

ECZANELERDE İLAÇ ÜRETİMİ-IV

Oftalmik Preparatlar ve Eczanelerde Hazırlanmaları

Doç. Dr. Tamer BAYKARA

A.Ü. Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji

Anabilim Dalı

Tandoğan - Ankara

Bilindiği gibi oftalmik preparatlar, steril olması gereken ilaçlar grubuna girmektedirler. Bu nedenle aseptik koşullarda hazırlanmalı, daha sonra steril filtrasyonla ilaç kabına doldurulmalı veya doldurulduktan sonra eğer uygun ise sterilize edilmelidirler.

Göz harici ortama açık bir organdır. Denebilir ki, harici ortama açık bir organa uygulanacak bir ilacın steril olma zorunluluğu gereksizdir. Aslında bu fikir doğrudur. Ancak, oftalmik preparatların steril olması zorunluluğu iki amaçtan kaynaklanmaktadır.

- Saklama sırasında mikroorganizma üremesine mani olmak,
- Kontamine olmuş ilacın saklama süresi içinde mikroorganizma bakımından zenginleşmesi, sağlam veya yaralı, hasta gözde bir bulaşma meydana getirmesini önlemek içindir.

Yoksa ilk kez kullanma sırasında açılan ilaç kapağı, kabın içindeki farmasötik şeklin sterilitesini korumamakta, diğer bir deyimle, steriliteyi ilk açmadan sonra garanti etmemektedir. Bu nedenle merhem olsun, çözelti halinde olsun, tüm oftalmik preparatların kapak sistemleri **hermetik**'dir. Zaten ilk kez açılıp uygulandıktan sonra, sterilitesi kaybolmuş ilaç şeklinde mikroorganizmaların çoğalması için, çok dozluk şekillere uygun koruyucular ilave edilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı ileri batı ülkelerinde göz preparatları (merhem, çözelti, süspansiyon v.s.) tek dozluk ambalajlarda (ilaç kaplarında) hazırlanmakta, bir kez kullanıldıktan sonra da atılmaktadır. Genelde bu ambalaj sistemleri, **Redipac, RAKU-Monodosis, Minims, Opulets, Medidroppers, Maxims, Bottle-Pack Aseptic System** veya **Scherer** kapsül şeklinde hazırlanmaktadır.

Göz merhemleri veya göz damlalarından çok fazla özellik istenmektedir. Bunlar önce kullanıcı, yani hastanın istekleri daha sonra da doktorun istekleri olmak üzere iki bölüm halinde bir eczacıya karşısına çıkmaktadır. Tüm bu istekleri, kendi mesleki bilgisini ve ilaç şekli hakkındaki kendi isteklerini de katarak eczacı karşılamak zorundadır. Hastanın isteklerinden başlayacak olursak;

- Yüksek bir etkinliğe sahip olmalı,
- Gözde herhangi bir uyumsuzluk oluşturmamalı,
- Göze zarar vermemeli,
- Kişinin görme yeteneğini engellememeli veya maskeleyemeli.

Hekim tarafından istenen şartları da şöyle sıralayabiliriz;

- Göze uzun süre etki edebilmesi için, göz üzerinde uzun süre kalabilmeli.
- Göz üzerinde veya göz kapağı mukozasında rahatça yayılabiliş, dağılabilmelidir.

Eczacı ise, hem hastanın ve hemde hekimin isteklerini en üst düzeyde yerine getirme sorumluluğundaki kişidir. Ayrıca ilacın, stabilitesinden, sterilitesinden, ve bu sterilitenin belli bir süre devamından sorumlu olan kişidir. Tüm bu istekleri eczacı gözüyle ele alırsak, göz preparatlarında şu isteklerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Göz Preparatları;

- Değişmeyen ve fonksiyonel bir viskozluğa sahip olmalıdırlar.
- İzotonik olmalıdırlar.
- İzohidrik olmalıdırlar.
- Steril olmalıdırlar.
- Partikül irilikleri belli limitlerin altında olmalıdır (süspansiyon tipli preparatlar için söz konusudur).
- Biyoyararlılığı optimize edilmiş olmalıdır.
- İçereceği fonksiyonel katkı maddelerinin yarar/zarar profillerinin optimize edilmiş olması gerekmektedir (1).

