

Simpozyumda Tebliğ :

Sedat UYGUR

Kimya Y. Mühendisi

İlsan İlâç San. A. Ş.

Geliştirme Müdürü

Konu: İlâç analiz metodlarının standart hale getirilmesi.

Özet: İlâçların analizleri için tatbik edilen kontrol metodları muhtelifdir. Kodekslerde, farmakopelerde başka başka kontrol metodları bulunduğu gibi, resmi olmayan kitaplarda ve yapılan çeşitli araştırmaların neticelerinde farklı metodlar verilebilmektedir.

Tek bir ham maddenin analizinde dahi birbirine çok yakın iki metod farklı neticeler verebilirken, birçok maddeyi yanyana ihtiva eden müstahzarda analiz metodlarının farklılığı önemli rol oynamaktadır; ekstraksiyon metodlarının değişikliği neticeyi büyük ölçüde farklı kılabilir.

İlâç imalatçısı doğru neticeyi veren analiz metodlarını araştırmalı bulmalı ve tatbik etmelidir. Ancak başka başka ilâç yapımcıları ile devlet kontrol müesseselerinin aynı ham madde ve aynı tip müstahzar için aynı ekstraksiyon ve aynı analiz metodunu kullanmaları yeni kontrolün standart hale getirilmesi zarıdır ve bunu temin edecek yer devletin resmi kodeksi ile devlet kontrol Merkezlerinin bültenleri olmalıdır. Halbuki, elimizde mevcut son Türk Kodeksi 1954 tarihini taşımakta ve bunun tabibi bir neticesi olarak da 15 yıldır süratle gelişen tıp ve farmasi ilminin gerek yeni buluşlarından gerekse tekniğinden yoksun bulunmaktadır. Filhakika, 1954 den sonra yeni kodek çalışmaları yapılmıştır fakat, maalesef birtürlü kanunlaştırılmadığından basılamamış

ve yüzü görülmeden şu anda eskimiş bulunmaktadır.

Şu anda Türkiye'de, değil müstahzarlar için basit ham maddelerin dahi standart kontrol metodlarını veren bir kodeks yoktur. Bazı münferit çalışmalar hariç ilâç kontrol standartlarının tesbiti için programlı bir çalışmaya başlanmış değildir. Bu standartların hazırlanması metod farklarından doğacak anlaşmazlıkların önlenmesini, kalitenin yükselmesini temin edecektir.

Bakanlığımızın bugün yeterli bir «Müstahzar Tetkik Komisyonuna» sahip bulunmayışı esasen son yıllarda çok masraflı ve uzun bir işlem haline gelmiş olan ruhsat alma işini hem çok güçleştirmekte hem de hatalı kararlara cevap olabilmekte, müracaatlara bazan çok geç, bazan da ilmi açıdan tartışılabilir cevaplar alınabilmektedir.

Sağlık Bakanlığımız bu sorunu, kanunu, kanunî hüviyeti bulunan ve vazife mesuliyetleri ile çalışma esasları açıklıkta tesbit edilmiş yeterli bir komisyon kurmak suretiyle halletmelidir.

Herhalde bu çalışmalarda ilâç yapıcısı, devlet ilâç kontrol organları ve üniversiteler yanyana ve elele olmalıdır.

1 —

İlâçların analizleri için çeşitli metodlar mevcuttur. Bu farklılık bazen ilâcın farklı fonksiyonel guruplarının verdiği değişik reaksiyonlara dayanır. Misâl olarak, bir asit, bir

keto, bir de amino gurubu ihtiva eden bir molekülde analiz, bu gurupların herhangi biriyle reaksiyona girecek reaktif ile volumetrik, gravimetrik veya kolorimetrik olarak yürütülebilir. İşte yapılması mümkün olan bu çeşit analizleri çeşitli farmakope'ler kodeksler ve analiz kitapları farklı şekilleriyle vermektedir.

İlaç analizi yapan kişi, bu farklı metodlardan hangisini tercih etmelidir. Şayet bütün metodlar aynı neticeyi veriyorsa mesele kalmaz. Ancak bu farklı metodlar değişik neticeler verebiliyor. Bir başka enterasan nokta da ilâcın analizi için mevcut metod bu madde için spesifik olmayabiliyor.

Bunun gibi analiz yapmanı şaşırabileceğiniz çeşitli hususlar var. Bunları ayrı ayrı kısaca incelemenin ve misaller vermenin yerinde olacağını zannediyoruz.

2 —

İlaçın analizi sırasında farklı metodlar, farklı neticeler verir demistik.

2.1 —

Misâl olarak: Annales pharmaceutique Française 1969, sayfa 201 - 206 da Extrait de belladone üzerinde yapılan analizlerde farklı iki netice verdiği yazılı.

