

ECZANEDE İLAÇ HAZIRLANMASININ YAYGINLAŞTIRILMASI

Prof. Dr. Tamer BAYKARA (*)

Eczanelerimizde ilaç, yani majistral reçete hazırlanması, eczacılık mesleğinin eğitiminin akademik bir düzeye gelişinden bu yana devamlı olarak yapılagelmektedir. Eczacının ilacı hazırlaması, bugün geçerli olan eczacılık kanunlarında da yerini korumaktadır. Ancak son yıllarda artan müstahzar üretimi hem ilaçta çeşitliliği sağlamış ve hemde ilaç üretiminde belli standarta uygun ilacın üretilmesini de gerçekleştirmiştir. Müstahzar üretimindeki bu gelişme, eczanelerde ilaç hazırlanmasını geriletmiş, hatta hekimlerin majistral reçete yazma alışkanlığını da giderek azaltmıştır.

Eczacılık tahsilini en üst düzeyde gerçekleştiren ilerlemiş ülkelerin eczacıları, eczane eczacılarının işyerlerindeki üretime yabancılaştırma, yani ilaç hazırlamaya yabancılaştırma konusundaki gerilemelerini durdurmak amacıyla, ilk etkinliklerini 1986 yılında başlatmışlardır. Aynı girişim bizde de, aynı yılın ekim ayında, Antalya'da yapılan TEB Bölgelerarası Toplantısında gündeme getirilerek başlatılmış ve aynı konuda, "Eczanelerde İlaç Üretimi" adı ile bir etkinlik başlatılmıştır.

Eczanede üretim, aslında yapılagelen majistral hazırlamayı çağdaş bir düzeye getirmekten ibarettir. Yani majistral reçete hazırlanmasında edilgen durumdaki eczacıyı, etken olmaya getirmekten ibarettir. Çünkü eczacı ilaç hazırlama zinciri içinde, bu konunun üniversiter düzeyde eğitimini görmüş tek halka veya kişidir.

Gelişmiş ülkelerde başlayan ve bizde de altı ay farkla gündeme gelen bu konu, başlığı içinde yer alan, "üretim" sözcüğü nedeniyle politik olarak yıpratılmış, "üretim ve üretken olmayı" eczacıya yakıştıramayanların konuyu başka yöne çekip, aşındırması ile çağdaş ülkelerdeki çizgiye gelebilmesi böylece engellenmiş ve geciktirilmiştir. 1988 yılında Hamburg'da yapılan 34. APV (Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik, International Association for Pharmaceutical Technology) yıllık kongresinde, eczanede üretilen preparatlar için çıkartılmış olan NRF (Neues Rezeptur Formularium, Yeni reçeteler formülleri)'de 7 tane sert jelatin kapsül monografisi varken, bu sayı bugün, diğer AET ülkelerinin formüllerindekilerle birlikte 100'ün üzerindedir (1).

Eczanelerde ilaç hazırlanması, gelişmiş ülke tanımıyla, Eczanede İlaç Üretilmesi, aşağıdaki amaçlarla yapılmaktadır (2).

- ◆ Geleneksel amaç.
- ◆ Eczacının hobisi.

* A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

- ◆ Ekonomik üretim (az miktarlar için).
- ◆ Kişisel ilaç (Endüstriyel üretimi olmayan ilaçlar için).
- ◆ Hastaya uygun aradozun temini için.
- ◆ Hasta uyuncunu temin etmek veya arttırmak için.
- ◆ Acil durumlar için.

Dikkat edildiğinde, bu yedi maddenin içinde, "Kar etmek için yapılır" veya "Müstahzar fiyatlarını düşürmek için yapılır" diye bir husus yoktur.

İlaç üretiminde, standartı temin etmek için; aşağıdaki dört husus temel teşkil etmektedir. Bunlar, ilaç üretimindeki **Validasyonun** temel taşlarını oluşturmaktadırlar (3).

- ◆ Hammaddeler (girdiler).
- ◆ Yöntem.
- ◆ Techizat (kullanılan alet ve gereçler).
- ◆ Kontrol yöntemleri.

Eğer bu dört aşamada standart sağlanabilirse, devamlı olarak aynı özellikte ve kalitedeki ilacın, ürünün üretimi mümkün olur.