Oftalmik ilaç şekilleri, içerdikleri etken maddelere göre, farklı amaçla kullanılmaktadırlar. Bunlar,

- Enfeksiyonlara karşı kullanılanlar.
- Lokal anestezipler.
- Antiflojistikler.
- Enzim preparatları.
- Boyar maddeleri içerenler.

- Kompleks oluřturucular ve antidotlar.
- Vegetatif ilaçlar.
- Vitaminler.
- Astrenjan özellikteki preparatlardır.

Oftalmik preparatları tiplerine göre řu şekilde sınıflandırabiliriz.

- Gz banyoları
- Gz merhemleri
- Gz spreyleri
- Göz damlaları
- Gz suları
- İnsertler
- Lameller preparatlar
- Kontakt lensler ve zelteleri

Bunların içinde eczane bazında hazırlanabilecekler;

- Gz banyoları
- Göz damlaları
- Gz sularıdır.

Eczanede hazırlanacak göz preparatları için uzun süre saklama diye bir şey söz konusu olmadığı için, yani hemen kullanılacağı için, preparatın hazırlanışının steril filtrasyonla yapılması gerekmektedir. Bu konuda tehlike arzeden ve uzaklaştırılması gereken mikroorganizma grupları şunlardır.

- Pseudomonas aeruginosa
- Basiller ve subtilis grupları
- Koli, Streptokoklar, Pyosiyanuslar
- Mantarlar (Aspergillus fumigatus)
- Virüsler

Eczane bazındaki hazırlamada steril filtrasyon kullanılacağı için, kullanılan membran filtrenin gözenek çapına göre bir arındırma, yani süzme söz konusudur (2-4). Süzülmesi gereken mikroorganizmanın büyüklüğüne göre, kullanılacak filtrenin gözenek çapı seçilmelidir.

Membran filtreler,

- Sellüloz esterleri
- Plastik materyal
- Gümüř bazlı
- Polikarbonat - plastik bazlı

olabilmektedirler. Bunların için ilk üçünün gözenek çapı, 0.2 μm ye kadar inebileceği için, oftalmik çözeltilerin steril filtrasyonunda kullanılmaktadırlar. Polikarbonat - plastik bazlı olanlarda ise, gözenekler, β - ışını bombardmanı ile oluşturulduğu için gözeneklerin çaplarının dağılımı daha dar bir sınır içinde değişmektedir. Bu da güvenliğin bir göstergesidir. Ayrıca kullanılan yöntemin gereği Polikarbonat bazlılarda, 0.2 μm den daha aşağı gözenek çaplarına rahatlıkla inilebilmektedir. Polikarbonat bazlı olanları 140°C de kuru ısı ile sterilize edilebilmektedirler. Fakat sellüloz bazlılar ise, 122°C de yaş ısı ile sterilize edilebilirler. Eczane ölçeğinde yapılacak üretimde devamlı olarak ve büyük hacim süzölemeyeceği için, kullanılacak filtrelerin bir defa kullanılmaya mahsus (Disponible) olması gerekmektedir (5).

Oftalmik çözeltilerin eczanede hazırlanabilmesi için, kontaminasyonu önleyici koşulların temini gerekmektedir. Bu amaçla,

- Kullanılacak hammaddelerin,
- Kullanılacak gereçlerin,
- Ambalaj materyalinin,
- Ortamın