2.2 — Yine yukarda adını ettiğimiz mecmuanın 1967 yılı yayınlığında sayfa 613 - 619 da yer alan bir makale alkaloidlerin analizlerini incelemekte. Burada bir metod, di octyl sulfo succinate de sodium ile titrasyon diğ eri ise pharmacopée Française'in verdiği bir metod.

2.3 —

Journales of pharmaceutical Sciences 1968 yılı sayılarında 643. sayfada poly myxin B 1051. sayfada da

teophylline tuzları için mevcut farklı metodların farklı neticeler verdiği hakkında yazılmış makaleler mevcuttur.

2.4 —

Journales of pharmaceutical Sciences 1968 yılı sayılarında 1667. sayfada sodium estrone sülfate üzerinde yapılan çalışmalarda farklı metodların % 10 farklı neticeler verdiği yazılı.

3 —

Farklı metodlarla aynı neticelerin bulunduğu da şüphesiz varittir.

3.1 —

Tetrazolium Chloride ile yapılan steraoid analizlerinde B.P. U.S.P. ve pharmaceutical analysis ufak tefek farklarla aynı metodu vermektedir. Bu farklar kullanılan solüsyonların hazırlanmasında rengin teşekkülü için geçen zamanda ve çözeltilerin temperatürlerinde ancak bu metodlar üzerinde de konuşulmaya değer. Biz şöyle bir deneme yaptık:

Prednisolon ihtiva eden bir numuneyi iki ayrı kimyager arkadaşlara verdik. Bu iki ayrı analist arkadaş aynı numuneleri sekizer defa çalıştılar. Arkadaşlarımız, aynı numuneyi çalıştıklarını bilmiyorlardı. Buldukları neticeler % 99.2 ile % 101.4 arasında değişiyordu. Burada arkadaşlarımızın çalışmalarındaki standart sapmayı hesapladık. Aynı arkadaşlar ikinci metodla aynı numuneler üzerinde sekizer çalışma daha yaptılar. Bu defa neticeler % 99.6 ile % 100.7 arasında değişiyordu ve hesaplanan standart sapma ilk bulduğumuzdan farklı idi. Biz, standart sapmaları $\sqrt{\epsilon d^2/n-1}$ formülü ile hesapladık. İki ayrı metod için yapılan bu hesaplarımızı daha da ilerlettik. Tolere edilebilen hata nisbeti ve bizim uygulamak istediğimiz standartlarda % 99.9 emin olabilmek

için verilen istatistik rakamlarını ekleyip yeni bir hesap yaptık. Buna göre bu arkadaşların verilen numunede % 2 bir analiz hatasında % 99.9 emin olacağımız bir analiz yapmamız için 1. ci metodla 3. 2. ci metodla 2 numune üzerinde çalışmaları lâzım geldiğini gördük. Bu çalışma sanırız ki seçilecek metodun önemini ortaya koymaktadır.

3.2 —

Bunun gibi U.S.P. XVII pharmacopeé française 1965 pharmaceutical analysis ve B.P. 1963 İsoniazide için farklı metodlar veriyor.

4 —

Diğer bir konu da çeşitli pharmacopeé'lerin koyduğu standartların birbirinden farklı olduğu meselesindedir. Bu fark madde için tâyin edilen fizik vasıfların yanısıra miktar tâyinleri üzerinde de kendini göstermektedir.

4.1 —

U.S.P. XVII pharmacopeé française 1965 P.P. 1963, Riboflavin için % 97 ile % 99 arasında değişen miktarları aramakta. Bu üç ayrı pharmacopeé Riboflavin'in çevirme açısı için -112 ile -138 arasında değişen farklı rakamlar veriyor.

4.2 —

Oleum ricini için Türk Kodeksi 1954 U.S.P. XVII, pharmacopeé française, B.P. 1963 arasında farklar olduğu gibi bazılarının aradığı vasıflarda diğerleri hiç bahsetmiyor.

5 —

Journales of pharmaceutical Science Vol. 51 No: 6 sayfa 594 den enterasan bir araştırma var. Burada iki ayrı metodla Nikethamide tâyin edilmiş ve aynı sonuçlar bulunmuştur. Bu iki ayrı metod Nikethamide yanında niacin, niacinamide ve ni-

cotinic asitin 5 ayrı esteri mevcutken tekrarlanmış. Metodlardan 1. cisi bu 7 maddenin 5 inden etkilenmemiş fakat ikisinden % 1.2 kadar etkilenmiş. 2. ci metod ise 7 maddenin her birinden etkilenmiş ve bazıları neticeyi % 9 kadar saptırmış.

Müstahzarlarda yapılan analizlerde bazı metodların spesifik olabilmesi için aynı ekstraksiyon metodlarının kullanılması zarureti mevcuttur. Alkaloid miktar tâyininde ve bazı extrelerle hazırlanmış müstahzarlardaki müessir maddelerin tâyinlerinde farklı ekstraksiyon metodları değişik neticelerin alınmasına sebep olabiliyor.