Hammaddelerdeki standardizasyonu sağlamak bugün için bizde EGAŞ'ın görevidir. Ancak EGAŞ'ın görevi sadece bir satış ve dağıtım organı olmak değildir. EGAŞ, hem özellikleri kontrol edilmiş girdilerin (Etken ve farmasötik fonksiyonel yardımcı maddeler) dağıtımını üstlenmeli ve hemde üretim konusunun bilimsel danışma merkezliğini yapmalıdır. EGAŞ'ın bu ikinci, belkide en önemli olan, işlevini yapabilmesi için, bir bilimsel danışma kuruluna sahip olması gerekmektedir. Bu kurulun oluşturulması için, üniversitemizdeki, konu ile ilgili gerçek bilim adamı potansiyeli yeterlidir. Bu kişiler arasından bir kurul seçilmelidir (seçilme sözcüğü, burada atanma ile eşanlamli değildir.)

İlaç üretimindeki yöntem, tek bir kurulca çıkartılarak, tüm özellikleri test edilmeli ve sanki ruhsatlı bir preparat formülü gibi, NRF özdeşi bir formüllerden oluşmalıdır. Bu formüller, devamlı geliştirilmeli ve değiştirilecek veya yenilenecek kısımlar ciltten çıkartılabilmelidir (Ring book, halkalı klasör tipinde).

Üretimde kullanılacak alet ve malzeme yine tek elden eczacıya ulaştırılmalıdır. Burada prensip ilgili aletin çalışma prensibi, bakım ve validasyonunu da yine bir kurumun üstlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla en elverişli kuruluş yine EGAŞ dir.. Ama olayda bilimsel bir hizmetin devamlı olarak verilebilmesi için yine, bir bilimsel danışma kurulunun oluşturulması gerekmektedir.

Üretimde kontrol yöntemleri konusunda, ilerlemiş ülkelerde bu olay bir eczacının ilacı hazırlaması ve eldeki hazır imalat protokolunu doldurmasıyla gerçekleşmekte yine aynı ilaç aynı eczanede, görevli diğer bir eczacının kontrol etmesiyle ve bu kontrolünü yine bir kontrol protokolü ile belgelemesiyle gerçekleştirmektedir (4). Her iki işlem için ayrı ayrı, "İmalat ve kontrol protokolları" düzenlenmektedir. Bu olay, her eczanede ancak birden fazla eczacının isdihdam edilmesi mecburiyetini de beraberinde getirmektedir.

Eczanede Hazırlanabilecek İlaçlar :

- * Sert jelatin kapsüller ve kaşeler.
- * Haricen kullanılacak sıvı veya yarı - katı ilaç şekilleri.
- * Oral sıvı preparatları.
- * Göz damlaları.
- * Suppozituarlar.

Bunların içinde parenteral preparatların bulunması söz konusu değildir. Göz damlaları da ancak belirli koşullarının temini halinde üretimlerine karar verilmelidir. Katı ilaç şekilleri olarak kaşeler, zaten uzun süreden beri hazırlanagelmektedir. Bugün için kaşelerin yerini sert jelatin kapsüller almışlardır.

Sert jelatin kapsüller : Eczane bazında sert jelatin kapsül hazırlayabilmek için, küçük bir kapsül makinasına ihtiyacı vardır (Bu konu 1987 yılında, TEB haberler, AEOB ve Samsun Eczacı Odası Bülteninde yayınlanmış olan seri yazılarımda ayrıntılı olarak verilmiştir). Yine bu doldurma makinasına uygun boş jelatin kapsüllere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu husus zannederseniz EGAŞ tarafından temin edilmektedir. Bunun yanısıra en önemli husus, kişilerin iyi bir şekilde bilgilendirilmesidir. Kullanılacak toz etken maddelerin ve bunun yanında, eğer gerekli ise, kullanılacak olan farmasötik fonksiyonel yardımcı maddelerin toz özelliklerinin bilinmesi ve hesabının ona göre hazırlanması gerekmektedir.

Bu toz özelliklerinin saptanması, her eczacıya her eczaneye ayrı ayrı bırakılmamalıdır. Aynı özelliklere sahip madde/ler aynı hazırlama yöntemiyle birlikte tek ve valide edilmiş bir reçeteye göre veya üretim föyüne göre hazırlanmalıdır. Ancak bu temin edildiği zaman üründe değişmezlik söz konusu olabilir (5).