kontrol edilmesi gerekmektedir. Eczanelerde göz çözeltilerin aseptik koşullarda hazırlanabilmesi için, tüm hazırlama işleminin UV-Kutusu içinde yapılması veya en azından doldurma ve süzme işleminin bunun içinde yapılması gerekmektedir. Zira her eczaneye bu amaçla birer adet Laminar-flow cihazının alınması bugünkü koşullarda parasal bakımdan mümkün değildir. Çözeltinin hazırlanacağı distile suyun ağzının bu amaçla yeni açılmış olması gerekmektedir. Gerekli olan izotoni hesapları önceden yapılmış olmalı bu amaçla kullanılacak yardımcı maddenin (NaCl, KCl v.s.) çözeltiye ilavesi, etken madde/maddeler ile birlikte yapılmalıdır. Eğer çözeltinin pH sı bir tampon madde ile ayarlanacaksa, (bu amaçla en yaygın olarak, fosfat veya borat tamponu kullanılmaktadır. İzotoni ve İzohidri ve tamponlarla ilgili bilgi, V no.'lu yazıda verilecektir). Daha sonra tek kullanıma mahsus 0.2 μm lik membran filtreden süzme, steril bir plastik enjektör kullanılarak yapılmakta ve UV-Kutusu içinde steril şişesine doldurulmaktadır. UV-Işınlarının en etkin olanı 253.7 nm dalga boyuna sahiptir. Deriyi tahriş eder. Bu nedenle ellerin ve açık olan derinin örtülmesi ve de gözlerin bir güneş gözlüğü ile işlem sırasında korunması gerekmektedir (6). UV-Kutusu, membran filtreler ve ona uygun enjektörler, EGAŞ in programında mevcuttur. Fakat, hepimizin malumu olduğu üzere, EGAŞ ve vereceği hizmetlerine ait ruhsatlar

bir yıla yakın bir süreden beri oyalanmış ve verilmemiştir. Ancak, şayın Bakanımız, Sn. Bülent AKARCALI'nın göreve başlamasından bir hafta kadar sonra bu çağdaş yaklaşımı desteklemesi ve ruhsatların verilmesinden sonra, gerekli olan madde ve gereçlerin yurt içi ve yurt dışı siparişleri verilebilmiştir. Kendilerine teşekkürlerimizi arz ederiz.

Yine Hollanda EGAŞ'ı olan OPG nin yaptığı gibi göz çözeltilerinin konacağı damlalıklı cam şişeler, plastik poşetlerinin içinde steril olarak eczanelere EGAŞ tarafından gönderilecektir. Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyetinin iki yıllık yeni dönemde, bölgelere giderek meslektaşlarına sunacağı Meslek İçi Eğitim Programları (MiEP)nda, bu konulara geniş yer verilecektir. Hatta programlara katılacak olan meslektaşlarımıza gereken pratiğin yaptırılması sağlanacaktır.

KAYNAKLAR :

- 1 — Brückner, R., «Schaedigungen des Auges durch Medikamente.», Klin. Mbl. Augenhk., **162**, 772 (1973).
- 2 — Hugill, P.R., Osheroff, B.J., Skolaut, M.W., Am. J. Hosp. Pharm., **17**, 535 (1960).
- 3 — Frauch, P., Pharm. Acta Helv., **45**, 80 (1970).
- 4 — Van Ooteghem, M., Pharm. T. Belg., **45**, 69 (1968).
- 5 — Fuchs, M.E.A., Fischer, W.H., CZ-Chemie-Technik, **2**, 439 (1973).
- 6 — Austin, P.R., Timmerman, S.W., «Design and operation of clean rooms.», Business News Publ. Co., Detroit (1970).

Düzeltilme :

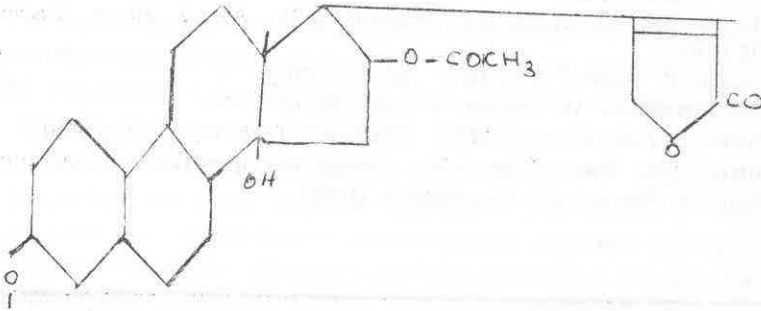
Bültenimizin, 19. Sayısında (Ağustos 1987), 109-113. Sayfalar arasında yer alan, «**Eczanelerde ilaç üretimi - III, Sert jelatin kapsüllere doldurulacak tozların karıştırılması**» başlıklı yazımda, Şekil 3 ve Şekil 4'ün altyazıları yanlışlıkla ters olarak tarafımdan yerleştirilmiştir. Bu nedenle, Şekil 4'ün altyazısı, Şekil 3'ün altına ve Şekil 3'ün altyazısı da, Şekil 4'ün altına gelecektir. Bilgilerinize sunar, hatanın bağışlanmasını rica ederim.