6 —

Bu metod farklılıkları ve bundan doğacak neticelerin farkları analiz yapanı kararsız kılabilir. Hele, bu, analiz yapanın elinde kendi memleketinin bir kodeksi yoksa.

Maateessüf elimizde bir Türk Kodeksi yoktur. Son baskısı 1954 de yapılan, içinde yeni maddelerden pek azını bulmak mümkün olan kodeksden bahsetmek istemiyoruz. 1954 den sonra da yapılan kodeks çalışmaları çeşitli nedenlerle kanunlaşmamış ve yeni kodeks daha yüzü görülmeden eskimiştir.

İlâç imalâtçısı elbetet doğru neticeyi veren metodu aramalı ve bulmalıdır ancak, başka ilâç imalcileri ile devlet kontrol müesseseleri, aynı ham madde ve aynı tip müstahzar için aynı ekstraksiyon ve aynı analiz metodunu kullanmalı yani kontrol standart bir hale getirilmelidir.

7 —

Bakanlığın bugün yeterli bir «Müstahzar tetkik komisyonu» yoktur. Derken şüphesiz; mevcut komisyonun çalışma ve işleme prensiplerinin gerektiği kadar açıklıkta tesbit edilmemiş olduğunu kaset-

mek istiyoruz. Bu durumda ruhsat alma işi güç, belirsiz ve uzun bir yola girmiş oluyor. İlâcın ilk incelenme safhasında tartışılabilir cevaplar alınmaktadır, hatta bunlar arasında bazı resmi pharmacope ve kodekslerin yazdıklarının çok çok aksi cevaplar bulunmaktadır.

Analiz safhasına gelen ilâç aylarca analiz sırası beklemekte analiz için metod imalci fabrikadan istenmektedir. Kendi yaptığı ilâcın analiz metodunu imalciden istemek muhakkak ki imalâtçıyı kontrol açısından lüzumludur. Ancak metodu da verilmiş ilâcın analizi için aylarca beklemek gariptir. Şayet vekâlet yeni yeni metodlar denemekte ise o zaman bu metodları da imalâtçı firmaya bildirmelidir.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı bu sorunu, kanuni hüviyeti de bulunan ve vazife mes'uliyetleri ile çalışma esasları tesbit edilmiş yeterli bir komisyonu, analizler safhasında da firmaları aylarca bekletmeyen kontrol lâboratuarlarını bir an evvel kurma sureti ile halletmelidir.

Devlet eliyle kurulacak Kontrol Lâboratuarları, ilâçları ruhsatı alınırken özel surette hazırlanmış numunelerle değil, piyasaya çıktığı günden itibaren belirli zaman sürelerinde kontrol etmelidir. Bu kontrol muhakkak ki bütün emek ve gayretleriyle mükemmel bir ilâç yapmak için uğraşan ilâç imalâtçısını rahatlatacak, halkın üzerinde de müsbet tesirler uyandıracaktır. Bu suretle zaman zaman basında çıkan ve çoğu zaman sansasyon yaratmak için ya-

zılan «Şu firmanın ilâcı bozuktur, bu firmanın ilâcı toplattırılıyor.» gibi bir takım havadislerin ciddiliğine inanmak, bu işin içinde olanlar tarafından şüpheye, halk tarafından da korku ile okunmamış olacaktır. Kurulacak Kontrol Lâboratuarları verecekleri raporlarla iyi ile kötünün hakiki ayırımına yapacak ve bugün olduğu gibi bir ilâcın piyasada bozuktur damgası yiyerek diğer bütün ilâçlara duyulan güvensizliği önleyecek ve kısa zamanda büyük inkışaf göstermiş ve çok daha fazla inkışaf edebilir durumda olan Millî İlâç Endüstrimizi töhmet altında bırakmayacak ve bu hususta bilgisi olmayan kişilerin muahezesinden kurtaracaktır.

İlâç Endüstrimiz bu yüzden yeni bir Türk Farmakopesini bu suretle standartlaşmış analiz metodlarını bekliyor.

İlâç Endüstrimiz bu yüzden geniş kadrolu ve geniş imkânlarla sahip Devlet Kontrol Lâboratuarlarının kurulmasını bekliyor.

8 —

Bu çalışmalara yardım edecek olanlar muhakkak ki en başta ilâç imalcileri olmalıdır. Bu hususta üniversitelerin yardımlarının da olması pek tabiidir. Hatta bu konuda üniversiteyi esas almak, ilgili bakanlıkla ilâç yapımını ona yardımcı kılmak gibi bir başka alternatif de düşünülebilir.

Ancak bir karara varmanın ve bu behemahal uygulamanın sayısız faydasına inanıyoruz.

Saygılarımızla,