Sert jelatin kapsülün hangi numarada olanının seçilmesi gerektiği yanında seyreltici ajan olarak hangi maddenin kullanılması gerektiği de belirtilmiş olmalıdır. Yazılacak reçete formülü hem doktorun elinde ve hazırlayacak eczacının elinde (NRF) gibi hazır bulundurulmalıdır. Toz kümesinin her hacmen doluşda ne kadar bir ağırlığa eşdeğer olduğu veya, her ağırlık hesabında ne kadar hacim işgal edeceğinin bilinmesi yapılan işlemin doğruluğu için geçerlidir. Bu nedenle, etken madde/lerin ve kullanılan yardımcı maddelerin küme dansitelerinin bilinmesi ve değişiklik halinde bu değişikliğe göre yeniden hesap yapılması gerekmektedir (6). Çünkü kapsül doldurma işlemi hacim esasına göre yapılmaktadır. Halbuki reçetede verilen maddeler ağırlık olarak verilmişlerdir.

9. Mart 1991 tarihinde Frankfurt da yapılan 537 numaralı APV, Mesleki gelişme Kursunda ele alınan bir kaç örnekten burada söz etmek istiyorum (7).

NRF - Reçeteleri

Monografi	Dozu (mg)	Seyreltici * ajan	Kaps. Büyüklüğü
Allopurinol - kapsül	100	B	0
Kodeinfofat - Kapsülü	30	A	1
Askorbik Asit - Kapsülü	200	A	1
Dimenhidrinat-Kapsül	40,80	A	1
Dimenhidrinat-Kapsül+Kafein	40,80	A	1
Difenilhidranin hidroklorür-kapsül	25	A	1
Doksisiklin-kapsül	100	A	1
Efil efedrinhidroklorür-kapsül	5	A	1
Propranolol hidroklorür-kapsül	40	A	1
Tetrasiklin hidroklorür	250	A	0

* A : Mannitol 99.5 % + Koll. Silisyum dioksit 0.5 %

B : Mannitol 98.5 % + Koll. Silisyum dioksit 2.0 %

FNA - Reçeteleri (NL) (Formunarium der Niederlandischen Apotheker, Hollanda Eczacıları Formüleri).

Fenil butazon - kapsül	100	MgO	1
Siklizin - kapsül	50	Cell	2
Oksitetrasiklin hidroklorür-kapsül	250	SiO ₂	1
Lityum karbonat-kapsül	150	Cell	2
Kloramfenikol - kapsül	250	Cell	1
Prometazin hidroklorür-kapsül	10	Cell	1

Cell : Mikrokristal sellüloz (Avicel, Emcocel)

SiO₂ : Kolloidal Silisyum dioksit.

MgO₂ : Ağır magnezyum oksit.

Görüldüğü gibi, dozu, dilüsyon için hangi maddenin kullanılacağı belirlenmiştir. Yine aynı formüllerde (FNA) kapsüller için kuru saklayınız ibaresi etiket üzerinde yer almaktadır. Saklama süresi için de 3 yıllık bir süre öngörülmektedir (8).

Haricen kullanılacak yarı-katı veya sıvı ilaç şekilleri : Eczane bazında bu tip preparatlar en yaygın örneği teşkil etmektedirler. Bu amaçla kul-

lanılacak aletlerin özellikleri saptanmalıdır. Ayrıca farmasötik yardımcı maddelerin özelliklerinin de açık olarak belirlenmesi gerekmektedir. İster belli bir formülere göre ister, "Lege artis" şeklinde bir hazırlama olsun, herbirinde yine üretim ve kontrol protokollarının düzenlenmesi yasa gereğidir. Bu konuda (NRF) den iki örneği vermek istiyorum.

TIRNAK DÜŞÜRÜCÜ MERHEM (NFR) **UNGUENTUM CONTRA ONYCHIAM**

Hazırlanması :

Üre	8.0 g
Beyaz mum	1.0 g
Lanolin	4.0 g
Sıvı parafin	3.0 g
Beyaz vazelin	4.0 g
	20.0 g

- * Üre ince toz edilip, 180 no.'lu elekten geçirilir.
- * Beyaz mum, lanolin ve parafin tartılıp, su banyosunda eritilir, krem kıvamı alana kadar karıştırılır.
- * İnce toz edilmiş üre yavaş yavaş bu karışıma ilave edilir.
- * Karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur.
- * Üç değirmenli silindirden geçirilir.