Zakkum Kargaşası ve Yanlışlıklar Dizisi

Ecz. Sadi SUBAŞI

Günlerdir kamuoyunu oyalayan, binlerce hasta ve hasta sahibini tedirgin eden, tıp camiasını birbirine düşüren, politikacılar için yeni bir istismar aracı yaratan, Akdeniz ikliminin simgesi, tabii güzellik örtüsü «ZAKKUM» nedir?

ZAKKUM : Apocynaceae familyasından olan Nerium Oleander adlı bir bitkidir. Bir Akdeniz bitkisi olan Zakkumun etken maddesi daha çok yapraklarında bulunan ve oleandrin adı verilen bir glikozittir. Bu glikozit hidroliz sonunda «Oleandrogenin ve Oleandroz»a ayrışır. Kalp kuvvetlendiricisi olarak tanınan bir drog olup, tıbbi dozlar dışında şiddetli toksik etkisi mevcuttur.



oleandroz

—Oleandrin—

T.R.T. nin olayı ana haber bülteninde «bir Türk Doktoru Kanseri Tedavi eden İlaç buldu» başlığı ile ana haber olarak vermesi ve iyi olan bazı hastaları konuşturarak habere uzun bir süre ayırması, bu korkunç hastalığın pençesine düşmüş binlerce hasta ve hasta sahibini erken bir umuda, arkasından da büyük bir hayal kırıklığına uğratmıştır.

Yıllardır Akdeniz Bölgesinde karayolları kenarlarını ve dere yamaçlarını süsleyen bu güzel bitki, bir anda kimisine göre hayat kurtarıcı, kimisine göre de el sürülmesi bile öldürücü olarak tanıtılmaya başladı.

Konu öylesine istismar edilmeye başlandı ki, yapılan yanlışlara her kesim adeta yeni bir yanlış eklemeye kendisini zorunlu hissetti.

Hele, hele TRT de daha sonra yayınlanan «Panorama» programını izledikten ve bilim adamlarının olaya yaklaşım tarzlarını gördükten sonra sade vatandaş kime, neye, nasıl inanacağını adeta şaşırıldı. Bu konuda öyle yanlışlar yapıldı ki, üzülmemek elde değil. Halk arasında bir deyim vardır «Bir deli bir kuyuya taş atmış, kırk akıllı gelip bu taşı çıkartmamış» diye, işte «Zakkum olayı» da ona benzedi.

Neydi bu yanlışlar;

1 — Bu olayda ilk ve büyük yanlış TRT tarafından yapıldı. Etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış ve ilaç olarak kullanılmaya başlanmış gibi duyurulması, ana haber bülteninde baş haber olarak ve uzun bir süre ayrılması sade vatandaş haklı olarak büyük bir umuda kattırırken, bilim çevrelerini de şaşkınlığa ve arkasından da büyük bir tepkiye itti. Kısa süre sonra sonuçlarının kesin olmadığı ve ilaç olarak henüz kullanılır düzeyde bulunmadığı, hatta toksik olduğu için bu bitkiye el sürülmemesi yetkililerce açıklanınca hasta ve hasta sahipleri arasında büyük bir umutsuzluğa neden oldu.

Haberin siyasi nedenlere dayandığı iddiaları bir yana, bu kadar geniş bir halk kesiminin en hassas duyguları ile böylesine sorumsuzca oynanması bile bu yanlışlığı göstermeye yeter sanıyorum.

Ne yapabilirdi TRT;

Haber Bülteninin 3-4. sırasında «Bir Türk doktorunun kansere iyi gelen bir ilaç bulduğunu, ancak araştırmaların devam ettiğini» sansasyon yaratmadan duyurabilir ve aynı akşam yetkili bilim adamları, Türk Tabipler Birliği, Türk Eczacıları Birliği, Barolar Birliği, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü yetkilileri ile adı geçen Doktorun ve iyi ettiği bir kaç hastanın katıldığı haber programı düzenleyebilir ve konuyu kamuoyuna ilmi ve hukuki yönleri ile duyurabilirdi. O zaman kimse TRT yi suçlayamaz, haber niteliği yönünden de alkışlardı.

