinden uzmanların katılımıyla çeşitli eğitim programları düzenlenmiştir.