Kullanma yeri :

Tırnak düşürmek için

Ambalajlanması :

Tüp veya kavanozda verilir.

Saklanması :

Sıkı kapalı ve ışıktan uzak saklanmalıdır.

Stabilitesi :

Bu preparatın dayanıklılığı, Lanolinin okside olması ve peroksit oluşturması nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle tüpde saklanması daha uygundur.

ÇİNKO OKSİT SULU PUDRASİ (NRF) **ZINCI OXIDI LOTIO**

Hazırlanması :

Çinko oksit	20.0 g
Talk	20.0 g
Gliserol (85%)	30.0 g
Su	30.0 g
	100.0 g

- * Çinko oksit ve talk 300 no. 'lu elekten geçirilir.
- * Her iki made tartılır, karıştırılır ve bir etüv içinde, ince bir tabaka halinde serilip, 180°C de bir saat süre ile kurutulur.
- * Soğutulduktan sonra karışım, % 85'lik gliserol ile bulamaç haline getirilir.
- * Taze kaynatılmış ve tekrar oda sıcaklığına getirilmiş su, porsiyonlar halinde karıştırılarak ilave edilir. Bu karıştırmaya homojen bir süspansiyon oluşana dek devam edilir. Bu amaç için bir karıştırıcı kullanılması sonucu olumlu yönde etkiler. Çünkü bu kez tozlar, karışan sıvıya ilave edilerek süspansiyonun homojenitesi sağlanmış olur.

Kullanma yeri :

Dermatitlerde; akut ve kronik ekzamada kullanılmaktadır.

Ambalajlanması :

Geniş ağızlı bir şişeye konmalıdır.

Saklanması :

Sıkı kapalı olarak saklayın.

Etikette bulunması gereken uyarılar:

Kullanılmadan önce çalkalayınız.

Her ne şekilde olursa olsun, üretilen ilaç şeklinin stabilitesi hakkında hastaya bir fikir verecek şekilde üzerine yazılmalıdır. Bunun için en iyi yol etiketin veya prospektüsün bu amaçla kullanılmasıdır. Dermatik preparatların eczanelerde üretimi her geçen gün devamlı bir artış göstermektedir. Yine kapsül olsun merhem olsun, bu tür yapımların ambalaj materyallerinin tek elden ve standart bir biçimde üretilip, bunu kullanacak eczacıya verilmesi gerekmektedir. İlaçların fiziksel şekilleri katıdan sıvıya gittikçe stabilite ve etkileşme problemleri de artmaktadır. İlaç şekillerinin stabilite, sıvı katı oluşlarına göre ve tiplerine göre de farklılık arz etmektedir. Mecburiyet olmadıkça konservan bir maddenin eczanede üretilen preparata ilavesinden kaçınılmakta buda raf ömrünün kısaltılmasına neden olmaktadır. 1987 yılında, Alman Eczacıları Birliği Merkez Laboratuvarı (ZL) uzmanları, diğer AET ülke uzmanları ile yapmış oldukları toplantıda;

- * Mikroorganizmaların kontaminasyonundan uzak bir üretim,
- * Primer ambalajdan gelebilecek bir kontaminasyon rizikosunun bertaraf edilmesi,
- * Kullanılışında, verişi veya uygulamayı doze edebilecek bir sistemin hazır bulundurulması (Clip - Top kapak sistemi gibi),
- * Sınırlı bir dayanıklılık için düzgün bir tarif,
- * Gereği haline formülün nasıl değiştirileceği,

konularında kararlar almışlardır. Eczanede üretilen yapımların stabilite hakkında yapılan bir Meslekiçi kursda ilaç şekilleri hakkında aşağıdaki stabilite süreleri verilmiştir (8).