2 — İlk haberin yarattığı tepkilerin azaltılması için alen acele düzenlenen Panorama programındaki tartışma ise kamuoyunu tatmin etmekten uzak, bazı kesimlerin gövde gösterisine dönüşmüştür.

Ortada bir ilaçtan bahsedilmektedir. İlaçta tek yetkili olan Eczacı ortada ve tartışmada yoktur. Panorama'ya hukukçu katılmaktadır, Türk Eczacıları Birliği temsilcisi yoktur, ki Türk Eczacıları Birliği'nin başında bitkisel ilaçları en iyi bilebilecek bir bilim adamı, Farmakog-nezi Profesörü Sn. Mekin TANKER bulunmaktadır.

Neden katıldığı anlaşılamayan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı müsteşar yardımcısı vardır, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü yetkilisi eczacılar yoktur.

Bu nasıl bilimsel bir tartışmadır? Tartışmanın en olumlu kişisi ilk gün yaptığı talihsiz açıklamalarının aksine konuya daha objektif yaklaşan ve konuyu bilimsel bir komiteye havale edeceğini söyleyen Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Sayın Bülent AKARCALI idi.

3 — En büyük yanlışlardan birini de sanıyorum Türk Tabipler Birliği Başkanı ve tıp bilim adamlarının konuya yaklaşım tarzlarıydı. Evet olay TRT tarafından yanlış bir şekilde lanse edilmiştir. Kamuoyu ve hastalar yanıltılmıştır. Belki bir yerde adı geçen doktorun reklamı da yapılmıştır. Tüm bu yanlışlar bir yana, ortada bir gerçek vardır. O da birisi bir şey iddia etmektedir. Bu iddia çok geniş bir kesimi ve çok hassas olduğu bir konuyu ilgilendirmektedir. Ve de birileri «Biz bu ilacı tüm umutlarımızı yitirdiğimiz anda kullandık ve iyi olduk» demektedirler.

Bu doktor belki yasaları çiğnemiştir, insanları kobay gibi kullanmıştır, belki ölümlere de neden olmuştur. Siz Tabipler Birliği Başkanı, Siz Tıp Bilim Adamları haklı olarak bu doktorun cezalandırılmasını isteyebilirsiniz. Ona gerek meslek örgütü olarak ve gerekse yasal olarak işlemler yapabildiniz. Bunların hepsine evet. Ama bunun yanında ortada bir iddia vardır. «Şunu iyice inceleyelim, yetkili araştırma merkezlerine inceletelim, ondan sonra yorum yapalım» diyebilmelisiniz. Oysa siz ne yaptınız? Bir maddenin bir hastalığa iyi geldiğini tesadüfi ve merakı sonucu bulunduğunu iddia eden meslektaşınıza yükleniniz de yükleniniz. Yok bunu hangi bilimsel derginizde yayınladınız? Yok bunu hangi bilimsel olanaklarınızla denediniz? gibi sorularla kimi tatmin edebildiniz. Bu doktor zaten bilimsel olarak bunu kanıtlayabilse, bir akademik yayın organında yayınlayacak düzeyde olsa bu tür tartışmalar doğar mıydı?

Oysa «anlat bakalım, kaç hastayı tedavi ettiniz ve % kaçını iyi oldu? Göster bakalım bu hastaların iddia ettiği gibi umud kesilmiş kanser vakaları olduğunu kanıtlayan hasta raporlarını? Göster bakalım bu hastaların tedavisinden önceki ve sonraki radyolojik ve biyolojik raporlarını» Soruları ile adı geçen hekime de yaptıklarını anlatma ve kamuoyunu da aydınlatma şansı verseydiniz daha iyi olmaz mıydı? Bu ilaç ileride az bir ihtimal de olsa kanıtlanırsa sizler kamuoyu karşısına nasıl çıkacaksınız?

Tabii bu tür hazırlıkların yapılması için önceden süre tanınmayan ve oldu bittiye getirilen bu programın asıl sorumlusu TRT dir.

Sonuçta kamuoyu tam aydınlatılamazken, tıp ve ilaç konuşulması gereken bir program TRT sayesinde, bu kez de bir hukukçunun reklamını yaparak parsayı toplamasını sağlamış oldu.

KAYNAK

— Prof. Dr. Turan BAYTOP — FARMAKOGNOZİ