FNA ya göre eczanede üretilen preparatların stabil kalma süreleri (raf ömürleri)

İlaç Şekli	Saat	Hafta	Ay	Yıl
Kapsül	-	-	-	3
Kavanoz içinde krem (konserve edilmemiş)	-	-	3	-
Tüpde krem (konserve edilmemiş)	-	-	-	1
Sıvı ilaç (konserve edilmemiş)	-	2	-	-
Sıvı ilaç (konserve edilmiş)	-	-	6	-
Burun damlası	-	-	3	-
Göz damlası (konserve edilmiş)	-	-	1	-
Göz damlası (konserve edilmemiş)	24	-	-	-
Göz banyosu (konserve edilmiş)	-	-	1	-
Göz banyosu (konserve edilmemiş)	24	-	-	-
Haricen kull. sıvı ilaç (konserve edilmemiş)	-	2	-	-
Haricen kull. sıvı ilaç (konserve edilmiş)	-	-	6	-
Susuz merhem (tüpte)	-	-	-	1
Susuz merhem (kavanozda)	-	-	6	-
Suppozituar (Al. varak arasına dökülmemiş)	-	-	1	-

Yine aynı meslekiği kursunda belirtilen ve hammaddelerin stabilitesine ait örnekleri vermek istiyorum.

Madde adı	saklama süresi	saklama koşulu
Aminofenazon	10 yıl	ışığından uzak
Benzoik asit	10 yıl	ışığından uzak
borik asit	10 yıl	-
Kalsiyum glukonat	10 yıl	-
Kalsiyum hidrojen fosfat	10 yıl	-
Kafur	10 yıl	-
Klorheksidin glukonat Çöz. % 20	2 yıl	ışığından uzak
Sitrik asit	10 yıl	-
Kafein	10 yıl	-
Kresol	10	ışığından uzak

Yerfistığı yağı	-	tam dolu olarak, ışıktan uzak, 2-15°C de, 2 yılda bir kez kontrol edilecek.
Katı parafin	10 yıl	-
Gliserin	10 yıl	-
Glukoz	10 yıl	-
Mannitol	10 yıl	sıkı kapalı olarak
Beyaz vazelin	10 yıl	-
Lanolin	-	ışıktan uzak bir yerde serin bir ortamda, tüm özellikler iki yılda bir kez kontrol edilecek.

Burada belirtilen hususlar sadece, kurs içinde (MİEP) yeralan üretim bahsine kısa bir değinmedir. Eğer bu konuda daha fazla ve ayrıntılı bilgi isteniyorsa, bizzat başvurulmalıdır. Üretim konusunda, Göz preparatları ayrıca işlendiği için bu konuya da hiç değinilmemiştir.

KAYNAKLAR :

- 1 - DITZEL, P., "34. Jahreskongress der APV, Arzneimittel Herstellung in der Apotheke", Deutsche Apotheker Ztg., 128, Nr 11, 567 (1988).
- 2 - HANKE, G., "Federal Almanya'da Eczanelerde Üretim", 14. Mayıs, TEB, Seri Konferansları, Hilton/Ankara, 1989.
- 3 - BAYKARA, T., YÜKSEL, N., "Farmasötik Üretimde İşlem Geçerliliği", TEB, 2. Bölge, Ankara Eczacı Odası Bülteni, 8, Sayı 4, 279 (1986).
- 4 - THOMA, K., "Arzneimittelsicherheit", Govi-Verglag GmbH, Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt, a.M., 1989.
- 5 - BAYKARA, T., "Eczanede İlaç Üretimi - I, Katı ilaç şekillerinden kapsüllerin eczanelerde hazırlanması", TEB, 6. Bölge Samsun Eczacı Odası Bülteni, 5, Sayı 17, 28 (1987).
- 6 - BAYKARA, T., "Eczanelerde İlaç Üretimi - II, katı ilaç şekillerinden kapsüllerin eczanelerde hazırlanmaları", TEB, 6. Bölge Samsun Eczacı Odası Bülteni, 5, Sayı 18, 37 (1987).
- 7 - APV - Kurs Nr. 537, "Herstellung und Qualitätskontrolle ve Pulvern, Granulaten, Trockensaefen, Kapseln, " 9. Maerz. 1991, Frankfurt a.M.,
- 8 - APV - Kurs Nr. 469, "Haltbarkeit von Grunstoffen und Zubereitungen in der Apotheke", 4. Maerz. 1989, Wiesbaden